

# Je cholesterol skutečně tak škodlivý?

R. Hampel

Po řadu let laická ale i odborná veřejnost považuje cholesterol za nebezpečnou látku, jejíž konzumaci je třeba se vyvarovat. Existuje celá řada nízkého/bezcholesterolových diet, znám dokonce přátelé – lékaře – jež jedí z vajíček pouze bílek.

Stanovení hladin celkového cholesterolu spolu s plazmatickými lipoproteiny zprostředkujícími jeho transport do buněk, tzv. LDL a HDL (low density – a high density lipoproteins), případně jejich fragmentů a triacylglycerolů („triglyceridy“) patří mezi základní laboratorní vyšetření v klinické biochemii. Vysoké hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů, spolu s nízkými hodnotami HDL cholesterolu představují rizikové faktory pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, zejména aterosklerózy a známého metabolického syndromu zahrnující dyslipidémii, jejíž součástí jsou zvýšené hladiny výše uvedených látek, hypertenzi a insulinorezistenci. Cholesterol je ale také životně nezbytnou sloučeninou. V dalším textu se pokusím shrnout současně, často rozporuplné názory na tuto problematiku.

Nedávno se mi dostal do ruky provokativní článek novozélandského autora D. D. Adamse „The great cholesterol myth; unfortunate consequences of Brown and Goldstein's mistake“ (volně přeloženo „Velký cholesterolový mýtus následkem nešťastné interpretace Brownových a Goldsteinových výsledků“), publikovaný v časopise QJM – International Journal of Medicine. 2011;104: 867-870. M. Brown a J. Goldstein získali v r. 1985 Nobelovu cenu za objev defektního genu pro membránový receptor pro LDL-cholesterol u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH). Pomocí techniky kultivace buněk z kožních fibroblastů zdravých osob a pacientů s FH a zjistili, že enzym, jenž určuje rychlost biosyntézy cholesterolu z acetátu, 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktáza (HMG-CoA) podléhá inhibici LDL pouze u zdravých jedinců, zatímco u pacientů s FH tvorba cholesterolu pokračovala i při vysokých přídávcích LDL do media.

Podle Adamse ale zvýšené hladiny cholesterolu v cirkulaci nejsou způsobeny nekontrolovanou biosyntézou cholesterolu ale především neschopností absorbovat a dále využívat cholesterol díky nefunkčnímu receptoru. Ukázal také, že tvorba

depozit cholesterolu v arteriálních stěnách je až druhotná po hemodynamických změnách způsobených hypertenzí a následně i zánětem vedoucími k ateroskleróze. Cholesterol resp. jeho estery jsou integrální složkou buněčných stěn v arteriích a porucha jeho absorpce vede k jejich snížené fluiditě resp. křehkosti. V každém případě patologické změny, jež mohou vyústit v aterosklerózu nejsou zdaleka způsobeny konzumací potravin bohatých na cholesterol, což bylo opakovaně prokázáno jak u zvířat krmených potravou s vysokým obsahem cholesterolu, tak u kontrolovaných populačních studií.

To vede k otázce, jaké jsou vlastně zdroje cholesterolu, a to jednak v cirkulaci, jednak v buňkách a samozřejmě i k jeho fyziologické úloze. Biosyntéza cholesterolu u obratlovců probíhá ve všech buňkách. Asi 20% cirkulujícího cholesterolu se tvoří v játrech, další v ostatních buňkách a zbytek pochází z potravy. Biosyntéza cholesterolu vychází z acetátu, základního biochemického substrátu pro biosyntézu celé řady biologicky aktivních sloučenin, jež souhrnně označujeme jako isoprenoidy, podle klíčových pětihlíkatých meziproductů s typickou isoprenovou strukturou – isopentylpyrofosfátu a dimethylallylpyrofosfátu. Díky pyrofosfátové skupině a dvojně vazbě představují z biochemického hlediska energeticky bohaté substráty, které se snadno řetězí a jedna z drah vede přes třicetihlíkatý nenasycený uhlovodík skvalen k cholesterolu. Acetát je ale především klíčový substrát, jenž v mitochondriích, jako hlavní biochemické tovary pro získání biochemické energie, vstupuje do citrátového (Krebsova) cyklu. Konečně acetát je výchozí sloučeninou pro celou řadu základních sloučenin v živých organismech včetně mastných kyselin a naopak i konečným produktem jejich odbourávání. Tvorba cholesterolu tak závisí na dodávce substrátů jež nakonec poskytnou acetát.

Vraťme se k jeho úloze. Jak jsme se zmínili, cholesterol je součástí buněčných membrán, včetně buněk tvořících arteriální stěny. Jeho význam je ale mnohem širší: cholesterol je výchozí látkou pro tvorbu vitálně důležitých steroidních hormonů – nadledvinových gluko- a mineralokortikoidů i gonadálních sexuálních hormonů – mužských androgenů a ženských estrogenů. Důležitost glukokortikoidů jako jedněch ze tří klíčových hormonů glykoregulace (spolu s insulinem a glukagonem), stejně jako významu sexuálních hormonů pro reprodukci není třeba zdůrazňovat. Biosyntéza steroidních hormonů v nadledvinách i v gonádách probíhá v mitochondriích, kde prvním krokem je odštěpení postranního řetězce cholesterolu. Vstup cholesterolu do buněk tvořících steroidní hormony je zprostředkován receptory pro již zmíněné trans-

portní proteiny LDL a HDL, Významným krokem pak je transport do mitochondrií – přesněji přestup přes vnitřní mitochondriální membránu, jenž je regulován nedávno objevenými nitrobuněčnými proteiny (nejdůležitější je tzv. StAR, „steroid acute regulatory protein“).

Konečně cholesterol je i substrátem pro tvorbu biologicky aktivních metabolitů vitamínu D. Jeden z prekurzorů cholesterolu, 7-dehydrocholesterol se účinkem ultrafialového záření štěpí na tzv. sekosteroidy, jejichž struktura je typická pro skupinu látek označovaných jako vitamíny D. Z nich pak biologicky aktivní je tzv. 1,25-dihydroxycholecalciferol neboli kalcitriol, podílející se spolu s hormonem příštítných tělísek parathormonem (PTH) a dalším proteohormonem kalcitoninem v cílových tkáních (střevo, ledviny, kosti) na homeostáze vápenatých iontů v krvi a v buňkách. Jeho hladiny v krvi jsou

řádově nižší než jeho prekurzory, především 25-hydroxy-cholecalciferol („kalcidiol“), jenž ale nejlépe odráží zásobení organismu vitamínem D. Stejně jako steroidní hormony působí prostřednictvím nitrobuněčných receptorů. Z nejnovejších poznatků zmiňme i negenomové účinky D-vitamínu v mozku, o nichž se píše na jiném místě v tomto čísle Bulletinu (M.Bičíková).

Závěrem shrňme, že cholesterol je cenná a pro život vitálně důležitá sloučenina. I když jeho vysoké hladiny v krvi jsou nepochybným rizikovým faktorem pro rozvoj závažných onemocnění, není to zdaleka způsobeno jen konzumací na cholesterol bohatých potravin, ale poruchou jeho utilizace, případně zvýšenou nabídkou substrátů pro jeho tvorbu.

Převzato se svolením redakce a autora z Medila Bulletinu.