

# Význam zoosterolů ve výživě člověka

Kateřina Píšťková, DiS.

---

Bakalářská práce  
2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav biochemie a analýzy potravin  
akademický rok: 2010/2011

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Kateřina PÍŠŤKOVÁ, DiS.**  
Osobní číslo: **T08169**  
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Technologie a řízení v gastronomii**

Téma práce: **Význam zoosterolů ve výživě člověka**

Zásady pro vypracování:

1. Obecně charakterizujte skupinu zoosterolů
2. Stručně popište metabolismus sterolů (zaměření na cholesterol)
3. Blíže pojednejte o fyziologických účincích cholesterolu a jeho významu ve výživě člověka

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] Velíšek, J., Hajšlová, J. *Chemie potravin 1*. Tábor: OSSIS, 2009, 580 s. ISBN: 278-80-86659-15-2

[2] Hoffmann, G. F., Nyhan, W. L., Zschocke, J., Kahler, S. G., Mayatepek, E. *Dědičné metabolické poruchy*. Praha: GRADA Publishing, a. s., 2006, 416 s. ISBN: 80-247-0831-0

[3] Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W. *Harper's illustrated biochemistry*. New York: Lange medical books, 2003, 641 s. ISBN: 0-07-121766-5

[4] Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. *Biochemistry*. New York: W. H. Freeman, 2002, 1514 s. ISBN: 0-7167-3051-0

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Zuzana Lazárková, Ph.D.**

Ústav biochemie a analýzy potravin

Datum zadání bakalářské práce:

**25. února 2011**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**30. května 2011**

Ve Zlíně dne 23. března 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.  
*děkan*



doc. Ing. Miroslav Fišera, CSc.  
*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: Pištyková, Kateřina

Řízení a technologie  
v gastronomii  
Obor: .....

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 30. 5. 2011

Kateřina Pištyková

<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevdělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) *Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.*

(3) *Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.*

<sup>2)</sup> *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:*

(3) *Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).*

<sup>3)</sup> *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:*

(1) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.*

(2) *Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.*

(3) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jim dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlíádne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.*

## **ABSTRAKT**

Bakalářská práce seznamuje čtenáře s problematikou zoosterolů ve výživě člověka se zaměřením na cholesterol. V prvních dvou kapitolách jsou charakterizovány steroly a lipoproteiny. Třetí kapitola je zaměřena na metabolismus cholesterolu, patologické stavy zapříčiněné změnami v jeho metabolismu, biosyntézu cholesterolu a jeho přeměny na žlučové kyseliny, steroidní hormony a kalciferoly. Poslední kapitola se zabývá fyziologickými účinky cholesterolu a jeho význam ve výživě člověka. Jsou zde zahrnuty nejdůležitější kardiovaskulární choroby spojené s vysokým příjmem cholesterolu ve stravě.

Klíčová slova: Steroly, cholesterol, TAG, lipoproteiny, LDL, HDL, metabolismus, žlučové kyseliny, kardiovaskulární onemocnění, ateroskleróza.

## **ABSTRACT**

Bachelor work deals with the importance of zoosterols (especially cholesterol) in human nutrition. In the first two chapters there are characterized sterols and lipoproteins. The third chapter is focused on the cholesterol metabolism, pathological conditions caused by changes in its metabolism, cholesterol biosynthesis and its conversion into bile acids, steroid hormones and calciferols. The last chapter is concerned in the physiological effects of cholesterol and its importance in human nutrition. There are included the most important cardiovascular diseases associated with high intake of cholesterol in the diet.

Keywords: Sterols, cholesterol, TAG, lipoproteins, LDL, HDL, metabolism, bile acids, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

Děkuji Ing. Zuzaně Lazárkové, Ph.D. za trpělivost a pomoc při psaní této bakalářské práce.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>1 CHARAKTERISTIKA STEROLŮ</b> .....	<b>11</b>
<b>2 LIPOPROTEINY</b> .....	<b>13</b>
2.1 CHYLOMIKRONY .....	14
2.2 VLDL .....	14
2.3 LDL .....	14
2.4 HDL.....	15
2.5 TRANSPORT CHOLESTEROLU LIPOPROTEINY .....	16
<b>3 METABOLIZMUS CHOLESTEROLU</b> .....	<b>18</b>
3.1 METABOLIZMUS CHOLESTEROLU .....	18
3.2 PATOLOGICKÉ STAVY ZAPŘÍČINĚNÉ ZMĚNAMI V METABOLIZMU CHOLESTEROLU A LIPOPROTEINŮ .....	19
3.2.1 Lipoproteinemie .....	19
3.2.2 Vztah hypercholesterolemie a dyslipidemie k aterogenezi .....	20
3.2.2.1 Vzestup LDL cholesterolu .....	20
3.2.2.2 Vzestup LDL <sub>3</sub> .....	20
3.2.2.3 Pokles HDL cholesterolu .....	21
3.2.2.4 Vzestup hladiny TAG .....	21
3.2.2.5 Nárůst koncentrace lipoproteinu A .....	21
3.2.2.6 Vzestup apoproteinu B-100 a pokles apoproteinu A-I.....	22
3.2.3 Poruchy metabolismu cholesterolu .....	22
3.2.3.1 Hromadění cholesterolu (xantomy) bez hypercholesterolemie.....	22
3.2.3.2 Cerebrotendinozní xantomatóza .....	22
3.2.3.3 Tesaurizmóza s hromaděním cholesterolu (Wolmanova nemoc).....	23
3.2.3.4 Familiární nedostatek lecitincholesterolacyltransferázy (LCAT) .....	24
3.3 BIOSYNTÉZA CHOLESTEROLU .....	24
3.4 PŘEMĚNY CHOLESTEROLU .....	26
3.4.1 Přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny.....	26
3.4.2 Přeměna cholesterolu na steroidní hormony .....	28
3.4.3 Přeměna cholesterolu na kalciferoly .....	30
3.5 METABOLIZMUS LIPOPROTEINŮ .....	30
3.5.1 Transport triacylglycerolů .....	31
3.5.2 Transport cholesterolu.....	32
<b>4 FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY CHOLESTEROLU A JEHO VÝZNAM VE VÝŽIVĚ ČLOVĚKA</b> .....	<b>33</b>
4.1 ATEROSKLERÓZA .....	34
4.1.1 Cholesterol v séru koreluje s výskytem aterosklerózy a koronárním srdečním onemocněním.....	35
4.1.2 Vliv stravy a způsobu života na hladinu sérového cholesterolu .....	36



4.2	ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE .....	37
4.3	ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ (ICHS) .....	38
4.4	CEREBROVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ .....	39
4.5	ISCHEMICKÁ CHOROBA DOLNÍCH KONČETIN (ICHDK) .....	39
4.6	ANEURYZMA AORTY .....	39
4.7	VASKULITIDA .....	40
4.8	CHRONICKÁ ŽILNÍ NEDOSTATEČNOST .....	41
4.9	MOŽNOSTI SNÍŽENÍ HLADINY CHOLESTEROLU POMOCÍ LÉČIV .....	41
<b>ZÁVĚR .....</b>		<b>43</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>		<b>45</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....</b>		<b>50</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>		<b>52</b>
<b>SEZNAM TABULEK .....</b>		<b>53</b>

## ÚVOD

Zoosteroly jsou živočišné steroly a jejich nejrozšířenějším zástupcem je cholesterol. Ten je součástí biologických membrán a lipoproteinů krevní plazmy. Je zvláště významný v nervových tkáních a při transportu lipidů, které jsou vázány v lipoproteinech. Cholesterol přijímaný ve stravě je snadno vstřebáván, ale problémy mohou nastat při transportu cholesterolu od stěny střevní lymfatickým a krevním oběhem. Při nadměrném transportu cholesterolu v lipoproteinech s nízkou hustotou (LDL) je nebezpečí vylučování lipidů, což způsobuje zdravotní komplikace. Proto je doporučováno, aby příjem cholesterolu ve stravě nepřesahoval 300 mg denně. U nás je, bohužel, příjem cholesterolu více jak dvojnásobný.

Cholesterol byl poprvé izolován ze žluče už v roce 1788 A. Greenem a jeho syntézu provedli R. Robinson a R. B. Woodward v roce 1951. Průmyslově se získává izolací z míchy jatečných zvířat a z tuku ovčí vlny.

Lipoproteiny krevního séra jsou složeny z proteinů a nekovalentně asociovaných lipidů, přičemž lipidy bývají převážně jádrem makromolekuly, v menší míře se také nacházejí na jejich povrchu, proteiny v hydratované formě tvoří jejich obal. Jejich úloha spočívá v transportu triacylglycerolů (TAG) a cholesterolu.

Syntéza cholesterolu je složitý proces, který je reprezentovaný množstvím chemických reakcí, a které můžeme rozdělit na 4 etapy: syntéza  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -metylglutaryl-CoA (HMG-CoA), vznik aktivních izoprenů, syntéza skvalenu a přeměna skvalenu na cholesterol. Základním substrátem pro syntézu cholesterolu je acetyl-CoA, který vzniká katabolickými přeměnami glukózy, mastných kyselin nebo některých aminokyselin. Důležitým činitelem regulace syntézy cholesterolu je enzym  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -metylglutaryl-CoA reductáza (HMG-CoA reductáza), který se vytváří v endoplazmatickém retikulu.

Vysoký příjem cholesterolu stravou způsobuje jeho ukládání v tepnách či cévách, čímž dochází ke snížení průtoku krve. Tím vznikají kardiovaskulární onemocnění, jejichž hlavní příčinou je ateroskleróza. Podle místa usazování cholesterolu v cévách rozlišujeme různá onemocnění, které jsou doprovázeny mrtvicí, infarktem, otokem nohou a dalšími komplikacemi. Je důležité snížit příjem cholesterolu stravou, začít se stravovat zdravěji a hlavně zvýšit pohybovou aktivitu.

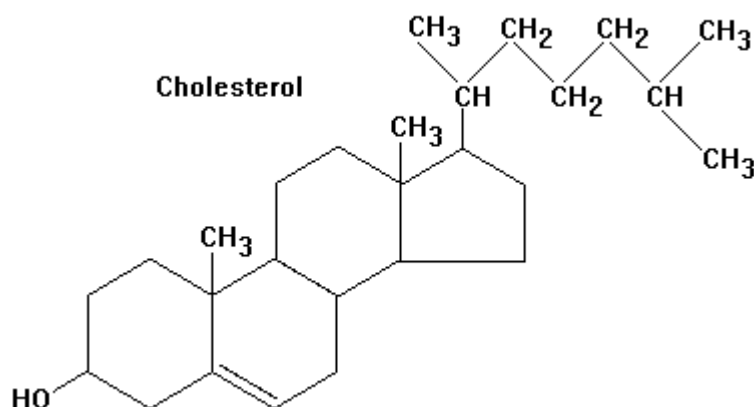
## 1 CHARAKTERISTIKA STEROLŮ

Steroly jsou tuhé krystalické látky o vysokém bodu tání, nerozpustné ve vodě, špatně rozpustné v alkoholu, ale dobře rozpustné v nepolárních rozpouštědlech. Čisté steroly jsou při skladování na vzduchu poměrně stálé, ale v roztocích snadno oxidují. Katalytickou hydrogenací při ztužování olejů přecházejí v odpovídající nasycené sloučeniny [1]. Steroly jsou steroidní alkoholy s 3  $\beta$ -hydroxylovou skupinou a sedmnáctiuhlíkatým  $\beta$ -alifatickým postranním řetězcem [2]. Vyskytují se v živočišných a rostlinných buňkách jako volné alkoholy nebo estery masných kyselin a v rostlinách většinou jako aglykony heteroglykozidů. Steroly jsou obecně důležitou součástí membrán [3].

Podle původu steroly dělíme na:

- zoosteroly (živočišné steroly)
- fytosteroly (rostlinné steroly)
- mykosteroly (steroly hub)
- mořské steroly (steroly mořských živočichů) [3]

Nejrozšířenějším živočišným steroidem je cholesterol (Obr. 1.), který je součástí lipidové dvouvrstvy biologických cytoplazmatických membrán a lipoproteinů krevní plazmy [4].



Obr. 1. Vzorec cholesterolu [5]

Označujeme jej jako 3-hydroxy-5,6-cholesten. Jeho struktura je charakterizována poměrně rigidním plošným skeletem s polární hydroxylovou skupinou na jednom konci a pohyblivým

vým uhlovodíkovým řetězcem na opačném konci molekuly. Svou délkou odpovídá molekula cholesterolu délce řetězců mastných kyselin. Cholesterol je výchozí látkou pro syntézu pohlavních a nadledvinových hormonů, žlučových kyselin, vitamínu D a fytoosterolu sitosterolu [6].

V těle dospělého člověka je cca 250 g cholesterolu, z toho je značná část v mozku a míše. Dále se cholesterol vyskytuje ve vaječných žlutcích, svalovině, v mléce, sýrech a másle. Je značně hydrofobní, tudíž ve vodě prakticky nerozpustný. V krevní plazmě je transportován jako složka lipoproteinů. Z celkové koncentrace cholesterolu je jen část cholesterolu volná, většinou je vázán esterově s vyššími nenasycenými mastnými kyselinami. Doporučuje se, aby jeho příjem ve stravě nepřesahoval  $300 \text{ mg} \cdot \text{den}^{-1}$  [3].

Cholesterol je přijímán potravou a zároveň vzniká biosyntézou z acetyl-CoA. Největší množství cholesterolu je z těla odstraňováno žlučí jaterních buněk. Část cholesterolu ze žluče je opět resorbována (enterohepatický koloběh cholesterolu), zbývající cholesterol je vyloučen stolicí většinou po bakteriální redukcí dvojné vazby mezi  $C_5$  a  $C_6$  na nasycený koprostanol (5-cholestanol). Z cholesterolu se v těle syntetizují steroidní hormony a žlučové kyseliny. Cholesterol je výchozí surovinou v kosmetickém a farmaceutickém průmyslu, kdy se používá jako emulgátor nebo pro syntézu steroidních hormonů [7].

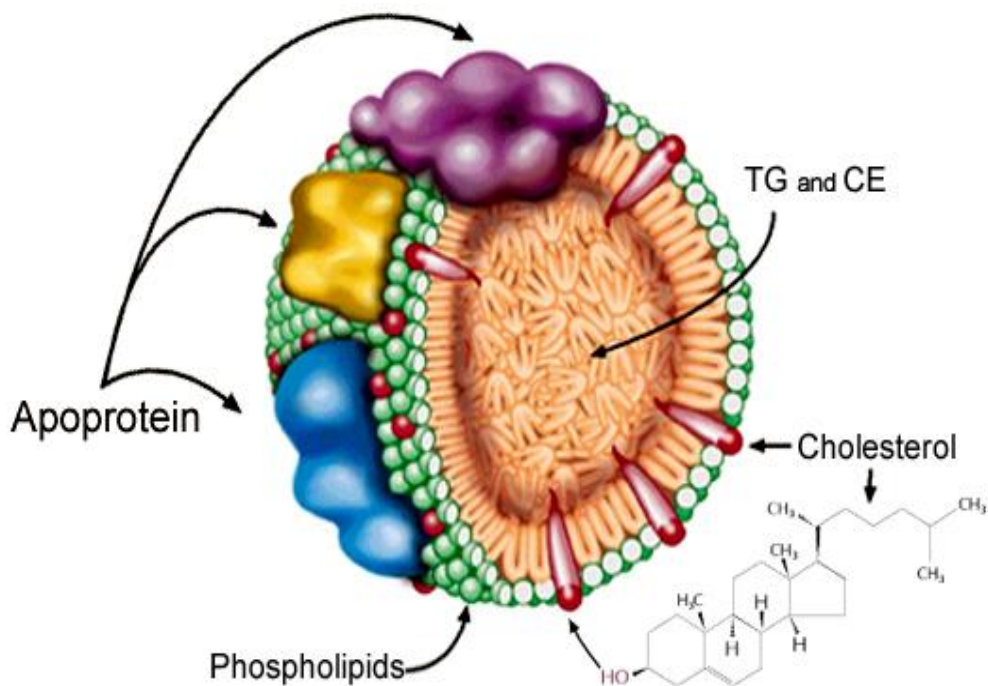
V rostlinných materiálech se nachází několik steroidních látek, z nichž hlavní steroly se nazývají fytosteroly. V rostlinách jsou přítomny většinou jako necukerné složky heteroglykozidů, jako jsou saponiny nebo steroidní alkaloidy. V rostlinných lipidech bývá přítomna většinou směs různých sterolů, z nichž nejvýznamnější je sitosterol, stigmasterol a kampesterol. Mezi fytosteroly se zároveň může řadit i cholesterol, jehož přirozený výskyt byl prokázán v mnoha olejích ve stopových množstvích, nevýznamných z hlediska výživy [3].

V kvasinkách a houbách je hlavním sterolem ergosterol, který se spolu s příbuznými sloučeninami řadí mezi mykosteroly a je prekurzorem vitamínu  $D_2$ . Ergosterol je důležitou součástí membrán buněk a mycelií většiny nižších hub. Poprvé byl objeven v námelu, jeho hlavním zdrojem jsou kvasnice. Je též přítomný v másle. V minoritním množství se zde vyskytují i stigmasterol a sitosterol [8].

V některých rostlinách se nacházejí kardiotonické steroly se specifickým účinkem na srdeční sval obratlovců. Patří k nim hlavně digitalisové heteroglykozidy [8].

## 2 LIPOPROTEINY

Lipoproteiny (Obr. 2.) jsou částice sférického tvaru tvořené jádrem a obalem. V jádře jsou soustředěny molekuly esterů cholesterolu a TAG (triacylglyceroly). Jádro je stabilizováno obalem tvořeným fosfolipidy, volným cholesterolem a specifickými apoproteiny. Rozdíly ve velikosti a vlastnostech lipoproteinů závisí na poměrech jádra, obalu a na poměru všech zúčastněných složek. Vazby mezi jednotlivými složkami lipoproteinových částic zajišťují hydrofobní interakce, proto je možná poměrně snadná výměna jednotlivých lipidových složek pomocí transportních proteinů i výměna všech lipidových složek (zejména cholesterolu) difúzí až do dosažení rovnovážného stavu mezi nimi. Taková výměna může nastat např. mezi cholesterolem v biomembráně a na povrchu lipoproteinové částice. Charakterem vzájemných vazeb se tedy lipoproteiny liší od glykoproteinů. To jsou totiž skutečná chemická individua, v nichž jsou všechny vazby kovalentní [9].



Obr. 2. Struktura lipoproteinů [10]

Malá pevnost jednotlivých složek lipoproteinových částic je též příčinou toho, že se rozdělují do jednotlivých tříd podle svých fyzikálních vlastností, k nimž se teprve chemické složení přiřazuje. Nejběžněji se lipoproteiny rozdělují na základě hustoty na chylomikra,

VLDL (very low density lipoproteins, lipoproteiny s velmi nízkou hustotou), LDL (low density lipoproteins, lipoproteiny s nízkou hustotou), IDL (intermediate density lipoproteins, lipoproteiny se střední hustotou), HDL (high density lipoproteins, lipoproteiny s vysokou hustotou) a VHDL (very high density lipoproteins, lipoproteiny s velmi vysokou hustotou) [3]. Základní složení těchto částic je uvedeno v Tab. 1.

## 2.1 Chylomikrony

Chylomikrony vznikají v enterocytech v průběhu resorpce a resyntézy lipidů, a to syntézou apoproteinů *de novo*. Syntézu apoproteinu apo A-I pozitivně ovlivňuje množství resorbovaných lipidů přítomných ve střevě ve formě micel a dále alkohol. Hladovění či zkrácení střeva po operacích snižuje množství resorbovaného apo A-I. Hlavní součástí chylomikronů jsou TAG obklopené molekulami fosfolipidů, hlavně fosfatidylecholinem. Vzniklé částice se uvolňují do lymfy a tou se dostávají do krve. Biologický poločas chylomikronů v krvi je krátký – asi 5 minut. Účinkem lipoproteinové lipázy se TAG v krvi štěpí a uvolněné mastné kyseliny jsou transportovány do adipocytů, buněk svalů a dalších buněk. TAG nejsou obvykle cestou chylomikronů transportovány do hepatocytů. Mohou zde však vznikat sekundárně z mastných kyselin vzniklých lipolytickým štěpením TAG chylomikronových částic v periférii. Hlavní podíl TAG v hepatocytech pochází z přeměny nadbytečných sacharidů [11].

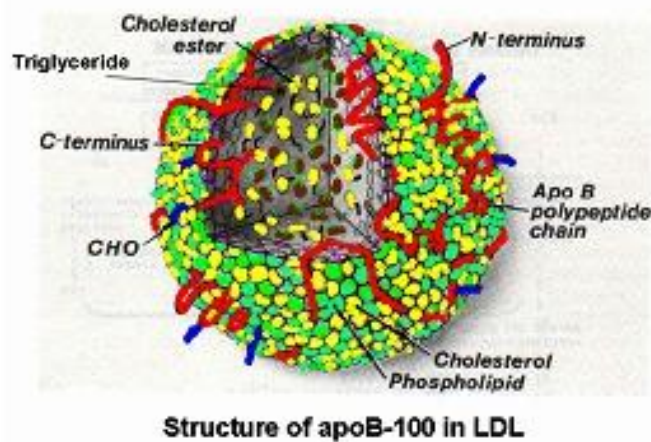
## 2.2 VLDL

VLDL mají velmi nízkou hustotu a obdobné složení apolipoproteinů jako chylomikrony, navíc však obsahují apo E, apo B-100 a apo D. Hlavní část jejich lipidového podílu tvoří TAG lokalizované v jádře částice, kde si zachovávají svou fluiditu a motilitu svých alifatických řetězců. Podobně jako chylomikrony jsou obklopeny molekulami fosfolipidů a cholesterolu. Vznikají v hepatocytech na strukturách ER a Golgiho komplexu, v jehož vezikulách se pohybují prostorem buňky a exostózou se dostávají do krve. Zde jsou odbourávány podobně jako chylomikrony, přičemž do krve uvolňují fosfolipidy a apo C [11, [12].

## 2.3 LDL

LDL jsou lipoproteiny s nízkou hustotou. Jejich hlavní bílkovinnou složkou je apolipoprotein B. Hlavní lipidovou složkou jsou estery cholesterolu a fosfolipidy. Volný cholesterol a

TAG jsou přítomny jen v malém množství. LDL má strukturu podobnou VLDL (tzn. jádro tvořené estery cholesterolu a obal tvořený fosfolipidy a apo B, Obr. 3). Fosfolipidy však nejsou pro stabilitu a rozpustnost částice rozhodující, protože LDL setrvává v roztoku i po jejich úplném rozštěpení. Částice je však menší a má nepatrný obsah TAG. Tím se zmenšuje jeho objem a zvyšuje obsah esterů cholesterolu. LDL se tak stává hlavní částicí, která zajišťuje jejich transport po organismu [11].



Obr. 3 Struktura apoproteinů B-100 [13]

## 2.4 HDL

HDL jsou lipoproteiny o vysoké hustotě, za niž je odpovědný vysoký podíl apoproteinů (hlavně apo A-I a apo A-II). Z hlediska své hustoty jsou nejméně homogenními částicemi. Vysoký podíl fosfolipidů je spolu s apoproteiny odpovědný za zvláštní strukturu těchto částic. Ta po svém vzniku (v hepatocytech a enterocytech) má diskový tvar tvořený ve své vnitřní části dvojvrstvou fosfolipidů a ve své vnější části apolipoproteiny uspořádanými do amfipatických helixů. Hydrofobní postranní řetězce apoproteinů jsou orientovány dovnitř disků a vstupují v interakci s fosfolipidy, navenek jsou orientovány hydrofilní postranní řetězce. Chrání nitro částice před stykem s vodou a zvyšují jeho stabilitu. Pro tvar a hlavně velikost částic HDL je důležitý počet molekul apo A-I v jejich povrchu a jejich vlastnosti. Počet apo A-I určuje nikoli počáteční tvar a velikost částic, ale jejich konečný tvar a velikost, tj. rozměry, kterých nabývají při svém pohybu krevním oběhem zpět do jater. Tehdy

totiž hromadí ve svém jádru molekuly esterů cholesterolu. Tam jejich množství může dosáhnout až 33 % obsahu fosfolipidů. Při tom se samozřejmě mění tvar částice a ta přechází z formy diskové do formy sférické. Tuto změnu umožňují chemické vlastnosti molekul apo A-I uložené na povrchu částice. Ty totiž na rozhraní voda/lipid přecházejí velmi snadno z konformace helikální do konformace „náhodného klubka“, při níž si však stále ještě udržují schopnost spontánní asociace a pokrývají tak povrch částice i při značně zvětšeném objemu. I když jsou vázány na povrchu HDL, mají schopnost se snadno vyměňovat s monomerními (neasociovanými) apo A-I nebo je asociovat na povrchu jiných lipoproteinů (chylomikronů či VLDL). Z uvedených vlastností částic HDL tedy vyplývá jejich schopnost odnímat biologickým strukturám cholesterol [11, [12].

**Tab. 1. Složení vybraných lipoproteinů v krvi člověka [3]**

Frakce	Hustota [kg.m <sup>-3</sup> ]	Triacyl- glyceroly (%)	Fosfo- lipidy (%)	Cholesterol a estery cholesterolu (%)	Proteiny (%)
Chylomikra a VLDL	< 980	83	7	8	2
LDL	980 - 1035	50	18	22	9
IDL	1034 – 1090	10	22	46	21
HDL	1090 - 1140	8	29	30	33
VHDL	>1140	5	21	19	57

## 2.5 Transport cholesterolu lipoproteiny

Lipoproteinové částice podstupují neustálé metabolické změny, takže mají různé vlastnosti a složení. Každá obsahuje značné množství proteinů, fosfolipidů a cholesterolu, aby vytvořila asi 2 nm silnou monomolekulární vrstvu těchto látek na svém povrchu. Čím nižší hustotu lipoproteiny mají, tím slabší je jejich proteinový obal, který je udržuje ve vodním pro-



středí. Z toho vyplývá, že jsou podstatně méně stabilní než lipoproteiny o vyšší hustotě a snadno se z nich vylučují lipidy a usazují se na stěny cév [3, [14].

Funkce chylomikronů, které jsou shromažďovány střevní sliznicí, je udržet exogenní TAG a cholesterol rozpuštěné ve vodném roztoku. VLDL jsou syntetizovány v játrech jako prostředky pro transport lipidů. Zbytky VLDL se objevují v oběhu nejdříve jako IDL a pak jako LDL. Buňky získávají exogenní cholesterol především endocytózou (pohlcením) LDL částic. HDL mají přesně opačnou funkci než LDL, odstraňují cholesterol z tkání. HDL se tvoří v plazmě ze složek získaných především rozpadem jiných lipoproteinů. Cirkulující HDL získávají cholesterol pravděpodobně tak, že jej odebírají z povrchových membrán buněk a přeměňují jej na estery cholesterolu. Dalo by se říci, že plní funkci odstraňovače cholesterolu (Obr. 3.). Játra přijímají HDL také přímo prostřednictvím HDL-receptorů. V každém případě jsou játra jediným orgánem, který je schopný se vypořádat se značným množstvím cholesterolu (v podobě žlučových kyselin) [15].

### 3 METABOLIZMUS CHOLESTEROLU

#### 3.1 Metabolismus cholesterolu

Cholesterol je hlavním steroidem živočišných tkání. V tkáních lidského organismu má dvojí původ: exogenní cholesterol, resorbovaný z GIT, a cholesterol syntetizovaný *de novo* vlastními tkáněmi, především jaterními buňkami [8, [9].

I když množství resorbovaného cholesterolu závisí na množství cholesterolu v potravě, nezvyšuje se jeho resorbce úměrně s příjmem. Podobně i podstatné omezení cholesterolu v potravě se odrazí ve snížení resorbce jen částečně. Resorbovaný cholesterol se v enterocytech esterifikuje převážně polynenasycenými mastnými kyselinami, stává se součástí chylomikronů a VLDL a lymfou se dostává do krevního oběhu. Převážná část exogenního cholesterolu se vychytává játry a jen částečně i jinými tkáněmi [16].

Podstatně vydatnějším zdrojem cholesterolu v těle je jeho syntéza v játrech. Cholesterol syntetizují i enterocyty střevní sliznice a v menší míře i jiné tkáně. Základním substrátem pro syntézu cholesterolu je acetyl-CoA, který vzniká katabolickými přeměnami glukózy, mastných kyselin nebo některých aminokyselin. Množství syntetizovaného cholesterolu bude tedy do značné míry závislé na metabolismu těchto látek [17].

Důležitým činitelem regulace syntézy cholesterolu je enzym  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -metylglutaryl-CoA reduktáza (HMG-CoA reduktáza), který se vytváří v endoplazmatickém retikulu (ER). Cholesterol je silným inhibitorem aktivity tohoto enzymu v játrech. Proto vysokým množstvím exogenního cholesterolu je možno částečně omezit jeho tvorbu [9].

Z jater se cholesterol vylučuje částečně do krevního oběhu, částečně do žluče. Velká část cholesterolu se mění na žlučové kyseliny, které jsou v podstatě hlavním produktem katabolických přeměn cholesterolu. Nejdůležitější frakcí pro přenos cholesterolu v plazmě jsou LDL. Část cholesterolu se odvádí z jater žlučovými cestami do duodena. Při vylučování žluče se cholesterol udržuje v roztoku vytvářením smíšených micel se žlučovými kyselinami a fosfolipidy. Odpadními produkty metabolismu cholesterolu jsou koprostanol a cholesterol, které vznikají účinkem bakterií v tlustém střevě [8].

## 3.2 Patologické stavy zapříčiněné změnami v metabolismu cholesterolu a lipoproteinů

Změny v procesech syntézy, přeměn a degradace lipidů se mohou stát příčinami závažných onemocnění. Mnohé z nich jsou podmíněny změnami v genetickém materiálu, jiné mají původ v metabolických poruchách, které se vyvinuly v průběhu života jedince. Některé jsou průvodním jevem změn v metabolismu jiných látek, např. sacharidů [8].

### 3.2.1 Lipoproteinemie

Jako hyperlipoproteinemie označujeme stavy přechodného nebo trvalého zvýšení hladiny lipidů v krevní plazmě. Mohou mít původ ve vrozených vadách (primární hyperlipoproteinemie), nebo se objevují sekundárně jako průvodní znak jiných onemocnění (*diabetes mellitus*, hypertyreóza, chronický alkoholismus aj.). Primární hyperlipoproteinemie se rozděluje do pěti základních skupin v závislosti na tom, které z lipidových frakcí se podílejí hlavní měrou na zvýšení hladiny lipidů krevní plazmy [8, [18]:

- Hyperlipoproteinemie typu I – charakteristickým znakem je zvýšený obsah TAG v plazmě, přičemž celé zvýšení je způsobeno vzestupem množství chylomikronů bez zvýšení pre- $\beta$ -lipoproteinové frakce. Plazma je mléčně zakalená, je snižená aktivita lipoproteinové lipázy.
- Hyperlipoproteinemie typu II – typická je vysoká koncentrace cholesterolu v plazmě ( $\beta$ -lipoproteiny) bez zvýšení hladiny jiných lipidových frakcí.
- Hyperlipoproteinemie typu III – objevuje se atypický flotující lipoprotein s vysokým obsahem TAG. Bývá zvýšena i hladina cholesterolu.
- Hyperlipoproteinemie typu IV – charakteristické je zmnožení TAG ve frakci pre- $\beta$ -lipoproteinů. Hladina chylomikronů se nezvyšuje.
- Hyperlipoproteinemie typu V – vyznačuje se extrémním stoupaním koncentrace TAG, přičemž za zvýšení jejich hladiny jsou zodpovědné jak chylomikrony, tak pre- $\beta$ -lipoproteiny.

Ve vzácných případech se můžeme setkat se sníženým obsahem lipidů v plazmě – a- $\beta$ -lipoproteinemie, hypo- $\beta$ -lipoproteinemie [8].

Jen u několika málo jedinců v populaci se projevují dědičné choroby lipoproteinového metabolismu, jež vyústí ve stav buď hypo- nebo hyperlipoproteinemie. U mnohých jiných chorob, mezi něž patří *diabetes mellitus*, hypotyreoidismus, ledvinové choroby (nefrotický syndrom) a ateroskleróza se projevují sekundárně abnormální lipoproteinová spektra, která se velmi podobají tomu či onomu primárnímu syndromu z chorob dědičných. Všechny tyto primární stavy jsou vlastně způsobeny poruchou, ke které dochází ve stádiu tvorby lipoproteinu, jeho transportu nebo odbourávání. Jen některé z těchto abnormalit působí nějaké obtíže [16].

### 3.2.2 Vztah hypercholesterolemie a dyslipidemie k aterogenezi

Většina plazmatického cholesterolu se nachází v esterifikované formě v částicích LDL (2/3 celkového cholesterolu) a HDL (necelá 1/3). Je jisté, že dlouhodobé zvýšení hladiny cholesterolu vede k jeho ukládání ve stěně artérií a rozvoji aterosklerózy. Nespornou závislost mezi hladinou cholesterolu a výskytem kardiovaskulárních nemocí prokázala řada studií. Ty rovněž prokázaly závislost hypercholesterolemie na příjmu nasycených živočišných tuků. Vedle hypercholesterolemie má na rozvoj aterogeneze (tj. vzniku aterosklerózy) vliv řada dalších faktorů, které se pojí k metabolismu a transportu cholesterolu [17].

#### 3.2.2.1 Vzestup LDL cholesterolu

V aterogenním působení LDL částic se přisuzuje významná úloha změnám v jejich struktuře navozeným účinkem reaktivních forem kyslíku. Protože takto modifikované LDL nejsou rozpoznávány receptory, jsou vychytávány nespecificky řadou buněk, zejména monocytů. Důsledkem je zvýšení adheze monocytů na endotel a tvorba látek, které usnadňují vstup makrofágů pod endotel a jejich imobilizaci. Z makrofágů postupně vznikají pěnové buňky, dochází k množení vaziva, vznikají tzv. fatty streaks a drobné tromby. Tyto změny aktivují makrofágy k tvorbě širokého spektra růstových faktorů, které se podstatnou měrou podílejí na rozvoji aterosklerózy [17].

#### 3.2.2.2 Vzestup $LDL_3$

$LDL_3$  jsou vysoce aterogenní částice, které vznikají v játrech při katabolismu VLDL, které se vyskytují u některých hypertriglyceridemií (např. u diabetu).  $LDL_3$  jsou snadno oxidovatelné a senzitivní k neenzymové glykaci. Nejsou rozpoznávány LDL receptory a jsou ve

zvýšené míře vychytávány scavengerovými receptory, které jsou lokalizovány zejména na membránách makrofágů a endotelu cév. Protože LDL<sub>3</sub> jsou menší než běžné LDL, zvyšuje se riziko aterogenních komplikací při vzestupu jejich koncentrace i při normální hladině cholesterolu [19].

### **3.2.2.3 Pokles HDL cholesterolu**

Za samostatný rizikový faktor vzniku ischemické choroby je považován pokles HDL cholesterolu pod 1 – 1,3 mmol.dm<sup>-3</sup>, zatímco vzestup nad 1,6 mmol.dm<sup>-3</sup> riziko kardiovaskulární příhody významně snižuje. Protektivní vliv zvýšené koncentrace HDL na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění souvisí zřejmě nejen s odstraňováním cholesterolu z povrchu buněk a jeho transportem do jater, ale i s jejich úlohou v transportu TAG [19].

### **3.2.2.4 Vzestup hladiny TAG**

Čím vyšší je plazmatická koncentrace TAG, tím nižší je koncentrace HDL cholesterolu. Tento fenomén souvisí s výměnou cholesterolu a TAG mezi HDL<sub>2</sub> a jinými lipoproteinovými částicemi pomocí CETP (cholesterol ester transfer protein, protein transportující estery cholesterolu). Čím vyšší je příjem živočišných nasycených tuků či sacharidů, které usnadňují syntézu TAG a VLDL v játrech, tím je vyšší riziko výraznějšího poklesu HDL cholesterolu. Hypertriglyceridemie je často provázena přítomností silně aterogenních LDL<sub>3</sub>. Některé klinické studie prokázaly, že hypertriglyceridemie zvyšuje riziko ischemické choroby srdeční i bez ohledu na koncentrace LDL a HDL cholesterolu. Závažným rizikovým faktorem rozvoje aterogenních komplikací u diabetu 2. typu je protražovaná postprandiální hypertriglyceridemie, která vytváří vhodné podmínky pro zvýšenou tvorbu malých, vysoce aterogenních lipoproteinových částic [17].

### **3.2.2.5 Nárůst koncentrace lipoproteinu A**

Lipoprotein A je anomální částice řazená mezi LDL, která není rozpoznávána LDL receptory. Na svém povrchu má apoprotein A, který má strukturu blízkou plazminogenu a dosud neobjasněným mechanismem zasahuje do reakcí fibrinolýzy. Důsledkem vzestupu hladiny lipoproteinu A je převaha reakcí trombogeneze nad trombolýzou. Vyšetření lipoproteinu A není dosud standardizováno, za patologickou se obvykle považuje koncentrace nad 0,3 mg.dm<sup>-3</sup> [12].

### 3.2.2.6 *Vzestup apoproteinu B-100 a pokles apoproteinu A-I*

Koncentrace apoproteinu B-100 koreluje s hladinou LDL cholesterolu a koncentrace apoproteinu A-I s hladinou HDL. Zvýšení apoproteinu B-100 při normálním LDL cholesterolu signalizuje zvýšený podíl LDL<sub>3</sub> a zvýšené riziko rozvoje aterosklerózy [17].

### 3.2.3 **Poruchy metabolismu cholesterolu**

Vysoká hladina cholesterolu v plazmě je dávana do souvislosti s častějším výskytem arteriosklerotických změn a onemocnění koronárních artérií. Předpokládá se, že vysoká koncentrace cholesterolu je příčinou zvýšeného ukládání lipidů ve stěně artérií, kde v důsledku toho vznikají fibrotické změny s následným ukládáním vápenatých solí v postižených místech. Experimenty na zvířatech však ukázaly nestejnou citlivost různých živočišných druhů na zvýšení hladiny cholesterolu v plazmě. U lidí, a to i v mladším věku, se vyskytují ve zvýšené míře aterosklerotické změny na cévách při hyperlipoproteinemii typu II, méně u typu III a IV. Zvýšené množství cholesterolu v krevní plazmě může být příčinou jeho ložiskového ukládání v kůži nebo obalech šlach. Při vylučování cholesterolu z jater do žlučových cest se cholesterol udržuje v roztoku vytvořením smíšených micel se žlučovými kyselinami s fosfolipidy. Při změnách relativního zastoupení těchto složek v micelách, nejčastěji následkem zvýšeného množství vylučovaného cholesterolu, přestává být část cholesterolu rozpustnou a ve žlučových cestách se tvoří cholesterolové kameny (cholelitiázis) [8, [18].

#### 3.2.3.1 *Hromadění cholesterolu (xantomy) bez hypercholesterolemie*

Xantomy, tak jak se vyskytují u primární familiární hypercholesterolemie, pozorujeme někdy také difúzně rozšířené bez hypercholesterolemie. Pravděpodobně jde o primární proliferaci retikuloendoteliálního systému (RES), při níž buňky RES z příčin dosud nevysvětlených hromadí cholesterol. Této chorobě je pravděpodobně také příbuzná histiocytóza X a Handova-Schüllerova-Christianova nemoc [9].

#### 3.2.3.2 *Cerebrotendinozní xantomatóza*

Při tomto velmi vzácném, ale biochemicky zajímavém onemocnění dochází k ukládání cholesterolu ve formě xantomů v centrálním nervovém systému (CNS), ve šlachách a v plicích [14].

Kromě cholesterolu nacházíme ve zmíněných tkáních jako abnormální metabolity  $5\alpha$ -cholestan- $3\beta$ -ol a  $5\alpha$ -cholestan- $3\beta,6\alpha$ -diol. Syntéza cholesterolu v játrech se zvyšuje, aktivita HMG-CoA reductázy v játrech je přiměřeně zvýšená. Také enzym určující rychlost syntézy žlučových kyselin  $7\alpha$ -hydroxyláza má zvýšenou aktivitu. Vylučování žlučových kyselin je však proti normě značně zredukované. Naproti tomu se objevují žlučové alkoholy s hydroxylací na  $C_{25}$  a  $C_{24}$ . U této nemoci je zřejmě při syntéze žlučových kyselin omezena nebo vůbec chybí typická hydroxylace na  $C_{26}$ , kterou se zahajuje odbourávání vedlejšího řetězce [8].

Jestliže je snížena hladina žlučových kyselin, které jsou konečnými produkty normální syntetické cesty, je stimulována v průběhu zpětnovazebné regulace  $7\alpha$ -hydroxyláza. Za těchto podmínek však enzym neurčuje rychlost, protože místo s nejpomalejším průchodem na této cestě je v následující syntetické reakci (hydroxylace na  $C_{26}$ ). Snížení koncentrace žlučových kyselin vede působením mechanismů ke zvýšení syntézy cholesterolu [19].

Nemoc se projevuje mozečkovou ataxií, zákalem oční čočky a demencí. Na šlachách, v plicích, v rohovce a v CNS se vyskytují uloženiny cholesterolu ve formě xantomů. Porucha se dědí pravděpodobně autozomálně recesivně [14].

### 3.2.3.3 *Tesaurizmóza s hromaděním cholesterolu (Wolmanova nemoc)*

Při této vzácné autozomálně recesivně dědičné metabolické poruše chybí lysozomální lipáza s kyselým optimem pH, která štěpí TAG a estery cholesterolu. Vazba LDL na specifický receptor, jejich pohlcení buňkou a odbourávání proteinové komponenty jsou normální. Chybějící štěpení esterů cholesterolu vede částečně ke zvýšené syntéze cholesterolu, protože jen volný cholesterol může inhibovat HMG-CoA reductázu. V játrech, slezině, tenkém střevě, kostní dřeni a v nadledvinách jsou buňky přeplněny estery cholesterolu a TAG [15].

U plně rozvinuté Wolmanovy nemoci nacházíme již v prvních týdnech života hepatosplenomegalii a příznaky hypertenze. Nemocní zpravidla umírají již v prvních šesti měsících života. V krevním séru je zvýšená koncentrace cholesterolu, TAG a fosfolipidů. Při mírnějším typu nemoci se objeví klinické příznaky teprve ve stáří 4 až 6 roků a dosáhne se středního věku. Nemocní umírají na předčasnou arteriosklerózu nebo na následky hypertenze [15].

### 3.2.3.4 *Familiární nedostatek lecitincholesterolacyltransferázy (LCAT)*

Při této geneticky determinované chorobě je nedostatek enzymu, který se tvoří v játrech a obíhá v plazmě. Přenáší acylový zbytek z lecitinu na esterifikaci cholesterolu. Tomu odpovídá snížení podílu esterů cholesterolu pod 10 % celkového obsahu cholesterolu, zatímco koncentrace neesterifikovaného cholesterolu a lecitinu v séru je zvýšená. Zpravidla je zvýšená i hladina plazmatických TAG [8].

Protože se LCAT normálně účastní tvorby konečné struktury HDL a interakce HDL s ostatními lipoproteiny, nacházíme jako průvodní biochemické fenomény změny jak na HDL, tak i na LDL a VLDL. Ve všech skupinách lipoproteinů se vyskytují vedle normálních komponent komponenty s atypickými strukturami [9].

Pro průběh nemoci je v časném stádiu charakteristický zákal rohovky způsobený ukládáním lipidů. Je nápadné, že přes zvýšený obsah cholesterolu chybí xantomy. V kostní dřeni nacházíme pěnové buňky, které vznikají zvýšeným ukládáním cholesterolu a TAG. Zvýšený obsah cholesterolu v erythrocytech pravděpodobně způsobuje tvorbu terčovitých červených krvinek, které mají sníženou životnost, a tak vedou k hemolytické anemii. Ukládání lipidů v kapilárách glomerulů způsobuje proteinurii a v těžkých případech uremii [8, [9].

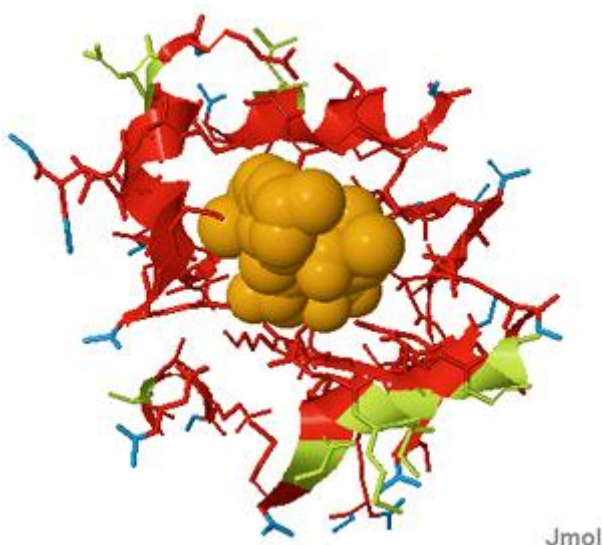
## 3.3 Biosyntéza cholesterolu

Výchozí a jedinou sloučeninou pro syntézu cholesterolu je acetyl-CoA. Syntéza cholesterolu je složitý proces reprezentovaný množstvím chemických reakcí, které můžeme rozdělit na 4 etapy: syntéza  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -metylglutaryl-CoA (HMG-CoA), vznik aktivních izoprenů, syntéza skvalenu a přeměna skvalenu na cholesterol [16].

Z acetyl-CoA se tvoří HMG-CoA (Obr. 4.) a mevalonát. Dráha vedoucí přes HMG-CoA sleduje dílčí reakce při syntéze ketolátek v mitochondriích. Protože však syntéza cholesterolu probíhá mimo mitochondrie, jsou tyto dvě dráhy odlišné. Nejprve kondenzují dvě molekuly acetyl-CoA na acetacetyl-CoA a tuto reakci katalyzuje enzym v cytoplazmě, tioláza. Druhou možností je, že acetacetát, vzniklý v dráze ketogeneze v játrech uvnitř mitochondrií, difunduje do cytoplazmy a může být aktivován na acetacetyl-CoA acetacetyl-CoA-syntázou za přítomnosti ATP (adenosintrifosfát) a CoA (koenzym A). Acetacetyl-CoA kondenzuje a další molekulou acetyl-CoA na HMG-CoA pomocí HMG-CoA-syntetázy [20].

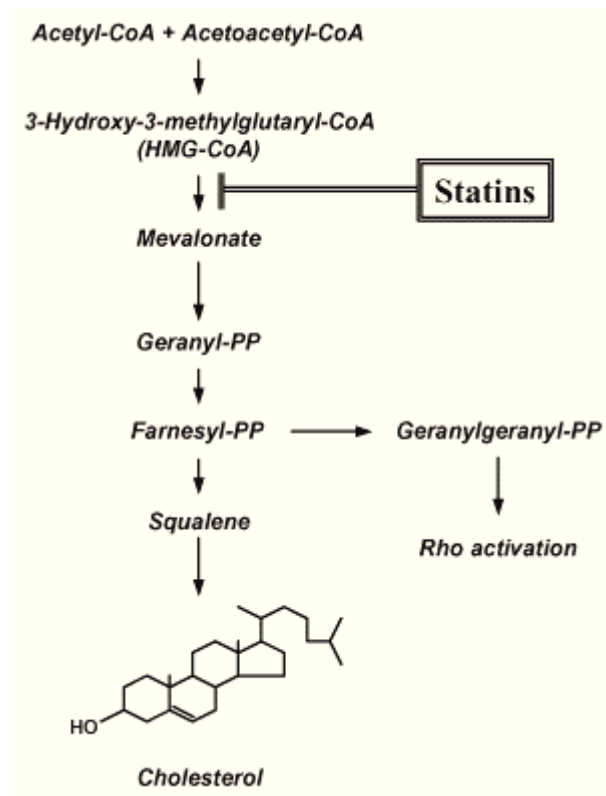


HMG-CoA se mění na mevalonát redukcí karboxylové skupiny na alkoholovou a ztrátou CoA. Mevalonát se fosforyluje pomocí 3 molekul ATP. Dekarboxylací a ztrátou 1 fosfátu se vytváří izoprenová jednotka izopentenylpyrofosfát, která je v rovnováze se svým izomerem dimethylallylpyrofosfátem. Kondenzací 6 izoprenových zbytků se tvoří přes farnezylpyrofosfát 30 uhlíkatý nenasycený uhlovdík skvalen, který ještě nemá charakter cyklické sloučeniny. Skvalen se naváže na protein přenášející steroly, lokalizovaný v cytoplazmě.



**Obr. 4. Struktura HMG-CoA [21]**

Cyklizací, oxygenací a hydrogenací části dvojných vazeb se vytváří 30 uhlíkatý lanosterol, který je již cyklický a má na 3C vázaný hydroxyl. Ztrátou dvojných vazeb v postranním řetězci, ztrátou metylových skupin a změnou polohy dvojných vazeb vzniká z lanosterolu přes řadu meziproduktů výsledný 27 uhlíkatý cyklický produkt – cholesterol (Obr 5.) [22].



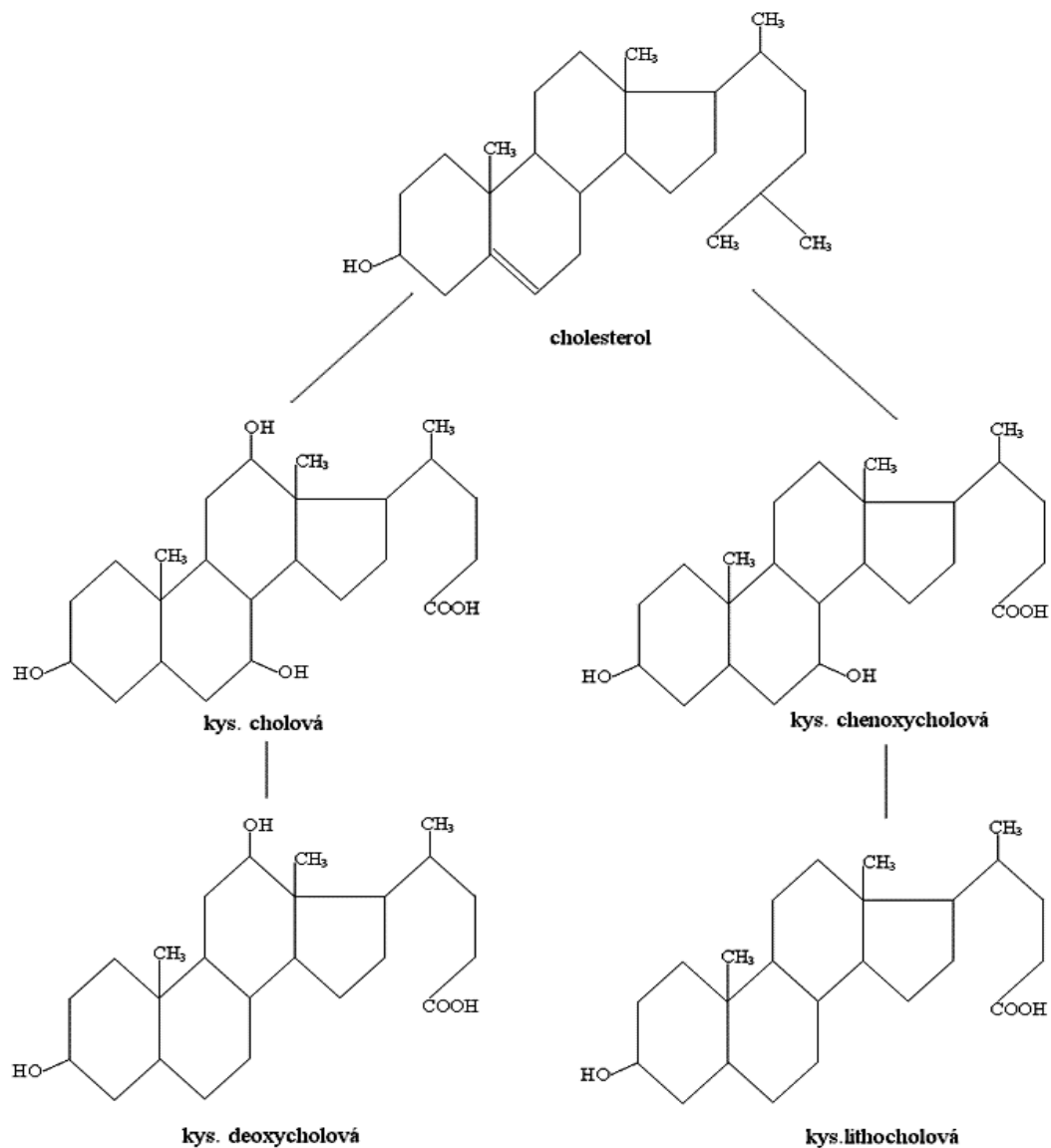
Obr. 5. Biosyntéza cholesterolu [23]

### 3.4 Přeměny cholesterolu

Odbourávání cholesterolu neznamená, na rozdíl od většiny jiných látek, rozpad jeho molekuly. Ve tkáních savců nejsou přítomny enzymy pro štěpení cyklopentanoperhydrofenantrenového skeletu. Cholesterol je důležitou součástí lipidové složky biomembrán. Převážná část cholesterolu se z organismu odstraňuje ve formě žlučových kyselin. Kromě tvorby žlučových kyselin je cholesterol substrátem pro vznik steroidních hormonů a cholekalciferolu [8].

#### 3.4.1 Přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny

Žlučové kyseliny (Obr. 6.) jsou bezbarvé krystalické látky hořké chuti ve vodě málo rozpustné, dobře se však rozpouštějí v alkalických roztocích za vzniku alkalických solí. Nevyskytují se ve žluči volné, nýbrž vázané na glycin nebo taurin. Vázané žlučové kyseliny lze rozštěpit alkalickým zmýdlením [7].

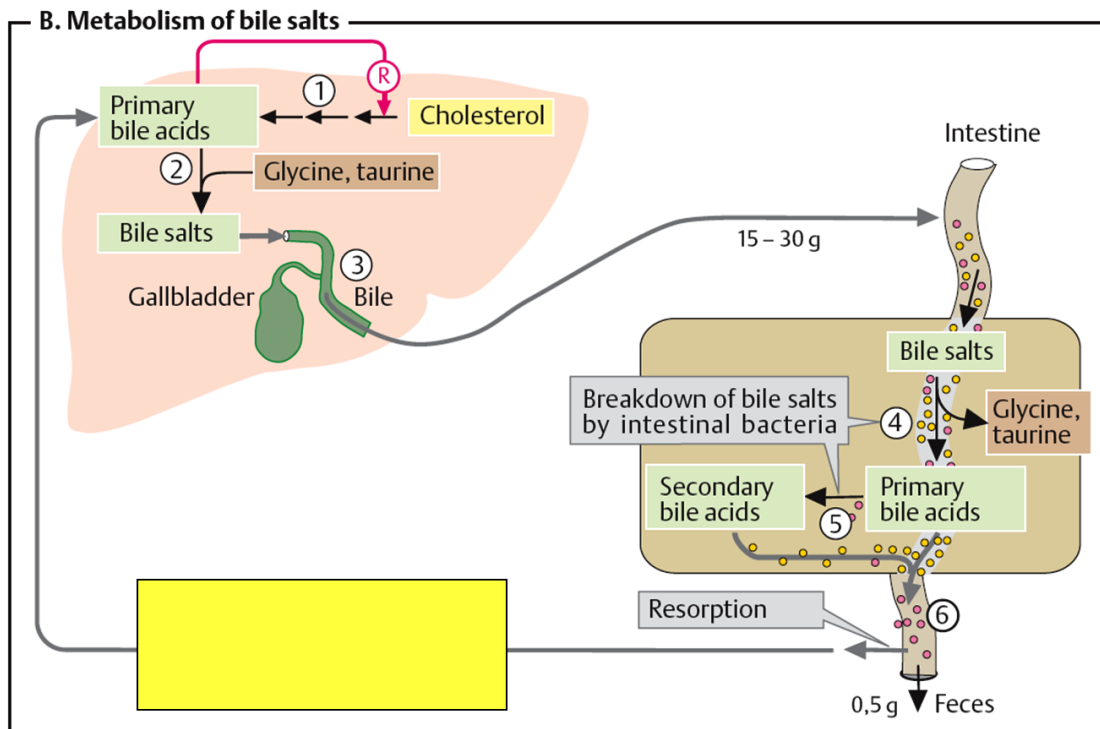


**Obr. 6. Žlučové kyseliny [24]**

Podstatná část žlučových kyselin se vytváří z cholesterolu v játrech. Vzniká tam cholát a chenodeoxycholát. Z nich se může tvořit ve střevě účinkem střevních bakterií deoxycholát a lithocholát. Přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny zahrnuje navázání –OH skupiny na uhlíky v poloze 3, 7 a 12 [25].

Cholát nebo chenodeoxycholát se slučují v játrech s glycinem nebo taurinem za vzniku glykocholátu nebo taurocholátu, eventuálně glyko- nebo taurochenodeoxycholátu [22].

Žlučové kyseliny vyloučené z jater do střeva se z menší části odstraňují stolicí, převážná část se však resorbuje zpět do jater, odkud přecházejí zpět do tenkého střeva (enterohepatální oběh žlučových kyselin, Obr. 7.) [9].



**Obr. 7. Enterohepatální oběh žlučových kyselin [26]**

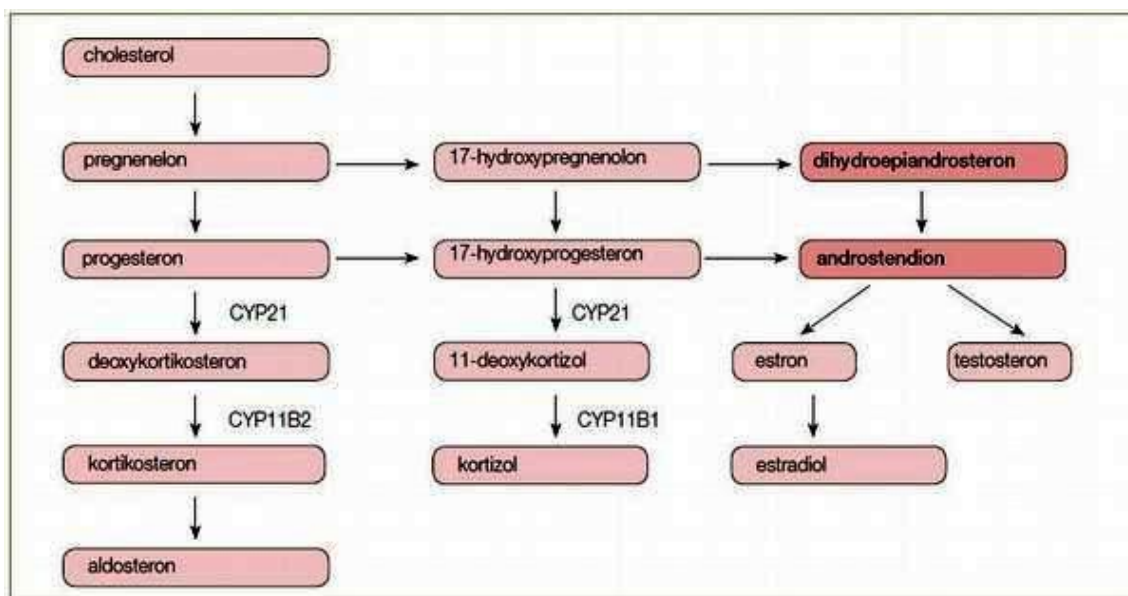
### 3.4.2 Přeměna cholesterolu na steroidní hormony

Steroidní hormony jsou důležitou součástí endokrinních regulačních systémů. Patří k nim hormony kůry nadledvin (kortikoidy), pohlavní hormony mužských (androgeny) a ženských (estrogeny) pohlavních žláz a hormony žlutého tělíska (gestageny) [27].

Z 27 uhlíkatého cholesterolu vznikají steroidní hormony s počtem 18, 19 a 21 uhlíků v molekule. 18 uhlíků mají estrogeny, 19 androgeny, 21 hormony kůry nadledvin a progesteron. Metabolické cesty přeměny cholesterolu na steroidní hormony (Obr. 8.) je možno rozdělit na 2 skupiny reakcí:

1. reakce, které jsou společné pro syntézu všech steroidních hormonů,
2. reakce specifické pro tvorbu různých steroidních hormonů.

První skupina reakcí zahrnuje tvorbu pregnenolonu a progesteronu. Oba meziproducty vznikají zkrácením postranního řetězce cholesterolu o 6C oxidací. Pregnenolon se změní na progesteron přemístěním dvojné vazby a přeměnou hydroxyly na 3C na oxo-skupinu.



**Obr. 8. Přeměna cholesterolu na steroidní hormony [28]**

V dalších, již specifických reakcích se progesteron může měnit dvojím způsobem. V jednom případě dojde k oxidaci metylové skupiny na 21C na skupinu  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ . Tím se vytváří 11-deoxykortikosteron, který je meziproductem syntézy mineralokortikoidů. Jiná změna progesteronu znamená vytvoření 17-hydroxyprogesteronu. Z něho vychází buď syntéza glukokortikoidů, nebo syntéza androgenů a estrogenů. Z 11-deoxykortikosteronu vzniká hormon kortikosteron a z něho nejúčinnější mineralokortikoid aldosteron. Přeměna kortikosteronu na aldosteron spočívá v přeměně  $-\text{CH}_3$  skupiny na 13C na skupinu aldehydovou. 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron, druhý z metabolitů progesteronu, se mění na nejaktivnější glukokortikoid kortizol. Přeměna cholesterolu na mineralokortikoidy a glukokortikoidy probíhá v kůře nadledvin [29].

Jiná cesta přeměny 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteronu, probíhající převážně v pohlavních žlázách (a částečně v kůře nadledvin), dává vznik androgenům a estrogenům. Předpokladem přeměny 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteronu na androgeny a estrogeny je odstranění postranního řetězce z 17C. Přes mezistupeň androstendion vzniká mužský pohlavní hormon testosteron.

Jejich přeměna na estrogény zahrnuje odstranění  $-\text{CH}_3$  skupiny z  $10\text{C}$  a aromatizaci. Nejúčinnějším z estrogenů je estradiol [29].

Inaktivace steroidních hormonů se uskutečňuje v játrech. Za hlavní reakce, odpovědné za inaktivaci steroidních hormonů, je možno považovat hydrogenaci dvojně vazby a hydrogenaci kyslíku na  $3\text{C}$ , hydrogenaci kyslíku v poloze  $20$ , odstranění postranního řetězce u glukokortikoidů za vzniku  $17$ -ketosteroidů, konjugaci s glukuronátem nebo sulfátem. Konjugací se stávají steroidy rozpustnějšími ve vodném prostředí, přecházejí z jater do krve a jejich převážná část se vylučuje močí. Asi čtvrtina inaktivovaných steroidů se vylučuje z jater do střeva a odstraňuje stolicí [8].

### 3.4.3 Přeměna cholesterolu na kalciferoly

Nezávislou cestou biosyntézy cholesterolu vzniká jeho derivát  $7$ -dehydrocholesterol, nacházející se v pokožce.  $7$ -dehydrocholesterolem je také ergosterol, který se vyskytuje v klíčcích rostlin a v kvasnicích [6].

Všechny  $7$ -dehydrocholesteroly jsou provitaminy skupiny  $\text{D}$ . Účinné vitaminy (kalciferoly) z nich vznikají fotochemickým štěpením vazby mezi  $\text{C}_9$  a  $\text{C}_{10}$  působením ultrafialového záření na pokožku. Z ergosterolu vzniká vitamin  $\text{D}_2$  (ergokalciferol), z dehydrocholesterolu vitamin  $\text{D}_3$  (cholecalciferol) [6].

## 3.5 Metabolismus lipoproteinů

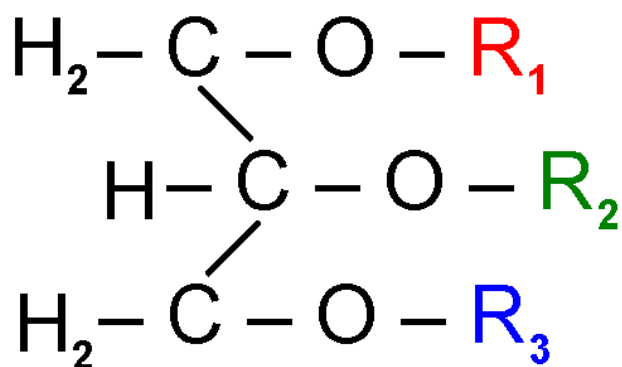
Metabolismus lipoproteinů lze rozdělit na dvě části:

- metabolismus lipidového podílu lipoproteinů uskutečněný účinkem enzymů a spojený eventuálně s následnou transformací jednoho druhu lipoproteinů v druhý,
- metabolismus lipoproteinů po jejich interakci s povrchovými strukturami buněk v periférii a v jaterní tkáni.

Z hlediska své funkce slouží lipoproteinová částice k transportu TAG (Obr. 9) a cholesterolu v organismu. Tomu je podřízena i přeměna těch částic, jichž jsou TAG a cholesterol součástí [29].

### 3.5.1 Transport triacylglycerolů

Uskutečňuje se ze střeva cestou chylomikronů a z jater cestou VLDL. Metabolismus obou druhů částic je složitý. Po uvolnění do krve nastává výměna jejich povrchově uložených složek. Fosfolipidy apo A-IV se přenášejí na částice HDL, naproti tomu VLDL a chylomikrony získávají především apo C-II (jako kofaktor lipoproteinové lipázy), estery cholesterolu a apo E. Ty umožňují lipoproteinům vstupovat v interakce s receptory v povrchu endotelových buněk, v němž je prostřednictvím PG-typu heparansulfátu vázána lipoproteinová lipáza. Její množství je největší v endotelu kapilár tkání svalových a tukových. Mastné kyseliny lipolyticky uvolněné jak z chylomikronů, tak z VLDL se dostávají poměrně snadno do adipocytů a svalových buněk. V prvních slouží jako zdroj mastných kyselin pro syntézu TAG a ve druhých jako zdroj energie. Po rozštěpení TAG se zbytky chylomikronů u člověka vážou prostřednictvím apo E na odpovídající receptory na povrchu hepatocytů a jsou internalizovány. Zbytky VLDL (označované jako IDL) se buď vážou na receptory hepatocytů, nebo se přeměňují na LDL. Během přeměny VLDL na LDL se z povrchu HDL přenášejí na povrch VLDL estery cholesterolu. Ty vznikly v krevní plazmě na povrchu HDL esterifikací cholesterolu mastnou kyselinou účinkem enzymu LCAT [14].



Obr. 9. Struktura TAG [30]

Po proběhlém lipolytickém štěpení TAG se tedy vytvořila tato situace: VLDL se přeměnily na LDL. Z jedné prekurzorové částice vznikla jedna výsledná – nemění se tedy počet částic, ale zmenšuje se jejich velikost. Částicím LDL zůstal zachován apo B a přijaly estery cholesterolu (od HDL). LDL se váže buď na receptory B a E, a to v povrchu hepatocytů, anebo na receptory B v povrchu periferních buněk. HDL naopak přijímají od VLDL (bě-

hem jejich přeměny na IDL) cholesterol, fosfolipidy a apo C. Prostřednictvím receptorů pro apo A-I jsou vázány v povrchu hepatocytů a do nich internalizovány [11].

### 3.5.2 Transport cholesterolu

Transport cholesterolu se uskutečňuje dvěma směry. Z krevní plazmy do periferních buněk a jeho nadbytek z cytoplazmatických membrán těchto buněk zpět do jater [31].

Klíčové postavení v těchto transportech mají částice HDL. Jsou to částice definované svou hustotou a přibližným chemickým složením, nikoliv však původem. To proto, že jedna jejich část vzniká v enterocytech a druhá v hepatocytech. Částice podobné HDL se však mohou vytvořit i odbouráváním VLDL – vznikají z nadbytečného fosfolipidu, cholesterolu a apo C. Svým složením a hustotou tvoří součást frakce HDL, od jejichž částic se neliší ani svým diskovitým tvarem [11].

Transport cholesterolu do periferních buněk zajišťují částice LDL. Ty jsou tvořeny z největší části estery cholesterolu a fosfolipidy, přičemž na povrchu částice je lokalizován apo B-100. Bylo stanoveno, že v jádře částice je 1 500 molekul esterů cholesterolu a v plášti 800 molekul fosfolipidů a 500 molekul neesterifikovaného cholesterolu. Na povrchu je pouze jedna molekula apo B, která zajišťuje vazbu s povrchovými receptory periferních buněk pro apo B a internalizaci vzniklého komplexu ligand-receptor [32].

Receptor apo B je jeden polypeptid složený z pěti domén (oblastí). Je lokalizován v cytoplazmatické membráně buněk a je schopen interagovat jak s apo B, tak i s částicemi, které mají v povrchu větší počet apo E. Interakce s apo E má dokonce 20x vyšší afinitu než apo B. Po vzniku komplexu ligand-receptor nastává endocytóza zprostředkovaná receptorem. Ve vezikulách se okyselením obsahu na pH pod 6,5 receptor uvolní a recirkuluje zpět do membrány. Částice LDL fúzuje s lysozomy, v nichž se apo B odbourá na aminokyseliny a estery cholesterolu se rozštěpí na cholesterol a mastné kyseliny. Volný cholesterol se znovu esterifikuje, tentokrát však s acylem olejové kyseliny účinkem enzymu cholesterolacyltransferázy. Neesterifikovaný cholesterol je zároveň inhibitorem HMG-CoA reduktázy, čímž inhibuje syntézu cholesterolu v periferních buňkách *de novo*. Je však i inhibitorem syntézy receptoru pro apo B. Nadbytek volného cholesterolu přivedeného do periferních buněk cestou LDL se stává součástí cytoplazmatické membrány. Z ní se odsouvá prostřednictvím částic HDL [11].



## 4 FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY CHOLESTEROLU A JEHO VÝZNAM VE VÝŽIVĚ ČLOVĚKA

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou hlavní příčinou úmrtí ve většině evropských států. Česká republika (ČR) se řadí mezi státy s nejvyšší kardiovaskulární úmrtností. V roce 2002 činil jejich podíl na celkové úmrtnosti 48,9 % u mužů a 55,3 % u žen. Zdaleka nejčastější příčinou KVO v ČR, stejně jako v ostatních hospodářsky rozvinutých zemích světa, je ateroskleróza. Ta se pozvolna, zpravidla bezpříznakově, vyvíjí po mnoho let a první symptomy se obvykle projevují až v pokročilých stádiích onemocnění. [33].

Od 90. let se úmrtnost na KVO snížila a průměrná délka života se zvýšila o čtyři roky. Tento pozitivní trend se v posledních letech zastavil a opět se začaly projevovat negativní tendence – stagnuje pokles hladiny cholesterolu, zcela se zastavil pozitivní vývoj úmrtnosti na cévní onemocnění mozku, stoupající tendenci má výskyt hypertenze [34].

Kardiovaskulární onemocnění je označení pro onemocnění srdce a cév. Pod tento pojem je zařazená celá řada jednotek. Co do četnosti je nejčastější příčinou ateroskleróza v různých lokalizacích – koronární ateroskleróza, ischemická choroba mozku, ischemická choroba dolních končetin. Do kardiovaskulárních chorob se řadí většinou tyto diagnostické jednotky:

- Ateroskleróza – hlavní příčina ischemické choroby srdeční, mozku, dolních končetin a tepenných aneuryzma
- Arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak)
- Srdeční onemocnění – mimo ischemické choroby srdeční a jejich chronických a akutních forem, srdeční selhání, kardiomyopatie, myokarditidy, onemocnění perikardu, vrozené vývojové srdeční vady
- Cerebrovaskulární onemocnění – aterosklerotické postižení tepen zásobujících mozek vedoucí k tranzitorní ischemické atace (TIA), reverzibilnímu ischemickému neurologickému deficitu (RIND) nebo cévní mozkové příhodě (CMP)
- Ischemická choroba dolních končetin – intermitentní klaudikace, klidová ischemická bolest, gangréna
- Aneuryzmata velkých tepen – abdominální aorta, ilické tepny, podklíčkové tepny

- Vaskulitidy
- Chronická žilní insuficience – postižení chlopenního systému a žilní stěny vedoucí při postižení hlubokého žilního systému ke vzniku otoků a bérkových vředů, při postižení povrchového systému ke vzniku žilních městků (varixů)
- Hluboká žilní trombóza s plicní embolizací, záněty povrchových žil flebitidy a varikoflebitidy

Onemocnění koronárních tepen a CMP jsou v západních zemích první a třetí nejčastější příčinou morbiditidy a mortality. Nejdůležitějšími rizikovými faktory kardiovaskulárních chorob jsou obezita, nepříznivé lipidové spektrum, diabetes, vysoký krevní tlak, kouření a sedavý způsob života. Některá onemocnění srdce a cév mají genetický podklad nebo zánětlivou infekční či autoimunitní etiologii [35].

#### 4.1 Ateroskleróza

Jde o složité a dlouhotrvající onemocnění, kterému se v omezeném rozsahu nelze v civilizované společnosti vyhnout. Postihuje artérie velkého a středního průměru. Po většinu života probíhá bez zjevných klinických projevů, i když změny typů lipidních skvrn, proužků či plátů jsou morfologicky prokazatelné po dosažení 30 let věku téměř v každé věkové skupině. Závažného rázu nabude poté, kdy svými projevy postihne koronární tepny a vyvolá ischemickou chorobu srdeční s jejím nejzávažnějším následkem, akutním infarktem myokardu nebo postihne-li mozkové cévy mozkovou cévní příhodu [11, [36].

Z molekulového hlediska je ateroskleróza v počátečním stádiu charakterizována nahromaděním lipidů v cévních stěnách, a to zejména cholesterolu a jeho esterů přítomných v krvi ve formě lipoproteinů (Obr. 10.). Neméně důležitá je však i úloha buněk, s nimiž lipidy interagují [3].



**Obr. 10. Průřez tepny s uloženým cholesterolem [37]**

#### **4.1.1 Cholesterol v séru koreluje s výskytem aterosklerózy a koronárním srdečním onemocněním**

Cholesterol je velmi často vyčleňován ze sérových lipidů jako hlavní složka, která má vztah ke zdravotním problémům. Pacienti s cévními chorobami mohou mít kteroukoliv z následujících abnormalit:

- zvýšenou koncentraci VLDL s normální koncentrací LDL,
- zvýšenou koncentrací LDL s normální koncentrací VLDL,
- zvýšené obě lipoproteinové frakce.

Existuje také inverzní vztah mezi koncentrací HDL ( $HDL_2$ ) a koronární srdeční chorobou a mnozí se domnívají, že významnou předpovědní sílu má poměr LDL:HDL cholesterolu. Tento vztah lze vysvětlit ve smyslu navrhované funkce pro LDL v transportu cholesterolu do tkání a pro HDL působícího jako „odklízeč“ cholesterolu při jeho zpětném transportu [12, [36].

Pro aterosklerózu je charakteristické ukládání cholesterolu a esterů cholesterolu z lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B-100 v pojivových tkáních arteriálních stěn. Choroby, u

nichž jsou dlouhodobě zvýšené hladiny VLDL, LDL nebo IDL v krvi jsou často provázeny předčasnou nebo velmi závažnou aterosklerózou [38].

#### 4.1.2 Vliv stravy a způsobu života na hladinu sérového cholesterolu

Pro individuální koncentraci krevního cholesterolu jsou určující dědičné faktory a mají proto významnou úlohu, ale určité dietní faktory a faktory životního prostředí snižující cholesterol, jako je náhrada některých nasycených mastných kyselin monoenoovými a polyenoovými mastnými kyselinami, působí velmi prospěšně [39].

Přirozeně se vyskytující oleje, které obsahují značnou část polyenových mastných kyselin, jsou ve slunečnicovém oleji, v oleji z bavlníkových semen, v kukuřičném a sójovém oleji, a vysokou koncentraci monoenových mastných kyselin obsahuje olej olivový. Na druhou stranu máslo, hovězí tuk a palmový olej obsahují velké množství nasycených mastných kyselin. Velký vliv na vzestup lipidů v krvi, obzvláště TAG, má sacharóza a fruktóza [18, [38].

Podstata účinku polyenových mastných kyselin na snížení cholesterolu není známa. Bylo však vysloveno několik teorií zahrnujících stimulaci vylučování cholesterolu do střeva a stimulaci oxidace cholesterolu na žlučové kyseliny. Existují i jiné důkazy o tom, že účinek je z velké části způsoben posunem v distribuci cholesterolu z plazmy do tkání, protože se zrychlí katabolismus LDL regulací LDL receptoru směrem nahoru. Tento účinek na LDL receptor mají mastné kyseliny polyenové a monoenové, kdežto nasycené mastné kyseliny regulují směrem dolů. Nasycené mastné kyseliny vyvolají tvorbu malých VLDL částic, které mají relativně větší obsah cholesterolu a jsou využívány mimojaterními tkáněmi pomaleji než částice větší, takže je možné je pokládat za aterogenní [38].

Hladina cholesterolu a poměry koncentrací LDL a HDL cholesterolu závisí na řadě faktorů a lze je ovlivnit změnami v životosprávě a řadou farmak. Estrogeny, dieta se zvýšeným obsahem nenasycených mastných kyselin a fytosterolů a příjem malého množství alkoholu snižují obsah cholesterolu ve frakci LDL a vedou k jeho přesunu do frakce HDL. Přejídání (především jídlem s vysokým obsahem živočišných tuků nebo sacharidů), deficiencie nebo mutace LDL receptorů či jejich ligandů, diabetes, alkohol ve velkém množství a kouření mají účinek opačný. V prevenci aterosklerózy se dále doporučují antioxidanty (např. flavonoidy a vitaminy C a E). Ve farmakologické léčbě dyslipoproteinnemií se používá řada léků [17, [36].

Již mnohokrát byla studována závislost mezi množstvím cholesterolu přijatého v potravě a jeho koncentrací v krvi. I když se různé studie liší, lze obecně říci, že snížení cholesterolu v potravě o 100 mg za den, má za následek jeho snížení v krvi přibližně o  $0,13 \text{ mmol.dm}^{-3}$ . V případě vysoké koncentrace cholesterolu v krvi je třeba upravit stravování jedince a omezit potraviny bohaté na cholesterol [39].

Předpokládá se, že na koronární srdeční chorobu mají vliv ještě i další faktory, mezi něž patří vysoký krevní tlak, kouření, obezita, nedostatek pohybu. Vzestup plazmatických volných mastných kyselin také vede ke zvýšenému vylučování VLDL játry, což zmnožuje výdej TAG a cholesterolu do krevního oběhu. Mezi faktory, které vyvolávají zvýšení nebo kolísání hladiny volných mastných kyselin patří psychické stresy, nikotin z cigaretového kouře, pití kávy a požívání značných dávek jídla, mezi kterými je dlouhý interval, namísto malých dávek vícekrát denně [18, [38].

## 4.2 Arteriální hypertenze

Srdce svým pravidelným tlukotem pumpuje krev do arterií (tepen) a tím samozřejmě vyvíjí tlak na stěny krevních cév. Tento tlak je důležitý a životně nevyhnutelný. Bez něho by krev jednoduše nemohla proudit v těle, neexistoval by krevní oběh [40].

Navzdory tomu, že krevní tlak je pro život nevyhnutelný, když je příliš vysoký, může způsobovat vážné zdravotní problémy. Často se to děje i tehdy, kdy se postižená osoba cítí dobře a myslí si, že je vše v pořádku [36].

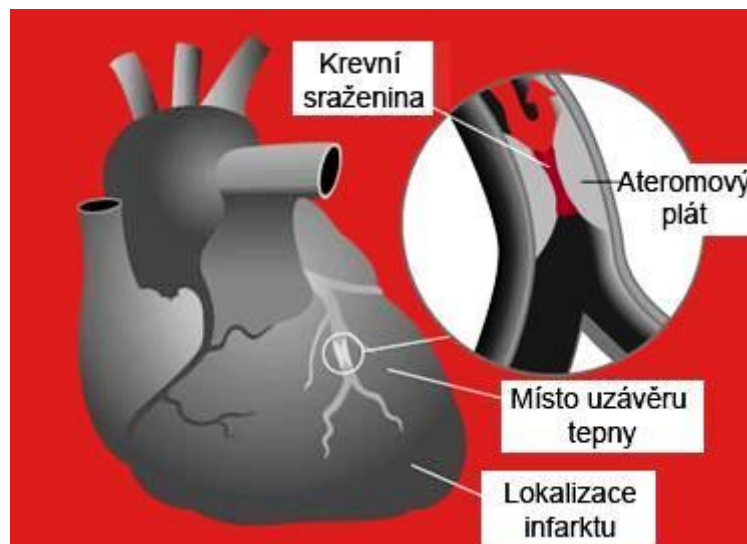
Podle definice WHO/ISH (Světová zdravotnická organizace/Mezinárodní společnost pro hypertenzi) je krevní tlak vysoký tehdy, když má systolický tlak (maximální tlak při stáhnutí srdečních svalů) hodnotu 140 milimetrů (rtuťového sloupce) nebo více a když diastolický tlak (minimální tlak krve při uvolnění srdečního svalu, resp. mezi dvěma údery srdce) je 90 milimetrů nebo více [41].

Vysoký krevní tlak se vyskytuje především u starších lidí. Protože počet lidí v pokročilém věku rok od roku na celém světě stoupá, odborníci předpokládají, že počet lidí s vysokým krevním tlakem do roku 2025 překročí 1,5 miliardy. K tomuto nárůstu značně přispívá konzumní styl života a tomu odpovídající životospráva a stravovací návyky. Kromě jiných se za nejrizikovější faktory hypertenze se všeobecně považuje vysoký příjem cukrů a tuků ve stravě, nedostatek pohybu, obezita a kouření [42].

### 4.3 Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Ischemická choroba srdeční je onemocnění, při kterém se k srdečnímu svalu, resp. jeho části, nedostává prostřednictvím koronárních (věnčitých) tepen dostatečné množství okysličené krve (Obr. 11.). Důvodů je celá řada, ale ve více než 95 % je ICHS způsobena aterosklerotickým postižením koronárních tepen [40].

ICHS se projevuje *anginou pectoris*, což je zpočátku námahou, později i klidová bolest na hrudníku zvaná stenokardie, která má tlakový, pálivý či svíravý charakter. Objevuje se za hrudní kostí a může se šířit do okolí – nejčastěji do levého ramene či celé levé horní končetiny, ale ani další směry nejsou vyloučeny (krk, záda, pravá ruka, břicho). Může být provázena dušností či nevolností [40, [41].



Obr. 11. Ischemická choroba srdeční [43]

Nejvýznamnějším projevem ICHS je infarkt myokardu. Při něm je nedokrevnost srdečního svalu (myokardu) tak dlouhá (30 minut a více), že dochází k jeho odumření. Výsledkem je nahrazení části srdečního svalu jizvou a poklesem výkonnosti srdce, která může být tak závažná, že se hovoří o srdečním selhání. Infarkt myokardu je závažný stav, který vyžaduje okamžitou hospitalizaci a léčbu, a který je spojen s celou řadou komplikací včetně smrti [40, [44].

#### 4.4 Cerebrovaskulární onemocnění

Cerebrovaskulární onemocnění je obecný termín pro mozkové dysfunkce způsobené poruchou prokrvení mozku. Mezi nejčastější formy cévního onemocnění patří mozkové trombózy a mozkové embolie, následuje krvácení do mozku [45].

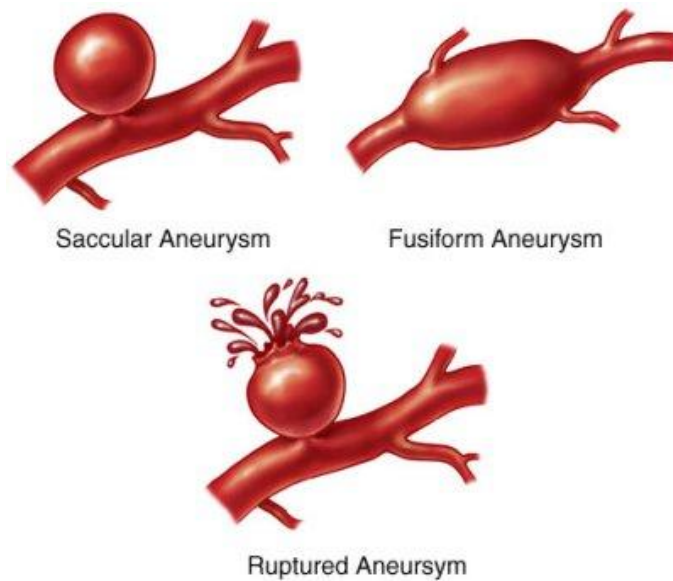
Při difúzním postižení mozku cerebrovaskulární nemoci se objevují psychické poruchy často s postupným rozvojem demence, tzv. skleróza. Postižení určité části mozkové tkáně více nebo méně náhle vzniklé se nazývá cévní mozková příhoda. Její projevy jsou od dočasných poruch hybnosti a řeči až po bezvědomí, ochrnutí a smrt [46].

#### 4.5 Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

Ischemická choroba dolních končetin je podobná *angině pectoris*. To, co se u angíny děje v cévách zásobujících srdeční sval, se u ICHDK děje v tepnách zásobujících dolní končetiny, a to na úrovni pánevních, stehenních i bérceových tepen. Podstatou je ateroskleróza, neboli ukládání tuků do stěn tepen, čímž dochází k jejich zužování. Zúžené tepny nejsou pak schopny do cílového orgánu dopravit dostatek kyslíku, a to zejména při fyzické zátěži. Rizikové faktory ICHDK jsou *de facto* rizikovými faktory vzniku aterosklerózy [47].

#### 4.6 Aneuryzma aorty

Aneuryzma je vakovitá výduť tepny. Není to pravidlem, ale většinou mívá tato výduť oslabenou stěnu a je u ní vyšší riziko prasknutí vlivem tlaku krve. Vak aneuryzmatu se od chvíle jeho vzniku neustále zvětšuje, toto zvětšování se nikdy nezastaví a nakonec končí prasknutím vaku a vylitím krve [31].



**Obr. 12. Výduť aorty [48]**

Aneuryzma aorty je výduť největší tepny v našem těle (Obr. 12.). Aorta vychází ze srdce a probíhá přes hrudník do břicha až k pánvi, kde se větví na dvě iliacké tepny. V jejím průběhu z aorty vystupují všechny důležité tepny, které zásobují horní končetiny, hlavu a krk a vnitřní orgány. Tlak v aortě bývá velmi vysoký, na druhou stranu je její stěna pevná a odolná [41].

Výduť aorty se typicky nachází v její břišní části a na jejím vzniku se podílí více faktorů. Jedná se o faktory poškozující krevní stěnu, jako je ateroskleróza, vysoký krevní tlak i doba jejich působení, vyšší věk. Tento způsob vzniku aneuryzmatu aorty je nejčastější [48].

## 4.7 Vaskulitida

Vaskulitida je zánětlivé onemocnění cév, zejména tepen, nejčastěji v rámci autoimunního, systémového či revmatického onemocnění [46].

Skutečná příčina tohoto onemocnění není známa. Společnou příčinou jsou abnormality imunitního systému či záněty krevních cév. Každá forma vaskulitidy má své charakteristické syndromy, hodně závisí na tom, které orgány jsou postiženy [49].

Vaskulitidu může doprovázet také infekce (hepatitida B), vystavení organismu chemickým látkám (amfetaminy, drogy), lékům či rakovině [49].



## 4.8 Chronická žilní nedostatečnost

Chronická žilní nedostatečnost (insuficience) je nejčastější příčinou onemocnění nohou a trpí jí až 50 % dospělé populace. Při chronické žilní insuficienci je dlouhodobě narušen návrat žilní krve z dolních končetin. Pokud je vše v pořádku, je krev žilami vracena zpět k srdci. Umožňuje to systém žilních chlopní a svalová pumpa. To je možné jen tehdy, je-li dostatečně pevná žilní stěna a je-li pružná vazivová tkáň, která žíly obklopuje. Dojde-li k tomu, že je některá nebo více složek tohoto systému nefunkční, nastává v tkáňovém a cévním systému městnání a dostavují se typické příznaky chronické žilní nedostatečnosti – unavené a těžké nohy s otoky, noční křeče a pocity napětí, bolesti a mravenčení v nohách. Někdy dochází k vytvoření rozšířených kapilárních žilek (tzv. metličkové žilky) [41, [50].

Tyto časné varovné příznaky chronického postižení se mohou vyvíjet až do stádia otevřených bércových vředů na dolních končetinách. Narušená drenáž krve z žil se napřed projevuje jako otok (edém), zejména kolem kotníků, který se objevuje v důsledku nahromadění tekutiny ve tkáních a napíná kůži. V dlouhodobě nateklých končetinách se snižuje buněčný metabolismus, vracející se krev roztahuje nejmenší kapiláry a vede k nahromadění tekutin a později i barviva červených krvinek ve tkáních, což vyvolává hnědavou změnu barvy kůže, která již nezmizí. Nejčastěji postiženými místy jsou vnitřní strany lýtek a kotníků [31, [50].

## 4.9 Možnosti snížení hladiny cholesterolu pomocí léčiv

Pro individuální koncentraci krevního cholesterolu jsou určující dědičné faktory, dietní faktory a faktory životního prostředí. Určitou část populace postihuje dědičná porucha lipoproteinového metabolismu, a ta má za následek hypo- nebo hyperlipoproteinémii. U mnoha jedinců postižených chorobami jako jsou např. *diabetes mellitus*, ledvinová onemocnění, či ateroskleróza, vzniká sekundárně abnormální lipoproteinové spektrum. V těchto případech je třeba lékařská péče [39].

Hypercholesterolemii je možné léčit přerušením enterohepatálního oběhu žlučových kyselin. Významné snížení plazmatického cholesterolu může navodit aplikace cholestyraminové pryskyřice nebo chirurgické vyřazení ilea. Oba zásahy mají za následek zablokování zpětné resorpce žlučových kyselin. Protože je přerušeno zpětnovazebné regulační působení, které normálně vykonávají žlučové kyseliny, je přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny

ny velmi zesílena ve snaze zachovat jejich hotovost. LDL receptory v játrech jsou následně regulovány směrem nahoru, a to vyvolává zvýšené vychytávání LDL s následným snížením plazmatického cholesterolu. Sitosterol je hypocholesterolemický činitel blokující resorpci cholesterolu z gastrointestinálního traktu [31].

Je známo několik léčiv, které blokují tvorbu cholesterolu na různých úrovních jeho biosyn-  
tetické dráhy. Inhibitory HMG-CoA reduktázy pocházející z hub, mevastatin a lovastatin,  
redukují hladinu LDL cholesterolu regulací LDL receptorů směrem nahoru. Klofibrát a  
gemfibrozil mají alespoň částečný hypolipidemický účinek, neboť odvádějí jaterní přítok  
volných mastných kyselin z drah esterifikačních do drah oxidačních, takže snižují v játrech  
sekreci VLDL obsahujících TAG a cholesterol. Navíc stimulují hydrolýzu TAG ve VLDL  
lipoproteinovou lipázou. Probucol zřejmě zvyšuje katabolismus LDL přes dráhu nezávis-  
lou na receptorech, ale významnější jsou asi jeho antioxidační vlastnosti v tom, že brání  
hromadění oxidovaných LDL v arteriálních stěnách. Oxidované LDL mohou být primární  
příčinou aterosklerózy [38, [51].

Již mnohokrát byla studována závislost mezi množstvím cholesterolu přijatého v potravě a  
jeho koncentraci v krvi. Obecně lze říci, že snížení cholesterolu v potravě o 100 mg za den  
má za následek jeho snížení v krvi asi o  $0,13 \text{ mmol.dm}^{-3}$ . V případě vysoké koncentrace  
cholesterolu v krvi je tedy třeba upravit stravování jedince a omezit potraviny bohaté na  
cholesterol. Je důležité si všimnout nejen obsahu cholesterolu v konzumovaných potravinách,  
ale i celé řady dalších látek, které jsou schopny hladinu cholesterolu snížit, např. rostlinné  
steroly, vápník, pektiny a pentózy, chitin, vitamin C, fosfolipidy, kyselina orotová aj.  
[39].

Vhodným výběrem konzumované stravy lze ovlivnit nejen obsah celkového cholesterolu  
v krvi, ale i vzájemné zastoupení jednotlivých frakcí. Významný vliv na koncentraci LDL  
frakce cholesterolu má například složení mastných kyselin ve stravě [39, [51].

## ZÁVĚR

Steroly jsou látky v přírodě velmi rozšířené a podle původu je dělíme na zoosteroly, fytoosteroly, mykosteroly a steroly mořských řas. Zoosteroly jsou steroly živočišného původu. Nejrozšířenějším zoosterolem je cholesterol.

Cholesterol je široce rozšířen ve všech buňkách těla, zvláště pak v nervové tkáni. Je významnou složkou plazmatické membrány a lipoproteinů krevní plazmy. Lipoproteiny transportují volný cholesterol do krevního oběhu. Estery cholesterolu tvoří zásobu cholesterolu ve většině tkání. LDL je prostředníkem, s jehož pomocí jsou cholesterol a estery cholesterolu zachycovány do mnoha tkání. Naopak volný cholesterol je z tkání odstraňován pomocí HDL a je transportován do jater, aby zde byl přeměněn na žlučové kyseliny. Kromě žlučových kyselin je cholesterol substrátem pro vznik steroidních hormonů a cholekalciferolu.

Základním substrátem pro syntézu cholesterolu je acetyl-CoA, který vzniká katabolickými přeměnami glukózy, mastných kyselin a některých aminokyselin. Důležitým činidlem regulace syntézy cholesterolu je enzym  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -metylglutaryl-CoA reductáza, který se vytváří v endoplazmatickém retikulu. Cholesterol je silným inhibitorem tohoto enzymu v játrech. Syntézu cholesterolu v játrech reguluje z části příjem cholesterolu z potravy v chylomikronových zbytcích bohatých na cholesterol. Ve tkáních se obecně udržuje cholesterolová rovnováha mezi faktory, jejichž činností se cholesterol získává a faktory, které jsou příčinou ztráty cholesterolu. Aktivita LDL receptoru je regulována směrem dolů vysokou hladinou buněčného cholesterolu a směrem nahoru v případě, je-li cholesterol vyčerpán.

Přebytečný cholesterol játra vyloučí ve žluči jako cholesterol nebo žlučové soli. Značný podíl žlučových solí se resorbuje do krevního oběhu a vrací se zpět do jater, jako součást enterohepatálního oběhu.

Zvýšená hladina cholesterolu, kterou představují VLDL, IDL nebo LDL, má vztah k ateroskleróze, zatímco vysoká hladina HDL má ochranný účinek.

Vysoký příjem cholesterolu je hlavní příčinou vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Nejčastější chorobou je ateroskleróza, která se zpravidla bezpříznakově vyvíjí po mnoho let a první symptomy se obvykle projevují až v pokročilých stádiích onemocnění. Podle toho, kterou část tepenného řečiště ateroskleróza postihuje, rozlišujeme mnoho onemocně-

ní, např. ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cerebrovaskulární ischemická choroba a další.

Masový výskyt KVO je úzce spjat s životním stylem a s ovlivnitelnými faktory (kouření, alkoholizmus, obezita, *diabetes mellitus*, aj.). Pro snížení možnosti výskytu KVO je důležité omezit přísun živočišných tuků, změnit životní styl, omezit kouření či zvýšit pohybovou aktivitu.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] VELÍŠEK, J., HAJŠLOVÁ, J. *Chemie potravin 1*. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009. 602 s. ISBN 978-80-86659-15-2
- [2] DAVÍDEK, J., JANÍČEK, G., POKORNÝ, J. *Chemie potravin*. Praha: SNTL, 1983. 630 s.
- [3] HOZA, I., KRAMÁŘOVÁ, D. *Potravinářská biochemie I*. Zlín: UTB, 2007. 169 s. ISBN 978-80-7318-295-3
- [4] VELÍŠEK, J. *Chemie potravin 1*. Tábor: OSSIS, 2002. 332 s. ISBN 80-86659-00-3
- [5] ANONYM. *Vzorec cholesterolu*. [online]. [cit. 2011-26-5]. Dostupné na WWW: <<http://www.kardioklub.biznisweb.sk/info/o-cholesterole/>>
- [6] ŠÍPAL, Z., ANZENBACHER, P., PEČ, P., POSPÍŠIL, J., RŮŽIČKA, I. *Biochemie*. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1992. 480 s. ISBN 80-04-21736-2
- [7] VODRÁŽKA, Z. *Biochemie*. Praha: ACADEMIA, 1996. 507 s. ISBN 80-200-0600-1
- [8] DUCHOŇ, J. *Lékařská chemie a biochemie*. Praha: Avicenum, 1984. 648 s.
- [9] KARLSON, P., GEROK, W., GROSS, W. *Pathobiochemie*. 2. vyd. Praha: ACADEMIA, 1987. 480 s.
- [10] ANONYM. *Struktura lipoproteinu*. [online]. [cit. 2011- 27-5]. Dostupné na WWW: <<http://www.peprotechec.com/content/focusarticles.htm?id=75>>
- [11] MUSIL, J. *Základy biochemie chorobných procesů*. Praha: Avicenum, 1990. 416 s. ISBN 80-201-0088-1
- [12] HOUSTON, D. K., *et al.* Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: The Health ABC Study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2009, vol. XX , 1 – 8
- [13] ANONYM. *Struktura apo B-100*. [online]. [cit. 2011-27-5]. Dostupné na WWW: <[http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=Apoproteins&lang=1](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Apoproteins&lang=1)>

- [14] BLAHA, M. J., BLUMENTHAL, R. S., BRINTON, E. A., JACOBSON, T. A. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *Journal of clinical lipidology*. 2008, Vol. 2, 267 – 273
- [15] ROSENSON, R. S. Low HDL cholesterol and cardiovascular disease: Risk reduction with statin therapy. *American Heart Journal*. 2005, Vol 151, 556 – 563
- [16] MURRAY, R. K., GRANNER, D. K., MAYES, P. A., RODWELL, V. W. *Harperova Biochemie*. Jinočany: H+H, 2002. 872 s. ISBN 80-7319-013-3
- [17] HOLEČEK, M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. Praha: GRADA Publishing, a. s., 2006. 288 s. ISBN 80-247-1562-7
- [18] DEEDWANIA, P., SINGH, V., DAVIDSON, M. H., Low HDL cholesterol and increased cardiovascular disease risk: An analysis of statin clinical trials. *The American Journal of Cardiology*. 2009, Vol. 104, 3E – 9E
- [19] SPRECHER, D. L., WATKINS, T. R., BEHAR, S., BROWN, W. V., RUBINS, H. B., SCHAEFER, E., *et al.* Importance of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 2003, Vol. 91, 575 – 580
- [20] KING, M. W. *The medical biochemistry*. [online]. [cit. 2007-8-28]. Dostupný na WWW: <http://themedicalbiochemistrypage.org/cholesterol.html>
- [21] ANONYM. *Struktura HMG-CoA*. [online]. [cit. 2011-26-5]. Dostupný na WWW: <http://pocket.ekmd.huji.ac.il/gallery.html>
- [22] BERG, J. M., TYMOCZKO, J. L., STRYER, L. *Biochemistry*. New York: W. H. Freeman, 2002. 1514 s. ISBN 0-7167-3051-0
- [23] ANONYM. *Biosyntéza cholesterolu*. [online]. [cit. 2011-26-5]. Dostupný na WWW: <http://www.heartandmetabolism.org/issues/HM22/hm22newtherappr.asp>
- [24] ANONYM. *Žlučové kyseliny*. [online]. [cit. 2011-26-5]. Dostupný na WWW: [http://projektalfa.ic.cz/zluc\\_kys.htm](http://projektalfa.ic.cz/zluc_kys.htm)
- [25] ŠÍCHO, V., VODRÁŽKA, Z., KRÁLOVÁ, B. *Potravinářská biochemie*. 2. vyd. Praha: SNTL, 1981. 360 s.

- [26] ANONYM. *Enterohepatální oběh žlučových kyselin*. [online]. [cit. 2011-28-5]. Dostupný na WWW: <[http://www.csgh.info/arch\\_detail.php?stat=170](http://www.csgh.info/arch_detail.php?stat=170)>
- [27] GARRET, R. H., GRISHAM, CH. M. *Biochemistry*. Boston: Brooks/Cole, 2009. 1017 s. ISBN 0-495-10935-5
- [28] ANONYM. *Přeměna cholesterolu na steroidní hormony*. [online]. [cit. 2011-27-5]. Dostupný na WWW: <<http://www.zdn.cz/news/check-pro?id=457092>>
- [29] ZUBAY, G. L., PARSON, W. W., VANCE, D. E. *Principles of biochemistry*. Dubuque: Wm. C. Brown Publishers, 1995. 863 s. ISBN 0-697-14275-2
- [30] ANONYM. *Struktura TAG*. [online]. [cit. 2011-27-5]. Dostupné na WWW: <<http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---T/Triacylglycerol-Structure.htm>>
- [31] SULLIVAN, D. R. Screening for cardiovascular disease with cholesterol. *Clinica Chimica Acta*. 2002, Vol. 315, 49 – 60
- [32] STRYER, L. *Biochemistry*. 3. vyd. New York: W. H. Freeman, 1988, 1089 s. ISBN 0-7167-1920-7
- [33] BÝMA, S., HRADEC, J., HERBER, O., KARER, I. *Prevence kardiovaskulárních onemocnění*. Praha: CDP-PL, 2004. 7 s. ISBN 80-903573-5-0
- [34] ANONYM. *Kardiovaskulární onemocnění a cholesterol*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <<http://www.flora.cz/pro-odborniky/kardiovaskularni-onemocneni-a-cholesterol.html>>
- [35] ANONYM. *Kardiovaskulární onemocnění*. [online]. [cit. 2001-24-5]. Dostupný na WWW: <[http://www.labtestsonline.cz/condition/Condition\\_CVD.html?idx=1](http://www.labtestsonline.cz/condition/Condition_CVD.html?idx=1)>
- [36] COONEY, M. T., *et al.* HDL cholesterol protected against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009, Vol. 206, 611 – 616
- [37] ANONYM. *Průřez tepny*. [online]. [cit. 2011-28-5]. Dostupný na WWW: <<http://diseases-blog.blogspot.com/2011/01/cholesterol.html>>

- [38] MURRAY, R. K., GRANNER, D. K., MAYES, P. A., RODWELL, V. W. *Harper's illustrated biochemistry*. New York: Lange medici books, 2003. 641 s. ISBN 0-07-121766-5
- [39] BUŇKA, F., NOVÁK, V., KADIDLOVÁ, H. *Ekonomika výživy a výživová politika I*. Zlín: UTB, 2006. 159 s. ISBN 80-7318-429-X
- [40] LAMARCHE, B., DESPRÉS, J., MOORJANI, S., CANTIN, B., DAGENAIS, G. R., LUPIEN, P., Triglycerides and HDL cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996, Vol. 119, 235 – 245
- [41] FREITAS, E. V., *et al.* Importance of HDL cholesterol levels to the incidence of cardiovascular disease in the elderly. *Archive of Gerontology and Geriatrics*. 2010. Vol. XX, 1 – 6
- [42] ANONYM. *Vysoký krevní tlak*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <[http://www.schering.cz/scripts/pages/cz/oblasti\\_pusobeni/general\\_medicine/vysoky\\_krevni\\_tlak/index.php](http://www.schering.cz/scripts/pages/cz/oblasti_pusobeni/general_medicine/vysoky_krevni_tlak/index.php)>
- [43] ANONYM. *Ischemická choroba srdeční*. [online]. [cit. 2011-27-5]. Dostupné na WWW: <<http://www.uszsmsk.cz/Tisk.aspx?clanek=4821>>
- [44] ANONYM. *Ischemická choroby srdeční*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <<http://www.kardiologickaporadna.cz/choroba.html>>
- [45] ANONYM. *Vaskulitida*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <<http://www.yesanswer.de/med/cs/947.html>>
- [46] ANONYM. *Lékařské slovníky*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <<http://lekarske.slovniky.cz>>
- [47] ANONYM. *Ischemická choroba dolních končetin*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <<http://www.stefajir.cz/?q=ischemicka-choroba-dolnich-koncetin>>
- [48] ANONYM. *Aneurysma aorty*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <<http://www.stefajir.cz/?q=aneurysma-aorty>>
- [49] ANONYM. *Vaskulitida*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: <<http://www.mavicevap.com/medi/cs/640.html>>



- [50] ANONYM. *Chronická žilná nedostatečnost*. [online]. [cit. 2011-24-5]. Dostupný na WWW: < <http://www.zdravi4u.cz/view.php?cisloclanku=2006110102>>
- [51] RIVELLESE, A. A., Diet and cardiovascular disease: Beyond cholesterol. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2005, Vol. 15, 395 – 398

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

ATP	Adenosintrifosfát
CETP	Cholesterol ester transfer protein, protein transportující estery cholesterolu
CMP	Centrální mozková příhoda
CNS	Centrální nervová soustava
CoA	Koenzym A
ČR	Česká republika
ER	Endoplazmatické retikulum
GIT	Gastrointestinální trakt
HDL	High density lipoproteins, lipoproteiny s vysokou hustotou
HMG	$\beta$ -hydroxy- $\beta$ -metylglutarát
IDL	Intermediate density lipoproteins, lipoproteiny se střední hustotou
ICHDK	Ischemická choroba dolních končetin
ICHS	Ischemická choroba srdeční
ISH	International society of hypertension, Mezinárodní společnost pro hypertenzi
KVO	Kardiovaskulární onemocnění
LCAT	Lecitincholesterolacyltransferáza
LDL	Low density lipoproteins, lipoproteiny s nízkou hustotou
RES	Retikuloendoteliální systém
RIND	Reverzibilní ischemický neurologický deficit
TAG	Triacylglycerol
TIA	Tranzitorní ischemická atace
VHDL	Very high density lipoproteins, lipoproteiny s velmi vysokou hustotou

VLDL	Very low density lipoproteins, lipoproteiny s velmi nízkou hustotou
WHO	World healthy organisation, Světová zdravotnická organizace

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obr. 1. Vzorec cholesterolu.....	11
Obr. 2. Struktura lipoproteinů.....	13
Obr. 3. Struktura apolipoproteinů B-100.....	15
Obr. 4. Struktura HMG-CoA.....	25
Obr. 5. Biosyntéza cholesterolu.....	26
Obr. 6. Žlučové kyseliny.....	27
Obr. 7. Enterohepatální oběh žlučových kyselin.....	28
Obr. 8. Přeměna cholesterolu na steroidní hormony.....	29
Obr. 9. Struktura TAG.....	31
Obr. 10. Průřez tepny s uloženým cholesterolem.....	35
Obr. 11. Ischemická choroba srdeční.....	38
Obr. 12. Výduť aorty.....	40

## SEZNAM TABULEK

Tab. 1. Složení vybraných lipoproteinů v krvi člověka.....	16
--	----