

# Lipidanyagcsere és cardiomyopathia

**Paragh György,  
Fülöp Péter**

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati  
Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Levelezési cím: paragh@internal.med.unideb.hu

A lipidek a szervezet egyik legfontosabb energiaforrását és struktúra anyagát képezik. Az endogén és exogén lipidanyagcsere gondoskodik arról, hogy a keringésben lévő lipidek megfelelő koncentrációban álljanak rendelkezésre a sejtek számára annak érdekében, hogy az előbb említett funkcióikat el tudják látni. Mivel a szív életünk során folyamatos mozgásban van, nem meglepő, hogy a szív az egyik legnagyobb energiaigényű szervünk. A felnőtt emlősök éhomi energiaforrásának 60–80%-át a zsírsavoxidáció, míg 40–20%-át a glükóz, laktát és a ketontestek oxidációja biztosítja (1). A felnőtt szívnek megvan az a képessége, hogy az ATP-termelés érdekében az aktuális tápláltsági állapottól és hormonális státustól függően az energiatermelési folyamatokat átállítsa a zsírsavoxidációról a glükózoxidációra (2).

A szívsejtek a lipideket a keringésből nem észterifikált zsírsavak, szabad zsírsavak és észterifikált zsírsavak formájában, lipoproteinekhez kötötten veszi fel (3). *Ballard és munkatársai* vizsgálatai azt mutatták, hogy a humán szív fő energiaforrása az észterifikált zsírsav volt (3). A zsírsavfelvétel és -oxidáció közötti egyensúly megbomlása a hosszú láncú zsírsavak intracelluláris felhalmozódásához vezet, amely hozzájárul a trigliceridek, foszfolipidek és egyéb lipidek sejtbeli felhalmozódásához. A diacil-glicerol és a ceramidok szignálátvivő lipidekként is funkcionálnak, azonban intracelluláris felhalmozódásuk toxicitást vált ki (4). A zsírsavoxidáció mitokondriális károsodása a közepesen hosszú szénláncú karnitin felhalmozódásához vezet, míg a hosszú szénláncú zsírsavak (pl. a palmitinsav) direkt citotoxikus hatással rendelkeznek, emellett indirekt módon is károsak azáltal, hogy beépülnek a foszfolipekbe (5).

A szív az előbb említett lipid energiaforrásokhoz részben a keringésben albuminhoz és lipoproteinekhez kötött zsírsavakból, részben a de novo lipogenezis által előállított zsírokból jut (6). *Razani és munkatársai* vizsgálata arra hívta fel a figyelmet, hogy a zsírsav-szin-

tetáz deléciója a szívsejtekben károsította a myocardium funkcióját, míg egy másik vizsgálatban arra mutatott rá, hogy a lipoprotein-lipáz (LPL) eredetű lipidek csökkenése rágcsálókban fokozta a kardiális glükózfelvételt. A CD36 (zsírsav-transzlokáz) károsodása szintén fokozott glükózfelvétellel társult, emellett úgy tűnik, hogy a CD36 jelentős mértékben meghatározza az intracelluláris zsírsavkoncentrációt (7). A CD36 szerepére az is utal, hogy nagy mennyiségű szabad zsírsav (FFA) képződése esetén a lipidek felvétele elsősorban a CD36-on keresztül történik (8); emellett többen is azt találták, hogy a CD36, vagy LPL-hiány a szívizomban lipotoxicitáshoz vezetett (9, 10).

Amennyiben a sejt nagyobb mennyiségben vesz fel zsírokat, mint ami az ATP-termeléshez és a sejt szerkezeti anyagainak felépítéséhez szükséges, akkor lipidek cseppecskék (droplet) formájában tárolódnak a sejtben. Normálkörülmények között a szívben csak kis mértékű lipid droplet-felhalmozódás figyelhető meg, ami arra utal, hogy a zsírsavak felvétele, termelése és oxidációja megfelelően szabályozott. Ugyanakkor bizonyos állapotokban, így cukorbetegségben, metabolikus szindrómában a fenti egyensúly megbomlik és a lipid droplet felhalmozódása figyelhető meg (11–13).

Lipid-dropletkehez kapcsolódó fehérjék a perilipinek (Plin) is, amelyek 5 fajtája is megtalálható a szívben. A Plin2-expresszió leginkább a toxikus anyagok hatására fokozódik (14), míg a Plin5 szabályozza a trigliceridek oxidációját a mitokondriumban (15, 16). Emellett a perilipinek szabályozzák az intracelluláris lipáz és acil-transzferáz aktivitását is, így jelentős szerepet játszanak az sejtbeli lipid-homeosztázisban (17). A lipid-dropletben található zsírok a triglicerid-lipáz és a hormonszenzitív lipáz által hidrolizálódnak, amelynek aktivitását az inzulin gátolja. A katekolaminok, pajzsmirigyhormonok és a glükagon ugyanakkor fokozza a lipolízist (18). *Haemmerle és munkatársai* a zsírszöveti LPL-hiányos egerekben masszív lipidfelhalmozódást észlel-

tek, amelynek következményeként súlyos cardiomyopathia alakult ki, míg PPAR-alfa-agonista kezelés mellett az egerek kardiológiai státusa normalizálódott. *Ellis és munkatársai* vizsgálatai alapján az acil-CoA-szintetáz károsodásakor csökken a zsírsavoxidáció, de ebben az esetben kisebb mértékű lipidfelhalmozódás figyelhető meg. A PPAR-alfa-aktiváció feltételezhetően az acil-CoA-szintetázon keresztül javítja a folyamatot (19).

Diabéteszben vaszkuláris elváltozás nélkül is megfigyelhető cardiomyopathia, amelynek hátterében a szív-izomsejtekben fokozottan felhalmozódó lipidek a felelősek (20). Az állatkísérletes vizsgálatok azt mutatják, hogy az így felhalmozódott lipidek károsítják a szív-izomsejtek kontraktilis elemeit (21, 22). *Chiu és munkatársai* vizsgálatai alapján olyan transzgen egerekben, melyek szívizomsejtjei a zsírsav (FA) transzportert fokozottan expresszálnak, fokozódott a szívizomsejtek FA-felvétele és felhalmozódása, amelyet következményes szívelégtelenség kísért. A PPAR-alfa transzkripcionális szinten fokozza a zsírsavoxidációt (23). *Georgiadi és munkatársai* vizsgálata alapján az LPL-gátló angiopietinszerű fehérje 4 (Angptl4) meggátolta a nagymértékű lipidfelvételt (24).

Az LPL jelentős szerepet játszik a keringő lipidek lebontásában. Fizikálisan inaktív egyénekben csökken az izom LPL-aktivitása és a zsírsavoxidáció. Ennek eredményeként csökken az FA-felvétel, a csökkent elimináció pedig lipidfelhalmozódáshoz vezethet a szív-izomsejtekben (25). A tanulmányok egy része azt mutatja, hogy annak ellenére, hogy a zsírsav preferált szubsztrátja a szívizomnak, az excesszív zsírsavoxidáció károsító hatással bír a szívizomsejtekre (25, 26, 14, 27, 28). Nagy zsírtartalmú diétán tartott egerekben a szívizomban inzulinrezisztencia alakul ki. Ennek hátterében az áll, hogy a lipidfelhalmozódás gyors metabolikus változást hoz létre és így lehetővé teszi az FA felvételét (29). Ugyanakkor, nem minden zsírsav fejt ki egyforma metabolikus hatást. A telített zsírsavban gazdag diéta fokozza a szívizomsejtek apoptosist, valószínűleg a ceramid felhalmozódásán keresztül (30), míg a közepes hosszúságú szénláncú rendelkező zsírsavak ezzel szemben védő hatást fejtenek ki (31, 32).

A klinikai adatok azt mutatják, hogy elhízásban és diabéteszben jelentősen nő a szívelégtelenség rizikója még akkor is, ha nincs iszkémiás károsodás (33, 34). Ennek molekuláris hátterében az állhat, hogy fokozódik a szívizomsejtek FA-felvétele, vagy károsodik a mitokondriális zsírsavoxidáció, aminek eredményeként felhalmozódnak a trigliceridek és a toxikus lipidek (mint pl. a ceramid), amely a fokozott apoptosison keresztül szerepet játszhat a szívizomsejtszám csökkenésében (35). A fentiek mellet, a specifikus szívizombeli lipidösszetétel, a triglicerid, ceramid, diacil-glicerol, és ezek intracelluláris kompartmentalizációja és tárolása szintén hozzájárulhat a szívelégtelenséghez. Ezt igazolják

azok a tanulmányok is, amelyben diabéteszes betegekben PET-vizsgálattal fokozott FFA-felvételt, oxidációt és károsodott glükózfelvételt találtak a diasztolés funkció csökkenésével párhuzamosan (36). Más tanulmányokban elhízott és diabéteszes betegekben a triglicerid-felhalmozódás szoros összefüggést mutatott a bal kamra-hipertrofiával (37, 38). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy az ilyen betegekben a zsírsavmetabolizmus szabályozásában kisiklás jön létre, melynek eredményeként csökken az FA-oxidáció, amely elősegítheti a toxikus lipidek felhalmozódását (39).

A lipidek a cardiomyopathia kiváltásában szerepet játszhatnak úgy is, hogy károsítják a szívet ellátó ereket azáltal, hogy azok ateroszklerózist hoznak létre. A lipidek (elsősorban a koleszterin) direkt hatást fejt ki az endothelsejtekre, fokozva azok permeabilitását, illetve elősegíti az endothelsejtek felszínén az adhéziós molekulák expresszióját. Ennek következtében a keringésben lévő gyulladásozó sejtek kitapadnak az endothelsejtekhez, majd ezt követően bejutnak a sub-endothelialis térbe és ott felhalmozódnak. A permeabilitás fokozódása miatt a koleszterin szintén bejut a sub-endothelialis térbe, ott a makrofágok által termelt szuperoxid-anionok hatására oxidálódik, az így módosult LDL a makrofágok felszínén elhelyezkedő scavenger receptor útján kerül felvételre. Az így történő koleszterinfelvétel nem hozza létre azt a feedback mechanizmust, mely meggátolná a sejt koleszterin felhalmozását, ezáltal a koleszterinben gazdag, úgynevezett habos sejtek alakulnak ki, amelyek az ateroszklerózis egyik kezdeti lépését eredményezik. A későbbiek során a kezdeti plakkokból komplex plakkok képződnek, jelentősen beszűkítve az erek lumenét. Ennek következtében nem jut megfelelő oxigén a szívizomsejtekhez; és ez a tartós oxigénhiány, az oxidatív folyamatok fokozódása szintén hozzájárulhat a dilatatív cardiomyopathia kialakulásához.

Ezt a folyamatot az eddigi prospektív, multicentrikus, randomizált vizsgálatok alapján a leghatékonyabban az LDL-C csökkentő statinokkal tudjuk mérsékelni. A statinok alkalmazása során – különösen, ha azokat nagy dózisban adjuk –, gyakran jelentkeznek nem kívánt mellékhatások, így az izomfájdalom, myopathia, májenzimszint-emelkedés, esetleg új diabétesz megjelenése.

A lipidek és a cardiomyopathia vonatkozásában izgalmas kérdés a lipidcsökkentő kezelés hatása a myocardium funkciójára. A leghatékonyabb koleszterinszint-csökkentő gyógyszer a statin, amely az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét, a hidroximetilglutaril-CoA reduktazt gátolja. Ennek eredményeként, a szignifikáns LDL-koleszterin csökkenésen kívül gátlódik az ubiquinon (koenzim-Q<sub>10</sub>) szintézise is. Ezt bizonyította *Laaksonen és munkatársainak* vizsgálata, amelyben azt találták, hogy 20 mg simvastatin kezelés

mellett csökkent a szérumban ubiquinon koncentrációja. Ugyanakkor, *Yoshida és munkatársai* 5 mg simvastatin alkalmazása mellett nem észleltek változást az ubiquinon szintben annak ellenére, hogy 28%-os LDL- és 18%-os koleszterincsökkenés jött létre (40). A Q<sub>10</sub> jelentős szerepet játszik a mitokondriális elektron transzportban. Amennyiben csökken a szintje, gátolódik az elektrontranszport és ezáltal csökken a szívizom ATP termelő képessége, valamint fokozódik az izom membránpermeabilitása és myocyták károsodás jöhet létre. Ezért korábban felvetették azt, hogy a statinok alkalmazása ronthatja a szívizom funkcióját. A rosuvastatin hatását multicentrikus, prospektív tanulmányban vizsgálták

szívelégtelen betegeken. 5011, 60 évnél idősebb NYHA II-IV-es stádiumú szívelégtelen beteget randomizáltak, akiknél a szívelégtelenség hátterében iszkémiás szívbetegség állt. A tanulmány primer végpontja a kardiovaszkuláris halálozás, AMI, stroke és az ejection frakció változás volt. A rosuvastatin nem csökkentette a primer végpontot, de kevesebb volt az AMI, vagy a stroke. Ezzel párhuzamosan, a Q-SYMBIO randomizált kettős vak, multicentrikus tanulmányban 420 szívelégtelen beteget 2 évig követve azt találták, hogy csökkentek a major kardiovaszkuláris események és javultak a tünetek a kezelés során. A jövőben ígéretes lehet a statinnal kezelt betegek számára a Q<sub>10</sub> alkalmazása (41).

## Irodalom

1. Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF. "Myocardial utilization of carbohydrate and lipids." *Prog Cardiovasc Dis* 15 (3): 289–329.
2. Hue L, Taegtmeyer H. "The Randle cycle revisited: a new head for an old hat." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297 (3): E578–91.
3. BALLARD FB, DANFORTH WH, NAEGLE S. "Myocardial metabolism of fatty acids." *J Clin Invest* 1960; 39: 717–23.
4. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, et al. "Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance." *Cell Metab* 2008; 7 (1): 45–56.
5. Borradaile NM, Han X, Harp JD, et al. "Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death." *J Lipid Res* 2006; 47 (12): 2726–37.
6. Razani B, Zhang H, Schulze PC, et al. "Fatty acid synthase modulates homeostatic responses to myocardial stress." *J Biol Chem* 2011; 286 (35): 30949–61.
7. Coburn CT, Knapp FF, Febbraio M, et al. "Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice." *J Biol Chem* 2000; 275 (42): 32523–9.
8. Bharadwaj KG, Hiyama Y, Hu Y, et al. "Chylomicron- and VLDL-derived Lipids Enter the Heart through Different Pathways: IN VIVO EVIDENCE FOR RECEPTOR- AND NON-RECEPTOR-MEDIATED FATTY ACID UPTAKE." *J Biol Chem* 2010; 285 (49): 37976–37986.
9. Duncan JG, Bharadwaj KG, Fong JL, et al. "Rescue of cardiomyopathy in peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  transgenic mice by deletion of lipoprotein lipase identifies sources of cardiac lipids and peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators." *Circulation* 2010; 121 (3): 426–35.
10. Yang J, Sambandam N, Han X, et al. "CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy." *Circ Res* 2007; 100 (8): 1208–17.
11. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. "Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome." *J Lipid Res* 2009; 50 (11): 2314–23.
12. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. "Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy study." *Circulation* 2007; 116 (10): 1170–5.
13. Sharma S, Adrogué JV, Golfman L, et al. "Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart." *FASEB J* 2004; 18 (14): 1692–700.
14. Son NH, Yu S, Tuinei J, et al. "PPAR $\gamma$ -induced cardiomyopathy in mice is ameliorated by PPAR $\alpha$  deficiency despite increases in fatty acid oxidation." *J Clin Invest* 2010; 120 (10): 3443–54.
15. Bosma M, Minnaard R, Sparks LM, et al. "The lipid droplet coat protein perilipin 5 also localizes to muscle mitochondria." *Histochem Cell Biol* 2012; 137 (2): 205–16.
16. Wang H, Sreenivasan U, Sreenivasan U, et al. "Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria." *J Lipid Res* 2011; 52 (12): 2159–68.
17. Meex RCR, Schrauwen P, Hesselink MKC. "Modulation of myocellular fat stores: lipid droplet dynamics in health and disease." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297 (4): R913–24.
18. Osuga J, Ishibashi S, Oka T, et al. "Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity." *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (2): 787–92.
19. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. "Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase." *Science* 2006; 312 (5774): 734–7.
20. Boudina S, Abel ED. "Diabetic cardiomyopathy revisited." *Circulation* 2007; 115 (25): 3213–23.
21. Nöhammer C, Brunner F, Wölkart G, et al. "Myocardial dysfunction and male mortality in peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  knockout mice overexpressing lipoprotein lipase in muscle." *Lab Invest* 2003; 83 (2): 259–69.
22. Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, et al. "Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy." *J Clin Invest* 2003; 111 (3): 419–26.
23. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, et al. "A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy." *J Clin Invest* 2001; 107(7): 813–22.
24. Georgiadi A, Lichtenstein L, Degenhardt T, et al. "Induction of cardiac Angptl4 by dietary fatty acids is mediated by peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  and protects against fatty acid-induced oxidative stress." *Circ Res* 2010; 106 (11): 1712–21.
25. Liu L, Yu S, Khan RS, et al. "DGAT1 deficiency decreases PPAR expression and does not lead to lipotoxicity in cardiac and skeletal muscle." *J Lipid Res* 2011; 52 (4): 732–44.
26. Okere IC, Young ME, McElfresh TA, et al. "Low carbohydrate/high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling, and altered gene expression in hypertension." *Hypertension* 2006; 48 (6): 1116–23.
27. Liu L, Shi X, Bharadwaj KG, et al. "DGAT1 expression increases heart triglyceride content but ameliorates lipotoxicity." *J Biol Chem* 2009; 284 (52): 36312–23.
28. Haemmerle G, Moustafa T, Wölkart G, et al. "ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via

- PPAR- $\alpha$  and PGC-1." *Nat Med* 2011; 17 (9): 1076–85.
29. Park SY, Cho YR, Kim HJ, et al. "Unraveling the temporal pattern of diet-induced insulin resistance in individual organs and cardiac dysfunction in C57BL/6 mice.," *Diabetes* 2005; 54 (12): 3530–40.
30. Okere IC, Chandler MP, McElfresh TA, et al. "Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (1): H38–44.
31. Irie H, Krukenkamp IB, Brinkmann JFF, et al. "Myocardial recovery from ischemia is impaired in CD36-null mice and restored by myocyte CD36 expression or medium-chain fatty acids." *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (11): 6819–24.
32. Labarthe F, Khairallah M, Bouchard B, et al. "Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (3): H1425–36.
33. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. "Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study." *Am J Cardiol* 1974; 34 (1): 29–34.
34. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. "Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus." *J Clin Invest* 1977; 60 (4): 884–99.
35. Unger RH, Orci L. "Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders." *FASEB J* 2001; 15 (2): 312–21.
36. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ, et al. "Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging." *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (16): 1524–32.
37. Herrero P, Peterson L, RMcGill JB, et al. "Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus." *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3): 598–604.
38. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. "Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging." *Magn Reson Med* 2003; 49 (3): 417–23.
39. Oldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. "Lipid metabolism and toxicity in the heart." *Cell Metab* 2012; 15 (6): 805–12.
40. Yoshida H, Ishikawa T, Ayaori M, et al. "Effect of low-dose simvastatin on cholesterol levels, oxidative susceptibility, and antioxidant levels of low-density lipoproteins in patients with hypercholesterolemia: a pilot study." *Clin Ther* 17 (3): 379–89.