

Poruchy metabolismu lipidů/Otázky a kazuistiky



Tip: Rozbalte si autorské odpovědi!

Otázky

- Které z tvrzení týkající se LDL je pravdivé?**
 - A – účastní se přisunu triacylglycerolů periferním tkáním
 - B – hlavní složkou povrchové části jsou estery cholesterolu
 - C – pro jeho funkci je potřeba apolipoproteinu C
 - D – tato částice je odstraňována z cirkulace endocytózou zprostředkovanou receptorem
- Která z následujících látek se *neúčastní* esterifikace při centripetálním transportu cholesterolu?**
 - A – lecithin-cholesterolacyltransferasa (LCAT)
 - B – fosfatidylcholin
 - C – apolipoprotein A
 - D – apolipoprotein B
- Skvalen je intermediárním metabolitem při biosyntéze:**
 - A – cholesterolu
 - B – β -hydroxybutyrátu
 - C – nenasycených mastných kyselin
 - D – sfingomyelinu
 - E – acylkarnitinu
- U triacylglycerolové hormon-senzitivní lipasy neplatí:**
 - A – katalyzuje odbourávání triacylglycerolů, které jsou transportovány v jádře VLDL částic
 - B – je indukována insulinem
 - C – je regulována fosforylací a defosforylací
 - D – je integrální součástí HDL
- Co má za následek úplné chybění apolipoproteinu B-48?**
 - A – VLDL nemohou být tvořeny
 - B – chylomikrony nemohou být tvořeny
 - C – nemohou vznikat LDL částice
 - D – je porušena syntéza cholesterolu v játrech
- Mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně jsou transportovány cirkulací:**
 - A – ve vazbě na albumin
 - B – jako triacylglyceroly přenášené chylomikrony
 - C – jako lecithin na povrchu HDL částic
 - D – žádným uvedeným mechanismem
- Katabolismus mastných kyselin stimuluje glukoneogenezu ve všech následujících způsobech vyjma:**
 - A – tím, že přispívá k produkci NADH
 - B – tím, že poskytuje uhlíky pro glukosový skelet
 - C – tím, že aktivuje pyruvátcarboxylasu
 - D – tím, že přispívá k produkci ATP
- Mastné kyseliny slouží jako zdroj energie pro (vyjmenuj všechny):**
 - A – játra
 - B – mozek
 - C – svalstvo
 - D – červené krvinky
- Který výrok o HDL je správný?**
 - A – působí antiaterogenně
 - B – vznikají v tukové tkáni
 - C – přenášejí triacylglyceroly ve svém jádře
 - D – umožňují centripetální transport cholesterolu
 - E – v cirkulaci předávají chylomikronům apolipoprotein E a C
- Zmnožení částic LDL je z hlediska aterogenity nebezpečnější než zmnožení chylomikronů nebo VLDL, protože:**
 - A – částice LDL jsou menší než VLDL nebo chylomikra, takže pronikají póry stěny krevních kapilár a dostávají se až k cílovým buňkám, kterým dodávají cholesterol.
 - B – obsahují lecithin-cholesterolacyltransferasu, která esterifikuje cholesterol na nepolární cholesterylestery.
 - C – jsou vychytávány cílovými buňkami endocytosou řízenou specifickými receptory
 - D – jejich zvýšené množství v cirkulaci podněcuje endogenní tvorbu cholesterolu v endotelu cévních kapilár
- Proč u alkoholiků bývají zvýšeny VLDL částice?**
- Které lipoproteinové částice jsou zvýšeny při chybění lipoproteinové lipázy?**

Odpovědi

Otázka 1.

- A – špatně – přísun triacylglycerolu periferním tkáním se děje prostřednictvím VLDL nebo chylomikronů; LDL je hlavní transportní částice pro cholesterol
- B – špatně – estery cholesterolu jsou hydrofobní a jsou proto umístěny nikoliv na povrchu, ale v jádře lipoproteinových částic
- C – špatně – apolipoprotein C je kofaktorem lipoproteinové lipasy
- D – správně – LDL prochází póry endotelové stěny kapiláry, je cílovými buňkami vychytávána pomocí specifických receptorů, které váží apolipoprotein B; vzniklý komplex je obalen vchlípením části buněčné membrány (endocytóza); tím se vytvoří váček, který se kombinuje s lysosomy; jejich hydrolytické enzymy degradují LDL částici; uvolněný cholesterol se použije k výstavbě membrán buňky nebo je (je-li ho nadbytek) transportován zpět do jater (centripetální transport) pomocí HDL částic.

Otázka 2.

- A – špatně – LCAT se účastní; katalyzuje esterifikaci cholesterolu
- B – špatně – fosfatidylcholin se účastní jako donor mastné kyseliny po esterifikaci
- C – špatně – apolipoprotein A je kofaktorem LCAT
- D – správně – apolipoprotein B nemá význam pro centripetální transportní systém cholesterolu; jeho úloha je při metabolismu VLDL částic (zprostředkuje jejich sekreci z hepatocytů) a LDL částic (je vazebnou bílkovinou pro receptorem zprostředkovanou endocytózu)
- E – špatně – na HDL částicích po vychytání cholesterolu z membrány buněk se děje esterifikace pomocí LCAT a fosfatidylcholinu

Otázka 3.

- A – správně – skvalen vzniká ze 6 isoprenových jednotek (isopentenylpyrofosfát); ten je pak cyklizován na lanosterol
- B – špatně – β -hydroxybutyrát je ketolátka, která vzniká z acetoacetátu při ketogeneze; tato se odehrává v mitochondriích a nikoliv v cytoplasmě (na rozdíl od biosyntézy cholesterolu)
- C – špatně – nenasycené mastné kyseliny nemají prekurzor skvalen
- D – špatně – sfingomyelin vzniká ze serinu a palmityl-CoA, které dávají sfingosin, ten je přeměněn na ceramid připojením další mastné kyseliny; reakcí s cytidindifosfátcholinem vzniká sfingomyelin
- E – špatně – acylkarnitin se účastní transportu mastných kyselin mitochondriální membránou

Otázka 4.

- A – špatně – katalyzuje odbourávání triacylglycerolů, které jsou transportovány v jádře VLDL částic
- B – špatně – je indukována insulinem
- C – špatně – je regulována fosforylací a defosforylací
- D – správně – je integrální součástí HDL

Otázka 5.

- A – špatně – částice VLDL obsahují apolipoprotein B-100, který jim umožňuje sekreci z hepatocytu
- B – správně – chylomikrony, které se tvoří ve sliznici střevní potřebují pro sekreci do lymfatického oběhu přítomnost apolipoproteinu B-48
- C – špatně – LDL částice obsahují apolipoprotein B-100, který funguje jak vazebný protein pro receptorem zprostředkovanou endocytózu
- D – špatně – syntézu cholesterolu v játrech neovlivňuje přítomnost apolipoproteinu B-48

Otázka 6.

- A – správně – mastné kyseliny po uvolnění lipolýzou v tukové tkáni jsou transportovány v cirkulaci ve vazbě na albumin
- B – špatně – jako triacylglyceroly uvnitř chylomikronů jsou transportovány mastné kyseliny ze střeva do tukové tkáně nebo svalstva
- C – špatně – lecithin na povrchu HDL částic poskytuje mastnou kyselinu pro esterifikaci cholesterolu
- D – špatně

Otázka 7.

- A – špatně – odbourávání mastných kyselin vede k produkci NADH, který je potřeba pro glukoneogenezu; je však nutné, aby NADH byl přenesen z mitochondrií (mitochondriální membrána není pro NADH prostupná) do cytoplasmy pomocí tzv. malátového nebo glycerolfosfátového "shuttle"
- B – správně – Katabolismus mastných kyselin β -oxidací neposkytuje atomy uhlíku pro skelet glukosy. Mastné kyseliny se odbourávají na acetyl-CoA a acetoacetát, který slouží k tvorbě ketolátek. Většina atomů uhlíku je pro glukoneogenezu poskytována z uhlíkového skeletu aminokyselin. Některé aminokyseliny jsou katabolizovány na pyruvát a tedy vstupují do glukoneogenetické dráhy cestou pyruvátkarboxylasové reakce. Jiné jsou přeměněny na 4 - až 5- uhlíkaté intermediáty cyklu kyseliny citronové a tedy zvyšují obsah oxalacetátu a malátu v mitochondriích. Pouze leucin je kompletně degradován na acetyl CoA je tedy pouze

ketogenní. Ostatní aminokyseliny jsou glukogenní nebo obojí.

- C – špatně – katabolismus mastných kyselin zvyšuje obsah acetyl CoA, který podporuje (allosterická aktivace) pyruvátkarboxylasu
- D – špatně – většinu energie pro glukoneogenezu dodává katabolismus mastných kyselin

Otázka 8.

- A – ano – v játrech probíhá katabolismus mastných kyselin, který poskytuje při kompletní oxidaci palmitátu na CO₂ tj. β-oxidace + odbourávání acetyl-CoA v cyklu kyseliny citronové, 129 molekul ATP tj. 8,1 ATP/ 1 atom C
- B – ne – mozek je závislý ve spotřebě energie na glukose
- C – ano – kosterní svalstvo i myokard využívá mastných kyselin jako zdroj energie
- D – ne – červené krvinky nemohou využívat mastných kyselin jako zdroj energie, protože nemají mitochondrie

Otázka 9.

- A – ano – HDL působí antiaterogenně, protože zbavují buňky nadbytečného cholesterolu, provádí jeho přeměnu na cholesterolestery a v této formě jej přenáší do jater, kde je cholesterol metabolizován
- B – ne – HDL vznikají v játrech, část vzniká při konverzi chylomikronů na chylomikronové zbytky
- C – ne – HDL přenášejí ve svém jádře estery cholesterolu
- D – ano – HDL zprostředkovávají centripetální (reverzní) transport cholesterolu z periferních tkání do jater
- E – ano – HDL v cirkulaci předávají nově vzniklým chylomikronům apolipoproteiny E a C

Otázka 10.

- A – správně – menší rozměr LDL částic dovoluje, aby pronikly póry cévní stěny kapilár a dostaly se tak mimo cirkulaci; u VLDL a chylomikrů to není možné
- B – špatně – LDL neobsahují enzym LCAT; tento mají částice HDL
- C – správně – specifickými receptory řízená endocytosa respektive defekt v syntéze těchto receptorů má za následek hyper-LDL-lipoproteinémii, což je příčinou tzv. familiární hypercholesterolémie.
- D – správně – zvýšení LDL v cirkulaci snižuje syntézu specifického LDL-receptoru a tím snižuje možnost endocytózy LDL částic; toto vede k stimulaci endogenní tvorby cholesterolu v buňkách

Otázka 11.

- Oxidace alkoholu v játrech posouvá poměr NAD⁺/NADH ve prospěch NADH. Zvýšené množství NADH inhibuje oxidaci mastných kyselin, které se v játrech reesterifikují na triacylglyceroly a jsou inkorporovány do VLDL částic a secernovány do cirkulace.

Otázka 12.

- Chylomikrony a VLDL. Lipoproteinová lipasa zakotvená na membráně endotelu cév hydrolyzuje triacylglyceroly z chylomikronů a VLDL, které se pak mění na tzv. "remnants" ev. další částice.. Při deficienci LPL nebo jejího kofaktoru (Apo CII) odštěpování triacylglycerolů je deficitní a chylomikrony a VLDL se v cirkulaci hromadí.

Kazuistiky

Pacientka s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční

Žena, 52 let, s hypertenzí (kontrolovanou medikamentózně), ischemickou chorobou srdeční byla vyšetřena na lipidový profil. Nález ukázal zvýšení LDL-cholesterolu (4,62 mmol/l), snížení HDL-cholesterolu (0,90 mmol/l) a zvýšení triacylglycerolů (2,85 mmol/l). Její bratr měl mírnou hypercholesterolemii, ale značné snížení HDL-cholesterolu a normotriacylglycerolemii, sestra výraznou triacylglycerolemii.

Otázky:

1. Které jsou hlavní rizikové faktory pro výskyt ischemické choroby srdeční?
2. Jaký nepříznivý vliv může mít špatně léčený diabetes na metabolismus lipoproteinů ?
3. Co navodí oxidované LDL-částice?

Odpovědi

1. Věk nad 45 r., v anamnéze ICHS v rodině, kouření cigaret (nad 15 denně) hypertenze, obezita, málo pohybu, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie.
2. Špatně léčený diabetes s trvalejšími atakami hyperglykemie vede ke glykaci proteinů a také proteinu LDL-receptoru i Apo B100. Takto pozměnné proteiny nejsou normálně metabolizovány, dochází k hromadění LDL-částic v cirkulaci.

3. Endotelie stěny arterií mohou být různě poškozeny (mechanicky, cytotoxicky, též oxidovanými LDL-částicemi). Poškozená oblast přitahuje monocyty, které se mění na makrofágy. Tyto zachycují oxidované LDL a mění se na pěnové buňky. Poškozené endotelie začnou produkovat thromboxan A2, který navodí agregaci krevních destiček.

Pacient po akutním infarktu myokardu

Muž, 53 let, který prodělal akutní infarkt myokardu, byl sledován ošetřujícím lékařem. Hladina triacylglycerolů: 1,6 mmol/l, HDL-cholesterol: 0,89 mmol/l, cholesterol: 9,5 mmol/l, vypočtený LDL-cholesterol rovněž výrazně zvýšený. V rodinné anamnéze byl zaznamenán "vysoký cholesterol" u jeho mladšího bratra.

Otázky:

1. **Jaká je nejpravděpodobnější forma hyperlipoproteinemie u tohoto pacienta?**
2. **Jaký je mechanismus léčebného účinku cholestyraminu (sekvstrant žlučových kyselin) a statinů?**

Odpovědi

1. Familiární hypercholesterolemie (typ IIA dle Fredricksona).
2. Preparáty typu cholestyraminu (kupř. Colestipol) váží ve střevě žlučové kyseliny a brání tak jejich zpětnému vstřebání (blokuje entero-hepatální oběh). Dochází tak ke zvýšené metabolizaci cholesterolu v játrech na žlučové kyseliny. Statiny jsou inhibitory klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu v buňkách – hydroxymethyl-glutarylCoA reduktasy.

Pacient s hyperlipidemií

U muže, 65 let, byla při běžné prohlídce objevena hyperlipidemie: cholesterol: 8,8 mmol/l, triacylglyceroly: 2,4 mmol/l. Pacient měl perioorbitální edémy, suchou kůži a vlasy, v rodinné anamnéze nebyly kardiovaskulární choroby.

Otázky:

1. **Jaké mohou být příčiny kombinované hyperlipoproteinemie?**
2. **Jaká další vyšetření doporučujete pro diferenciální diagnostiku?**

Odpovědi

1.
 - **Primární:** Familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie (typ IIb dle Fredricksona), familiární dysbetalipoproteinemie (typ III), neklasifikované,
 - **Sekundární:** diabetes mellitus 2. typu, hypothyreoidismus, nefropatie, imunoglobulinopatie, cholestáza, hepatopatie, systémový lupus erythematodes,
2. Testy pro vyšetření štítné žlázy, jater, ledvin, elektroforéza proteinů. Výsledky: aminotransferasy normální, GMT normální, bilirubin ani ALP nezvýšeny, chemické vyšetření moče a močového sedimentu v mezích normy, TSH – 43 U/l (norma pod 5,5), thyroxin – 12 nmol/l (norma: 60–160).

Jaká je nyní diagnóza?

- Hypothyreoidismus, sekundární hyperlipoproteinemie.

Poznámka: nutno primárně léčit poruchu štítné žlázy, hyperlipoproteinemie se obvykle upraví.

Pacientka s xanthomy a hypercholesterolemií

Žena 55 let, obezní, přišla k praktickému lékaři s uzly asi 2 cm v průměru na předloktí. Na dlaních měla nažloutlé pruhy (palmární strie).

Laboratorní vyšetření:

- cholesterol: 11,9 mmol/l
- triacylglyceridy: 8,7 mmol/l
- ELFO lipoproteinů: široká β frakce

Otázky:

1. **O jaký typ hyperlipoproteinemie jde?**

Odpovědi

1. Jde o familiární dysbetalipoproteinemii (typ III dle Fredricksona). Provází ji fenotyp apoproteinu 2/2. Je

způsobena nedostatečným odbouráváním VLDL, které se hromadí v cirkulaci (defekt v ligandě VLDL-zbytků pro apoE/apoB-receptor v játrech).

46-letý manažér na preventivní prohlídce

V anamnéze u otce akutní infarkt myokardu v 57 letech, ale žil do 79 roků. Pacient je obézní (104 kg, 175 cm), krevní tlak 170/100 mmHg.

Laboratorní vyšetření:

- cholesterol: 6,5 mmol/l
- triacylglyceroly: 2,9 mmol/l
- HDL cholesterol: 0,84 mmol/l

Otázky:

1. Jaká jsou zdravotní rizika u tohoto pacienta?

Odpovědi

1. Onemocnění ischemickou chorobou srdeční: hypertenze, mírná hypercholesterolemie triacylglycerolemie, snížený HDL-cholesterol, obezita, nedostatek pohybu, stresové zaměstnání.

Odkazy

Související články

- Lipidy
- Cholesterol
- Aterosklerosa
- ICHS

*Další kapitoly z knihy **MASOPUST, J., PRŮŠA, R.: Patobiochemie metabolických drah:***

- **Výživa:** Energetický metabolismus a jeho poruchy • Poruchy výživy • Vyšetření stavu výživy
- **Sacharidy:** Poruchy metabolismu glukózy • Glykogenózy
- **Lipidy:** Poruchy lipidového metabolismu
- **Jiné:** Poruchy ureageneze • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové
- **Voda, stopové prvky a minerály:** Sodík • Draslík
- **Otázky a kazuistiky:** Poruchy metabolismu glukózy • Poruchy výživy • Voda • Acidobazická rovnováha • Bilirubin • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové • Glykogenózy • Poruchy metabolismu lipidů • Eikosanoidy • Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin • Poruchy genové exprese

Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 1999. 182 s. s. 80-85. ISBN 80-238-4589-6.