

Lipidy

Lipidy představují skupinu různorodých organických sloučenin rozpustných v organických rozpouštědlech (např. chloroform) a málo či vůbec nerozpustných ve vodě. Slovo lipidy pochází z řeckého „lipos“ – tuk. Lipidy mohou plnit rozličné funkce, podle toho, o které lipidy se jedná – zdroj energie, součást biologických membrán, emulgátor tuků, ...

Mezi lipidy řadíme:

- 1) Mastné kyseliny
- 2) Triacylglyceroly
- 3) Vosky – estery vyšších MK a vyššího jednosytného alkoholu (pro fyziologii člověka nepodstatné)
- 4) Izoprenoidní lipidy
 - a. Cholesterol
 - b. Cholesterolestery
 - c. Žlučové kyseliny
 - d. Steroidní hormony
 - e. Vitamin D
- 5) Složené lipidy
 - a. Lipoproteiny
 - b. Fosfolipidy
 - c. Glykolipidy

Mastné kyseliny (MK)

Mastné kyseliny jsou karboxylové kyseliny s delším uhlovodíkovým řetězcem – v organismech se obvykle vyskytují lineární kyseliny se sudým počtem uhlíků, což je dáno způsobem jejich syntézy, s počtem mezi 14-24C, nejčastěji MK s 16 a 18 uhlíky.

Podle toho, jestli obsahují ve své molekule násobné vazby, rozlišují se:

- a) Nasycené MK (neobsahují násobné vazby, jen vazby jednoduché)
- b) Nenasycené MK (obsahují jak jednoduché, tak násobné vazby – nejčastěji dvojně)

Nasycené MK (SFA: saturatedfattyacids) – mastné kyseliny pouze s jednoduchými vazbami

Nenasycené MK – mastné kyseliny obsahující ve své molekule minimálně jednu násobnou vazbu (v organismu konkrétně dvojnou). V organismech je přirozené cis-uspořádání na

dvojných vazbách, je-li dvojných vazeb víc, bývají umístěny na každém třetím uhlíku – nikdy nejsou konjugované. Maximálně může MK obsahovat 6 dvojných vazeb. Podle počtu násobných vazeb se rozlišují:

- a. **Mononenasyčené MK (MUFA: monounsaturatedfattyacids)** – ve své molekule mají pouze jednu násobnou dvojnou vazbu
- b. **Polynenasycené MK (PUFA: polyunsaturatedfattyacids)** – ve své molekule mají 2 a více násobných vazeb

Dále je zásadní určení pozice násobných vazeb v molekule – je několik možností, jak se označují pozice násobných vazeb:

- I. Pomocí čísel uhlíků, ze kterých násobné vazby vycházejí (číslo jedna má vždy uhlík nesoucí karboxylovou skupinu tedy $^1\text{COOH}$, další uhlíky jsou číslovány podle pořadí v řetězci)
- II. Pomocí symbolu Δ a čísla uhlíku, na kterém je dvojná vazba, počítáno od COOH skupiny (např. Δ^9 ... dvojná vazba je mezi 9. a 10. uhlíkem)
- III. Pomocí písmenného označení, které určuje pozici nejbližší dvojně vazby od COOH a to z CH_3 -konce. Jsou dvě možnosti buďto písmeno „n“ nebo „ ω “

Na základě tohoto označení se rozlišují rodiny nenasyčených MK:

$\omega 3$ (n-3) – MK: dvojná vazba je na třetím uhlíku od konce

$\omega 6$ (n-6) – MK: dvojná vazba je na šestém uhlíku od konce

$\omega 9$ (n-9) – MK: dvojná vazba je na devátém uhlíku od konce

Výskyt v organismu: hlavně vázané s alkoholy (glycerol, cholesterol, vyšší alkoholy) v podobě esterů, v menší míře se nacházejí jako volné - neesterifikované (NEMK, NEFA: nonesterifiedfattyacids) a to v krevní plazmě (přenašečem je albumin)

Funkce: zdroj energie (odbourávají se v Lypnénově spirále = β -oxidace postupně vždy po 2 uhlících za uvolnění acetylCoA, který je pak přenášen do Krebsova cyklu), komponenty membránových lipidů, kotvy pro membránové proteiny, regulátory genové exprese, prekursorů pro eikosanoidy (leukotrieny a prostanoidy)

Zdroje v potravě:

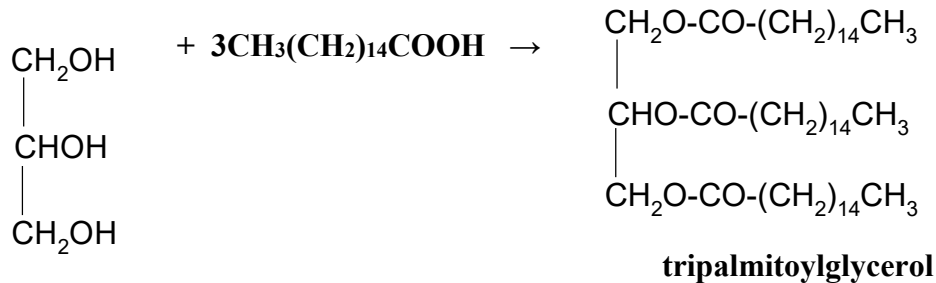
SFA: vepřové sádlo, hovězí lůj (16:0, 18:0)

MUFA: řepkový, rybí, olivový olej (16:1n-7, 18:1)

n-6 PUFA: slunečnicový, řepkový, sojový, kukuřičný olej

n-3 PUFA: rybí, řepkový, sojový olej, řasy

Triacylglyceroly (TAG, v lékařské literatuře občas označovány jako TG: triglyceridy) = estery mastných kyselin a glycerolu



Rozdělení TAG dle druhů MK:

1. **jednoduché TAG** – všechny 3 MK jsou stejné
2. **složené TAG** – 2-3 různé MK (dost často jsou na 1. a 3. uhlíku stejné MK a uprostřed na 2. uhlíku jiná MK)

Na první uhlík se preferenčně váže kyselina palmitová, na druhý uhlík kyselina linolová a na třetí uhlík kyselina olejová.

Rozdělení TAG dle původu:

1. Exogenní – přijaté potravou (denně přijímáme cca 80-170 mmol/den)
2. Endogenní – syntetizované v játrech

Rozdělení TAG dle skupenství:

1. Tuky = pevné (nasycené MK)
2. Oleje = kapalné (nenasycené MK)

Výskyt: TAG představují 95% lipidů obsažených v těle; dospělý neobézní člověk má asi 15 kg TAG, což představuje zásobu energie na téměř 3 měsíce hladovění.

V krvi se nacházejí jako součást lipoproteinů (nejvíce chylomikrony a VLDL), které zajišťují jejich transport.

Referenční hodnota: 0,45 – 1,7mmol/l

Zvýšené hodnoty:

- jsou markerem zvýšeného rizika aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění
- jejich velmi častou příčinou je nadměrná konzumace alkoholu a vysokoenergetická dieta
- další příčinou může být hyperinzulinémie (např. u nemocných s DM 2, u obezních) – neboť insulin inhibuje hormon-senzitivní lipázu v tukové tkáni a znemožňuje tak odbourávání TAG.

Cholesterol

Charakteristika:

- steroidní jednosytný alkohol (ke steroidům se krom cholesterolu řadí steroidní hormony, vitamin D, žlučové kyseliny)
- má hydrofobní charakter
- fyziologicky se vyskytuje ze 2/3 vázaný ve formě cholesterolesterů a z 1/3 jako volný cholesterol

Funkce:

- důležitá složka buněčných membrán (mění jejich fluiditu)
- prekurzor pro syntézu žlučových kyselin, vitaminu D a steroidních hormonů
- v játrech se z 80% přeměňuje na žlučové kyseliny

Syntéza:

- syntéza probíhá ve většině orgánů – hlavně však v játrech, střevu, reprodukčních orgánech; a je lokalizována do cytoplazmy a vychází z molekul acetyl-CoA

Referenční hodnoty celkový cholesterol: 2,9 – 5,2 mmol/l

Lipoproteiny

V krevní plasmě jsou lipidy transportovány ve vazbě na bílkoviny - tedy ve formě makromolekulárních komplexů lipoproteinových částic.

Na povrchu komplexů lipoproteinových částic se nacházejí bílkoviny (apoproteiny, = apolipoproteiny), volný cholesterol a polární lipidy - převážně fosfolipidy. Lipofilní konec jejich molekuly je orientovaný dovnitř částice, hydrofilní konec vně částice. Fosfolipidy tak zajišťují rozpustnost lipoproteinů ve vodném prostředí. Jádro těchto částic tvoří nepolární TAG a esterifikovaný cholesterol. Jednotlivé lipoproteinové částice se navzájem liší svým složením a biologickou funkcí - rozlišuje se 5 hlavních tříd, které se dále liší hustotou a elektroforetickou pohyblivostí:

- Chylomikra
- VLDL = very low density lipoprotein (lipoprotein o velmi nízké hustotě)
- LDL = low density lipoprotein (lipoprotein o nízké hustotě)
- IDL = intermediate density lipoprotein (lipoprotein o střední hustotě)
- HDL = high density lipoprotein (lipoprotein o vysoké hustotě)

Chylomikra

- nejnižší hustota
- syntetizována jsou v tenkém střevu a u zdravých osob se na lačno v plazmě neobjevují
- mají nízký obsah bílkovinné složky, hlavním **apoproteinem je apoB48**
- mají **vysoký obsah exogenních TAG**, které transportují ze střeva do periferních tkání

Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL, very low density lipoproteins)

- syntetizovány jsou v játrech
- hlavním apoproteinem je **apoB100**,
- na apoB100 se v hladkém endoplazmatickém retikulu nabalují **endogenní TAG** a malé množství **esterů cholesterolu** – vytváří se tzv. nascentní VLDL
- do krve jsou částice VLDL secernovány ve vezikulách
- transportují TAG z jater do periferních tkání
- v plazmě se tato „nascentní“ forma VLDL obohacuje o estery cholesterolu (přebírá je z HDL) a vznikají tzv. zralé VLDL
- zralé VLDL podléhají přeměně, kdy ztrácejí TAG (působením lipoproteinlipázy), z HDL částic přijímají další estery cholesterolu a přeměňují se tak na lipoproteiny o střední hustotě (IDL, Intermediate-density lipoproteins)

Lipoproteiny o střední hustotě (IDL, Intermediate-density lipoproteins)

- degradačním produktem VLDL, oproti VLDL obsahují značně větší podíl **cholesterolu**
- hlavním apoproteinem zůstává **apoB100**
- za fyziologických podmínek mají velmi krátký biologický poločas

Jsou metabolizovány dvojí cestou:

- jsou vychytávány játry a metabolizovány (60-70%)
- část IDL je vystavena účinku jaterní lipázy, která z nich odštěpuje (hydrolysuje) další část TAG, vznikají z nich LDL (30-40%).

Pokud je biologický poločas IDL prodloužen a koncentrace v krvi zvýšená, jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění. Mezi příčiny zvýšené koncentrace patří vrozená hyperlipoproteinémie, hypertyreosa, zvýšená syntéza a zpomalený katabolismus VLDL.

Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL, low density lipoproteins)

- na svém povrchu nesou jediný **apoprotein - Apo B100**, volný cholesterol a fosfolipidy, ve svém jádře obsahuje téměř výlučně **estery cholesterolu**
- **funkcí LDL je dodávat cholesterol periferním tkáním**
- periferní tkáně nejsou na dodávce cholesterolu prostřednictvím LDL závislé, protože ho umí syntetizovat
- cholesterol přijatý z LDL do buňky se může stát součástí buněčných membrán, může být uložen jako zásobní cholesterol v podobě esterů, v jaterních buňkách se může přeměnit na žlučové kyseliny nebo může být vyloučen do žluči jako takový
- LDL mají dlouhý biologický poločas a část z nich podléhá chemické modifikaci, např. glykaci nebo oxidaci.
- **LDL jsou vysoce atherogenní – pro cholesterol vázaný na LDL se vžil označení „zlý cholesterol“**
- fyziologická koncentrace LDL-cholesterolu u člověka je cca **do 3 mmol/l**
- **riziko ischemické choroby srdeční (ICHS) vzrůstá s koncentrací LDL-C v krvi a s klesající velikostí LDL částic – nejvíce nebezpečné jsou tzv. malé denzní LDL**
- u osob, které mají převahu malých denzních LDL, můžeme nalézt normální koncentraci LDL cholesterolu, přesto je u nich zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací

Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL, high density lipoproteins)

- jsou ze všech lipoproteinových částic nejmenší a mají nejvyšší hustotu
- vznikají ve formě tzv. nascentních částic v játrech nebo v enterocytech tenkého střeva, jsou tvořeny dvojvrstvou fosfolipidů a apoproteiny apo-A1, apo-A2, apoC a apoE
- nascentní HDL jsou obohacovány **volným cholesterolem**, který odebírají z periferních buněk, cévní stěny i ostatních lipoproteinů, esterifikují ho (prostřednictvím LCAT: lecitincholesterolacyltransferáza) a přesunují ho do nitra HDL
- částice HDL předává estery cholesterolu zpět do VLDL výměnou za TAG, čímž zajišťuje návrat cholesterolu zpět do jater
- **HDL částice tedy zajišťují tzv. reverzní transport cholesterolu (přenos cholesterolu z periferních tkání zpět k játrům) – HDL-cholesterol označován jako „hodný cholesterol“**, má několik funkcí:
 - odebírají cholesterol z povrchu buněk všech tkání vč. cévní stěny,

- odebírají volný cholesterol z ostatních lipoproteinů,
- transportují cholesterol do jater jednak přímo (vazbou HDL na jaterní receptory), jednak nepřímo předáním esterifikovaného cholesterolu ostatním LP (VLDL, IDL, remnanta CL), které většinou končí v játrech.
- sérové koncentrace HDL cholesterolu jsou metabolicky spjaty s metabolismem TAG (inverzní závislost: čím vyšší je koncentrace TAG, tím nižší je koncentrace HDL cholesterolu)
- **snížení HDL cholesterolu pod 1 mmol/l je rizikovým faktorem kardiovaskulárního onemocnění, zvýšení HDL cholesterolu nad 1,6 mmol/l je naopak snižuje kardiovaskulární riziko.**

Příčiny zvýšení HDL cholesterolu: genetická determinace, pravidelná fyzická aktivita, strava bohatá na polynenasycené MK, malé dávky alkoholu (cca 2dl červeného vína) či estrogény.

Příčiny snížení HDL cholesterolu: genetická determinace, fyzická inaktivita, strava bohatá na nasycené MK, kouření, androgeny i hypertriglyceridemie.

Atheroskleróza

- vede k postupnému zužování průsvitu cév a ke ztrátě nesmáčivého povrchu endotelové výstelky
- vytvoření trombu v takovýchto cévách pak vede k rychlému uzávěru cévy
- rizikové faktory rozvoje atherosklerózy:
 - ovlivnitelné – kouření, hypertenze, laboratorní parametry (celk. cholesterol, TAG, LDL-cholesterol)
 - neovlivnitelné – věk, pohlaví (muži mají vyšší riziko), pozitivní rodinná anamnéza
- **atherogenní index = AI = (celkový cholesterol – HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol**, udává míru rizika rozvoje atherosklerózy, čím vyšší AI, tím vyšší je riziko atherosklerózy (Pozor! – existuje více variant jak počítat AI)
- na počátku atherosklerózy a v její progresi hraje hlavní roli zánět v cévní stěně – dysfunkce endotelových buněk vede k produkci adhezních molekul, které umožňují zánětlivým buňkám proniknout do cévní stěny – dochází k hromadění lipidů, makrofágy uvolňují prozánětlivé cytokiny a růstové faktory, které působí aktivaci a proliferaci buněk hladkého svalstva a progresi sklerotických změn – vytváří se atherosklerotické pláty

- dysfunkce endotelových buněk může být vyvolána:
 - mechanickým poškozením cévní výstelky při hypertenzi
 - zvýšená koncentrace cholesterolu a TAG, lipoproteinů a
 - infekcí
 - jinými onemocněními: DM, metabolický syndrom