

3.3 Metabolismus lipidů

Trávení a vstřebávání lipidů

Převážnou část lipidů v běžné smíšené potravě člověka představují triacylglyceroly, méně jsou zastoupeny fosfolipidy, složené lipidy a steroly. V našem zažívacím traktu obstarávají hydrolytické štěpení triacylglycerolů z potravy různé druhy enzymů lipas. Už v ústní dutině je součástí slin lipasa z podjazykové žlázy. Vzhledem ke krátkému působení a následující inaktivaci v kyselém prostředí žaludku je však její funkce málo významná. Podobně v žaludeční šťávě se vyskytuje lipasa, která hraje větší roli pouze u kojenců při trávení mléčných triacylglycerolů. Látky lipidního charakteru tedy procházejí vyššími etážemi zažívacího traktu prakticky nezměněny. Teprve v duodenu začíná a v tenkém střevě dále probíhá složitý proces trávení a resorpce těchto hydrofobních živin.

Enzymovou hydrolyzu lipidů ve střevě podmiňuje přítomnost **žlučových kyselin**, které jsou produkovány játry. Primární žlučové kyseliny, **kyselina cholová a chenodeoxycholová**, se ve žluči vyskytují ve formě konjugátů s aminokyselinami taurinem a glycinem. Konjugáty se vylučují jako sodné nebo draselné soli se žlučí do duodena a jejich úkolem je emulgace lipidů a tvorba smíšených micel s lipidy i s produkty lipolýzy v duodenu a tenkém střevě.

Mono- a diacylglyceroly, neesterifikované mastné kyseliny a cholesterol tvoří spolu se žlučovými kyselinami smíšené micely, které se na kartáčovém lemu vstřebávají do enterocytů. Uvnitř těchto buněk se volné mastné kyseliny enzymově aktivují na příslušné acyl-CoA a potom spolu s 2-monoacylglyceroly v reakcích katalyzovaných specifickými acyl-CoA-transferasami znovu vznikají triacylglyceroly. V enterocytu se z nich (a cholesterolu, esterů cholesterolu a fosfolipidů) tvoří chylomikrony, které následně exocytózou přecházejí do lymfatického řečiště. Neesterifikované mastné kyseliny o kratším řetězci (do C10) přecházejí do portálního oběhu, kde cirkulují ve vazbě na albumin.

Významná část žlučových kyselin je v průběhu pasáže tenkým střevem resorbována a cestou vena portae (*vrátnicová žíla*) se vrací do jater. Odtud se znovu secernuje do žluči a žlučí do střeva. Tato cirkulace se nazývá **enterohepatální oběh** žlučových kyselin. Část primárních žlučových kyselin se ve střevě přeměňuje na sekundární a terciární žlučové kyseliny (*deoxycholová a lithocholová kyselina, resp. sulfolithocholová a ursodeoxycholová kyselina*), které také prodělávají enterohepatální oběh. Zbytek neresorbovaných žlučových kyselin zůstává součástí stolice.

Pankreatická šťáva – produkt exokrinní funkce slinivky břišní – obsahuje mimo jiné enzymy zejména lipasu, fosfolipasy a cholesterolesterasu. Triacylglyceroly z potravy se

hydrolyzují pankreatickou lipasou přednostně v polohách 1 a 3 glycerolu na diacyl- a monoacylglyceroly, méně často i v poloze 2 na volný glycerol a příslušné mastné kyseliny. Fosfolipasy štěpí na různých místech molekuly fosfolipidů (*viz kap. 2.4*) a cholesterolesterasa odštěpuje z esterů cholesterolu mastnou kyselinu v poloze 3.

Hormonální regulace trávení a vstřebávání lipidů spočívá v produkci cholecystokininu a sekretinu. Cholecystokinin se tvoří v mukose dvanáctníku a horní části jejunu. Podporuje sekreci žluči a pankreatické šťávy a tlumí vyprazdňování žaludku. Sekretin je tkáňový hormon pocházející z buněk tenkého střeva, který stimuluje exokrinní pankreatické buňky k produkci šťávy a tvorbě hydrogenuhličitanu.

Metabolismus lipoproteinů

Do enterocytů tenkého střeva se z lipoidních látek uvolněných trávením resorbuje volný cholesterol, mono- a diacylglyceroly, volný glycerol a mastné kyseliny. Tato cesta se někdy označuje za exogenní (*střevo – cirkulace – játra*). Následuje reesterifikace cholesterolu a reesterifikace mono- a diacylglycerolů mastnými kyselinami většími než C14. Tyto děje probíhají v enterocyty a jejich produkty vytvářejí jádro **chylomikronové částice**.

Endogenní triacylglyceroly našeho organismu jsou za normálních okolností esterifikovány v poloze C1 glycerolu palmitovou kyselinou, na C2 stearovou nebo linolovou kyselinou a na C3 olejovou kyselinou. Estery cholesterolu cirkulující v plazmě obsahují linolovou a linolenovou kyselinu, zatímco buněčné estery cholesterolu obsahují více olejové a palmitolejové kyseliny.

Enterocyt syntetizuje současně **apoproteiny** apo A-I, A-II, A-IV a B-48, které spolu s fosfolipidy a s menším podílem volného cholesterolu pokrývají povrch chylomikronu. Funkčně nejdůležitějším a pro chylomikron typickým apoproteinem je **apo B-48**. Přesto, že na povrchu každého chylomikronu je ho jen jedna molekula, rozhoduje o sekreci chylomikronu z enterocytu do lymfatického řečiště a zůstává v chylomikronu vázán po celou dobu jeho životnosti až do okamžiku, kdy je jako chylomikronový zbytek, "*remnant*", resorbován jaterním hepatocytem.

Na této cestě získává chylomikron od HDL apoproteiny C-II, C-III a apo E (*všechny syntetizované hepatocytem*), dále fosfolipidy a cholesterol. Zisk apo C-II umožňuje interakci mezi triacylglyceroly jádra chylomikronu a lipoproteinovou lipasou vázanou na povrchu cévního endotelu, zvláště v tukové a svalové tkáni. Tím se uvolňují mastné kyseliny pro potřeby tkáňového metabolismu a jádro chylomikronu se zvolna zmenšuje. Také jeho povrchové součásti – apo C-II, C-III, fosfolipidy a volný cholesterol – se předávají zpět částici

HDL a z chylomikronu zbývá remnant, který je bohatý na apo E a estery cholesterolu, a který je nakonec pohlcen hepatocytem. Mechanismus zachycení chylomikronového remnantu hepatocytem spočívá ve vazbě remnantu, resp. jeho apoproteinu E, na apo E receptory hepatocytu. Tím končí exogenní metabolická cesta.

Endogenní metabolická cesta začíná v játrech a končí na periférii (*játra – cirkulace –periferní tkáň*). Estery cholesterolu totiž slouží v hepatocytu k syntéze žlučových kyselin, obnově membrán a zejména k vlastní jaterní produkci VLDL. **Částice VLDL** vytvořené v játrech ("*nascent VLDL*") jsou bohaté na triacylglyceroly pocházející z jaterní syntézy nebo vychytané z cirkulujících lipoproteinů. Velikost nabídky triacylglycerolů rozhoduje o velikosti VLDL. Ty dále obsahují fosfolipidy a apoprotein B-100. Malá množství apo C-I, C-II, C-III a apo E přítomná v nascentním VLDL, doplňuje tato částice později dalšími, získanými od HDL. Úkolem VLDL je, podobně jako u chylomikronů, poskytovat také volné mastné kyseliny uvolněné intenzivní intravaskulární lipolýzou, kterou katalyzuje lipoproteinová lipasa s podporou koenzymů apo C-I a apo C-II. Jádro VLDL se postupně zmenšuje a v závěru se částice zbavuje i apoproteinů C, takže zůstává opět zbytek relativně bohatý na apo E a na estery cholesterolu. Označuje se jako **IDL** (*nebo VLDL remnant*) a díky obsahu apo E může být zachycen jak LDL receptorem, tak receptorem pro chylomikronové remnanty. V hepatocytu je IDL za normálních okolností z poloviny hydrolyzován a z druhé poloviny se tvoří částice LDL.

Lipoprotein LDL je hlavním nositelem cholesterolu v plazmě a fyziologickou úlohou LDL je tedy zásobování buněk cholesterolem. Obsahuje dále pouze jeden apoprotein, a to **apo B-100**, který je ligandem pro LDL receptory hepatocytu i buněk periferních tkání. Buněčné receptory pro LDL, jejichž struktura i funkce je dobře známa (*Goldstein, Brown – Nobelova cena r.1985*), rozeznávají apoprotein B-100 na částicích LDL a apo E na částicích HDL a IDL. Zdá se, že neváží VLDL ani IDL pomocí jejich apoproteinů B-100.

Endogenní a exogenní metabolickou cestu propojují přeměny **lipoproteinu HDL**. Ten se může tvořit jak ve střevě, tak v játrech. Nově vzniklé (*nascentní*) HDL mají tvar disku a obsahují hlavně fosfolipidy a apoproteiny A-I a A-II. Skladba HDL ovlivňuje jejich hustotu: nejvyšší je u nascentních, které tak vytvářejí podtřídu HDL3. Záhy se však doplňuje jejich jádro o estery cholesterolu a tvar se mění na kulovitý. Přenosem z jiných lipoproteinů se povrch HDL obohacuje o volný cholesterol, fosfolipidy a apoproteiny C-II, C-III a E, čímž vzniká podtřída HDL2. Teprve ta je schopna být donorem esterů cholesterolu a apoproteinů C a E pro chylomikrony a VLDL, jak je uvedeno výše.

Přenos esterů cholesterolu je katalyzován speciální přenosovou bílkovinou, tzv. cholesterol ester transfer proteinem, CETP. Tato bílkovina má spolu s HDL základní funkci při

reverzním transportu cholesterolu, tj. při přenosu cholesterolu uvolněného na periférii (*např. rozpadem buněk*) do jater, kde je metabolizován a/nebo vyloučen žlučí.

Lipidy a tuková tkáň

Tuková tkáň je nejvýznamnější a největší zásobárnou energie lidského organismu. Zdrojem triacylglycerolů v buňkách tukové tkáně, **adipocytech**, jsou mastné kyseliny přiváděné cirkulací jako „volné“ (*NEMK*), tj. přenášené ve vazbě na albumin nebo na transportní protein (*fatty acid binding protein, FABP*), nebo vázané v acylglycerolech přenášěných lipoproteiny. Adipocyty jsou vybaveny enzymovými systémy jak pro syntézu, tak pro degradaci triacylglycerolů. V závislosti na energetických potřebách organismu a pod přísnou hormonální regulací tedy tuková tkáň produkuje nebo přijímá mastné kyseliny.

Triacylglyceroly jsou v adipocytech hydrolyzovány **lipasou citlivou na hormony**. Tento enzym aktivují např. katecholaminy (*adrenalin a další*), glukagon, tyroxin nebo ACTH, a to cestou 3', 5'-AMP. Aktivitu této lipasy snižuje insulin a prostaglandiny. Aktivace lipasy citlivé na hormony způsobí uvolnění mastných kyselin z tukové tkáně, a tím zvýšení jejich katabolismu nebo syntézy triacylglycerolů v jiných než tukových tkáních.

Jiná lipasa – **lipoproteinová lipasa** – je přítomna v kapilárním řečišti, kde je vázána na vnitřní povrch endotelových buněk. Tato lipasa je aktivovatelná některými apoproteiny (*C-I, C-II*) a dále např. insulinem nebo hyperglykemií. Aktivace lipoproteinové lipasy zvýší nabídku cirkulujících mastných kyselin, a tím podpoří jejich katabolismus nebo syntézu triacylglycerolů v tkáňových buňkách, včetně tukové tkáně.

Dyslipoproteinémie (podrobnosti viz kapitola 3.9)

Primární dyslipoproteinémie

Primární dyslipoproteinémie jsou vrozené poruchy metabolismu lipoproteinů spojené s vyššími, nižšími nebo i normálními koncentracemi lipidů a s výskytem lipoproteinů abnormálního složení nebo s neobvyklou distribucí normálních lipoproteinů.

Poruchy postihující α -lipoproteiny:

Deficit apo A-I byl popsán ve třech typech, z nichž všechny vedou k časně ischemické chorobě srdeční a k zákalu rohovky. Pouze u jednoho typu byla identifikována příčina spočívající v mutaci genu pro apo A-I a apo C-III.

Abnormální apoproteiny A-I. V populaci bylo identifikováno na 11 strukturních variant apo A-I. Nejznámější je apo A-I Milano, při níž je nízká hladina frakce HDL₂, která ale není spojena s vyšší incidencí aterosklerózy.

Tangijská choroba je autosomálně recesivní onemocnění spojené s ukládáním esterů cholesterolu do makrofágů a projevující se splenomegalií (zvětšení sleziny), někdy i s hepatomegalií, trombocytopenií (nedostatek destiček) a retikulocytosou (zmnožení retikulocytů). Současně bývají přítomny neurologické poruchy. Laboratorně se stanoví extrémně nízké až nulové koncentrace HDL a apoproteinů A-I a A-II. Celkový cholesterol je nízký a triacylglyceroly jsou v normě nebo mírně zvýšené.

Vrozený deficit LCAT je rovněž autosomálně recesivní onemocnění. Nedostatek lecithin-cholesterolacyltransferasy působí nedostatek esterů cholesterolu a v lipoproteinech se kumuluje neesterifikovaný cholesterol. To mění jejich složení, tvar i způsob přeměny. Choroba se projevuje proteinurií, která se může prohlubovat až k renálnímu selhání, hemolytickou anemií a časnými příznaky aterosklerózy. V krvi se prokazuje hypertriacylglycerolémie.

Nemoc rybího oka získala své pojmenování podle zákalu pacientovy rohovky. Je provázena nízkou koncentrací HDL (až 10 % normy), zvýšenou koncentrací VLDL a poruchou esterifikace cholesterolu v LDL, které mají vyšší obsah triacylglycerolů.

Porucha jaterní triacylglycerolové lipasy je spojena s abnormálně velkými částicemi HDL, které obsahují více triacylglycerolů. VLDL a mají sníženou pohyblivost, takže se objevují v oblasti β .

Defekt přenosové bílkoviny pro estery cholesterolu (cholesterol ester transfer protein, CETP) je vzácné onemocnění, které vede k akumulaci HDL bohatých na estery cholesterolu v plazmě. Onemocnění není spojeno s projevy aterosklerózy.

Poruchy postihující β -lipoproteiny:

A- β -lipoproteinémie je vzácné autosomálně recesivní onemocnění, charakteristické úplnou absencí apoproteinu B a tím i lipoproteinů, které jej obsahují (chylomikrony, LDL a VLDL). V mnoha případech vážne sekrece jaterních VLDL, spojená se steatosou hepatocytu. Podobně vážne odsun triacylglycerolů z enterocytu. Pacienti trpí malabsorpcí tuků (sníženou absorpcí) a poruchami spojenými s nedostatkem liposolubilních vitaminů (avitaminóza E – ataxie, tj. porucha souladu pohybů). Poruchy ve složení lipidů erytrocytární membrány vedou k akantocytóze (tvorbě hrotů).

Familiární kombinovaná hyperlipidémie a hyper- β -lipoproteinémie jsou překrývající se poruchy, jejichž názvy jsou odvozené od obvykle současného zvýšení plazmatických triacylglycerolů i cholesterolu. Nalézají se zvýšené LDL nebo VLDL anebo oba současně. U obou je přítomna nadprodukce apoproteinu B-100 z nejasných příčin. Jde o autosomálně dominantní onemocnění, které se manifestuje až v dospělosti a postihuje přibližně 1 % populace. Nemocní jsou obézní a rozvíjí se u nich ateroskleróza koronárních cév.

Familiární hypertriacylglycerolémie se obvykle manifestuje také až v dospělosti a dědí se autosomálně dominantně. Je charakterizována zvýšením VLDL a tedy i mírným nebo větším zvýšením koncentrace triacylglycerolů, které je někdy doprovázeno i přítomností chylomikronů nalačno. Částice VLDL jsou větší než obvykle, mají vyšší triacylglycerolovou nálož a relativně méně apoproteinu B, což poukazuje na nadprodukcii triacylglycerolů v játrech. Uvažuje se o možné souvislosti tohoto syndromu s insulinovou rezistencí.

Choroba z retence chylomikronů je typická sníženou produkcí chylomikronů ve střevě. Je to způsobeno defektem v zabudování apoproteinu B-48 do chylomikronu (v enterocyту), patrně na podkladě atypické struktury (glykace ?) tohoto apoproteinu. Postižení trpí malabsorpcí a symptomy nedostatku vitamínů rozpustných v tucích.

Vrozené defekty apo B-100 jsou asi častější než se dosud předpokládalo. Má se zato, že velká část pacientů se šlachovými xanthomy (žluté fleky) a s vysokou hladinou LDL, kde se dříve předpokládala porucha LDL receptoru, má velmi pravděpodobně porušenou strukturu apoproteinu B-100.

Hypo- β -lipoproteinémie spojená s modifikovanými apo B se týká abnormálních apo B (B-25, B-28, B-37, B-39, B-40, B-46), u nichž je pozměněna struktura polypeptidového řetězce. To vede k nižší stabilitě lipoproteinů, do nichž jsou zabudovány, a k nízké hladině plazmatických lipidů.

Chylomikronový syndrom projevující se eruptivními xanthomy (žluté vyrážky), hepatosplenomegalií a sklonem k akutní pankreatitidě, je společný pro **deficit lipoproteinové lipasy, LPL** (a vrozený výskyt inhibitoru LPL) jakož i pro deficit apoproteinu C-II. Deficit LPL je vzácné autosomálně recesivní onemocnění, které se manifestuje v dětství nebo v graviditě. Mohou se nalézt afunkční zbytky imunoreaktivní LPL a u heterozygotů třeba jen snížené aktivity LPL. Ojedinele byl popsán vrozený výskyt inhibitoru LPL. Projevy deficitu apoproteinu C-II přicházejí až v dospělosti a jsou mírnější než předchozí, což patrně souvisí s pouhou funkcí apo C-II jako koenzymu LPL.

Hyperlipoproteinémie z remnantů (choroba široké β -frakce, typ III dle WHO) vzniká při kumulaci zbytků po přeměně VLDL. Vede ke zvýšení cholesterolu v této frakci a na elektroforeogramu se místo oddělených pruhů pre- β - a β -lipoproteinů objeví jeden široký pás. Molekulárním podkladem je výskyt odlišných isoform apoproteinu E (u homozygotů E2/E2 a u heterozygotů E2/E3), které neumožňují další přeměnu VLDL na LDL nebo zpracování v játrech. Choroba se manifestuje převážně až v dospělém věku, je spojena se zvýšeným rizikem aterosklerózy periferních i věnčitých tepen a postižení mají charakteristické ploché, tuberózní (hrbolaté) nebo eruptivní xanthomy.

Familiární hypercholesterolémie je nejčastější z vrozených poruch metabolismu lipidů. Heterozygotní forma onemocnění má frekvenci 1:500, zatímco homozygotní forma je mnohem vzácnější. Hypercholesterolémie je dána zvýšením cirkulujících LDL, jejich zvýšenou produkcí i sníženým vychytáváním buňkami, na podkladě poruchy LDL receptorů. Tyto poruchy jsou způsobeny 4 možnými typy mutací genu pro LDL receptor. Choroba se u $\frac{3}{4}$ postižených heterozygotů projevuje šlachovými xanthomy a u všech především rychlým vývojem aterosklerózy s časnými kardiovaskulárními projevy. U homozygotů se tyto změny vyskytují již v prvním deceniu.

Polygenní hypercholesterolémie je onemocnění, s nímž se velmi často setkáváme ve všech civilizovaných zemích. Název naznačuje kombinované genetické příčiny, které přesně neznáme; vyvolávají, spolu s faktory vnějšího prostředí a životního stylu jedince, hypercholesterolémii s následky stejnými jako u primární hypercholesterolémie. Frekvence onemocnění se výrazně liší v různých populačních skupinách. Byly prokázány zřetelné nutriční závislosti: na celkovém obsahu cholesterolu a TAG v potravě, poměru nasycených a nenasycených MK, atd. Faktory vnějšího prostředí jsou proto předmětem rozsáhlých epidemiologických studií.

Sekundární dyslipoproteinémie

Druhotné nebo "získané" dyslipoproteinémie jsou výsledkem a průvodním jevem jiného onemocnění, nebo také důsledkem určitého typu léčby. Hypolipidémie se nalézají při hypertyreóze, při malabsorpci, při jaterním selhání a u některých malignit. Podstatně častější a svými následky i klinicky závažnější jsou druhotné hyperlipidémie. Situace může být komplikována tím, že v pozadí sekundárních poruch existuje též primární (*vrozená*) dyslipoproteinémie.

Mezi nejčastější sekundární hyperlipidémie patří **diabetická hypertriacylglycerolémie**. Je typická pro insulin dependentní i pro non-insulin dependentní diabetes mellitus (*DM*). Příčina spočívá ve známé skutečnosti, že insulin na jedné straně aktivuje LPL a usnadňuje tak zpracování lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly (*TAG*), na druhé straně ale inhibuje hormon-senzitivní lipasu tukové tkáně a tím zabraňuje dalšímu uvolňování (*mobilizaci*) MK. Při nedostatku insulinu tedy vážně zpracování lipoproteinů s vysokým obsahem TAG, tj. zejména chylomikronů a VLDL; současně se zvyšuje hladina cirkulujících MK a tím i jaterní syntéza TAG.

Při **hypotyreóze** je poškozena činnost buněčných receptorů pro LDL a tím i clearance LDL a IDL. Bývá také snížena aktivita LPL. Výsledkem je hyper- β -lipoproteinémie a hypercholesterolémie.

U **nefrotického syndromu** se zvyšuje jaterní syntéza všech bílkovin, mezi nimi také apoproteinu B-100. Zvyšuje se tedy koncentrace LDL a zdá se, že velikost tohoto zvýšení bývá úměrná velikosti ztrát albuminu močí. Kromě toho vzrůstají VLDL pro snížené odbourávání a někdy klesají HDL tím, že se ztrácejí močí.

Velmi důležitá je znalost sekundárních **lékových hyperlipoproteinémií**. Objevují se při léčbě tak častými léčivými, jako jsou antihypertenziva ze skupiny β -blokátorů a thiazidových antidiuretik, hormonální kontraceptiva, estrogeny, antiepileptika apod.

Přehled sekundárních hyperlipoproteinémií a jejich charakteristika:

Hypercholesterolémie

Hypotyreóza

Nefrotický syndrom (*mírná forma, S-albumin > 20g/l, proteinurie < 10 g/24h*)

Cholestáza (*lipoprotein X*)

Abnormální imunoglobuliny

Léčiva: cyklosporin, antiepileptika

Hypertriacylglycerolémie

Diabetes mellitus (*insulin dependentní i non-insulin dependentní*)

Chronické renální selhání

Hypotyreóza

Obezita

Alkoholismus

Abnormální imunoglobuliny

Léčiva: estrogeny, kortikoidy, retinoidy, β -blokátory

Smíšené hyperlipidémie

Hypotyreóza

Nefrotický syndrom (*těžká forma, S-albumin < 20 g/l, proteinurie > 10 g/24h*)

Abnormální imunoglobuliny

Sekundární hyperlipoproteinémie mohou mít samozřejmě stejné následky jako primární. Morbidita i mortalita záleží pouze na velikosti poruchy a na době jejího trvání, event. na přítomnosti dalších rizikových faktorů. Tak např. dlouhodobým následkem vysoké

chylomikronémie je sklon k akutní pankreatitidě a k rozvoji erupční xanthomatózy, podobně jako u chylomikronového syndromu. Sekundární kožní lipidová depozita se mohou objevit spolu s abnormálními lipoproteiny, jako je lipoprotein X při cholestáze, nebo při vazbě imunoglobulinů na lipoproteiny či na jejich receptory, jako je tomu u mnohočetného myelomu (*zhoubné bujení buněk kostní dřeně*). To platí také o aterosklerotických změnách cévních stěn při dlouhotrvající hypercholesterolemii a navíc v některých případech, např. u diabetu, postupují mnohem rychleji, díky vyšší glykaci apoproteinů.

Lipidy a ateroskleróza

Ateroskleróza bývá charakterizována jako "různorodá kombinace změn arteriální intimy (*vnitřní vrstva cévní stěny*), která ústí v místní akumulaci lipidů, dalších součástí krve i fibrózní tkáně a je provázená změnami v médii cévní stěny".

Ve vztahu lipidních látek k ateroskleróze se hovoří o tzv. lipidové triádě: vysoké LDL, nízké HDL a hypertriacylglycerolémie. Jak bylo výše zmíněno, vysoká koncentrace triacylglycerolů samotných je spíše rizikovým faktorem nekrotizující hemoragické (*krvácivé*) pankreatitidy. Dlouho přetrvávající chylomikronémie vedou k hepatomegalii, ukládání lipidů ve tkáních a ke stavům spojeným se zvýšenou krevní koagulací. Byla popsána významná závislost výskytu ICHS na spotřebě lipidů obsahujících nasycené mastné kyseliny ("*nasycených tuků*").

Přímý vztah k rozvoji aterosklerózy a k jejím důsledkům a komplikacím má cholesterol. Za poslední půlstoletí bylo provedeno velmi mnoho epidemiologických, dietních a farmakologických studií, které to potvrzují. Riziko onemocnění ICHS i mortalita na ICHS exponenciálně narůstají s rostoucí hladinou celkového cholesterolu v séru. Např. jedinec s koncentrací 6,5 mmol/l má dvojnásobné riziko rozvoje ICHS oproti osobě s koncentrací 5,2 mmol/l. Byla popsána přímá úměrnost mezi ICHS a koncentracemi LDL, které nesou vysoký podíl cholesterolu a také koncentracemi VLDL, z nichž vznikají remnanty vážící se rovněž na LDL receptory.

Etiopatogeneze aterosklerózy je multifaktoriální. Vznik onemocnění se vysvětluje kombinací vlivu aterogenních lipidů a poškození cévního endotelu. Při vysoké koncentraci proniká LDL zvýšenou měrou do endotelových buněk cévní stěny, do makrofágů a do buněk hladké svaloviny, kde se hromadí. LDL může být příčinou poškození endotelové buňky, podobně jako mechanické, toxické, virové, oxidační a další vlivy (*např. homocystein*). Na porušeném endotelu se hromadí trombocyty, z nichž se uvolňuje růstový faktor PDGF (*platelets derived growth factor*) podporující proliferaci buněk hladké svaloviny cévní stěny.

Chemotaktické faktory, které pocházejí z porušeného endotelu, přitahují monocyty měnící se na makrofágy. Makrofágy a svalové buňky s vysokou lipoidní náloží (*estery cholesterolu*) se přeměňují v **buňky pěnové**.

Makroskopicky se změny v cévní stěně projevují nejprve nahromaděním těchto pěnových buněk v intimě velkých cév. Buňky jsou intaktní i rozpadlé, obklopené uvolněnými lipidy, což se označuje jako tukový proužek. Progrese spočívá v dalším hromadění těchto buněk, v postižení média (*střední vrstvy*) cévní stěny, přibývání volně uložených lipidů případně i s krystaly cholesterolu a dále v prorůstání kolagenních fibril. Ložisko, které může uvnitř nekrotizovat a postupně i kalcifikovat, se nazývá fibrózní plát. Promínuje (*vyčnívá*) do nitra cévy a menší cévu může až uzavřít. Velmi vážným nebezpečím je vznik komplikované léze. K tomu dochází ulcerací (*zvrhodovatění*) vnitřního povrchu plátu s vytvořením trombu (*trombóza*) a jeho možným odplavením do jiných míst cévního řečiště, které uzavře (*embolizace*). Jinou komplikací je takové oslabení stěny velké cévy fibrózním plátem, že dále už neodolá tlaku krve a praskne (*ruptura*).

Pod pojmem multifaktoriálnosti vzniku aterosklerózy a rozvoje jejích komplikací se rozumí souhra dalších rizikových faktorů. Dělí se na rizikové faktory neovlivnitelné a ovlivnitelné. K neovlivnitelným náleží příslušnost k mužskému pohlaví, věk u mužů nad 45 let, u žen nad 55 let a dále dědičné dyslipoproteinémie. Ovlivnitelné jsou: kouření, obezita, životní styl a farmakoterapeuticky zvládnutelné choroby (*diabetes mellitus, hypertenze*).

Bylo prokázáno, že postup aterosklerózy může být výrazně zpomalen. Za určitých podmínek se dokonce daří zmenšovat již vytvořené menší nekalcifikované fibrózní pláty. Napomáhají k tomu režimová a dietní opatření spojená s vhodnou farmakoterapií hyperlipoproteinemií.

Lipidózy a poruchy metabolismu mastných kyselin

Lipidózy

Lipidózy jsou vrozené poruchy metabolismu složených lipidů. Je pro ně charakteristické hromadění těchto lipidů, což jim dalo také souhrnný název **thesaurismozy** (*thesaurus = poklad, pokladnice, skladiště, zásobárna*). K dalším typickým rysům patří to, že zasažena bývá především nervová tkáň (*odtud označení "neurolipidózy"*), a že postižení mívá vesměs těžký průběh s fatálním koncem

Základní deficit nebo porucha funkce spočívá obvykle v jednom enzymovém systému. Důsledkem ukládání jeho nepřeměněného substrátu v tkáňových buňkách jsou potom specifické patologické projevy (viz následující tabulka).

Tabulka 3.3. – 1: Příklady lipidóz

Lipidóza	Deficit	Hromaděný substrát	Tradiční název choroby
Gangliosidózy	hexosaminidasa A, B	sialogangliosidy	Tay-Sachs
Cerebrosidóza	ceramid- β -glukosidasa	glukosylceramid	Gaucher
Sfingomyelinózy	kyselá sfingomyelinasa	sfingomyelin	Niemann-Pick
Glykosfingolipidóza	lysozomální α -galaktosylhydrolasa	trihexosylceramidy	Fabry
Sulfatidóza	arylsulfatasa A	sulfatidy	---
Galaktosylceramidová lipidóza	galaktosylceramid- β -galaktosidasa	galaktosylcerebrosidy	Krabbe
Lipidóza fytanové kyseliny	α -hydroxylasa fytanové kyseliny	fytanová kyselina (tetramethylhexadekanová kyselina)	Refsume

Poruchy v metabolismu mastných kyselin

V prvé řadě je třeba jmenovat dědičné **poruchy postihující β -oxidaci** mastných kyselin. Rozlišuje se mitochondriální katabolismus mastných kyselin s krátkými (4 až 6 C), středními (7 až 11 C), nebo dlouhými (12 až 22 C) řetězci. Poruchy jsou způsobeny deficiencí příslušných acyl-CoA-dehydrogenas. V poslední době se hledají defekty i v dalších enzymech β -oxidace. Choroby se podle toho označují jako short-, medium- nebo long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (*SCAD, MCAD a LCAD*). Nejčastější z nich je MCAD.

Poruchy se mohou vyskytovat také v **transportu mastných kyselin** o dlouhém řetězci mitochondriální membránou. To může být způsobeno deficitem karnitin-acyltransferasy.

Mezi poruchy metabolismu mastných kyselin lze zařadit i **propionovou hyperacidurii a methylmalonovou acidurii**, autosomálně recesivně dědičná onemocnění. Při hyperpropionátémii se jedná o deficit propionyl-CoA-karboxylasy, takže mastné kyseliny s lichým počtem uhlíků, rozvětvené mastné kyseliny a aminokyseliny isoleucin, methionin a threonin se odbourávají jen po propionyl-CoA, z něhož hydrolýzou vzniká propionát. Hromadění propionátu způsobuje metabolickou acidózu. U methylmalonaturie spočívá defekt v methylmalonyl-CoA-mutase, takže methylmalonyl-CoA vznikající při odbourávání valinu (v podstatě reakcemi β -oxidace), se nemůže dále přeměňovat na sukcinyl-CoA. Hromadící se methylmalonát rovněž působí metabolickou acidózu.

Literatura:

1. Soška, V. *Poruchy metabolismu lipidů. Diagnostika a léčba.* Praha : Grada Publishing, 2001, 166 s., ISBN 80-247-0234-7.
2. Schneiderka, P., a kolektiv: *Stanovení analytů v klinické biochemii. I. část.* Praha : Karolinum, 1999, 153 s., ISBN 80-7184-761-5.
3. Schneiderka, P., a kolektiv: *Kapitoly z klinické biochemie,* Praha : Karolinum, 2004, 365 s., ISBN 80-246-0678-X.
4. Matouš B. et al.: *Základy lékařské chemie a biochemie.* Galén Praha 2010. ISBN 978-80-7262-702-8.