

Oxidované LDL jako iniciátor zánětlivého procesu při ateroskleróze

MUDr. Alexandra Steinerová
Laboratoř Merdin, Plzeň



20.9.2009

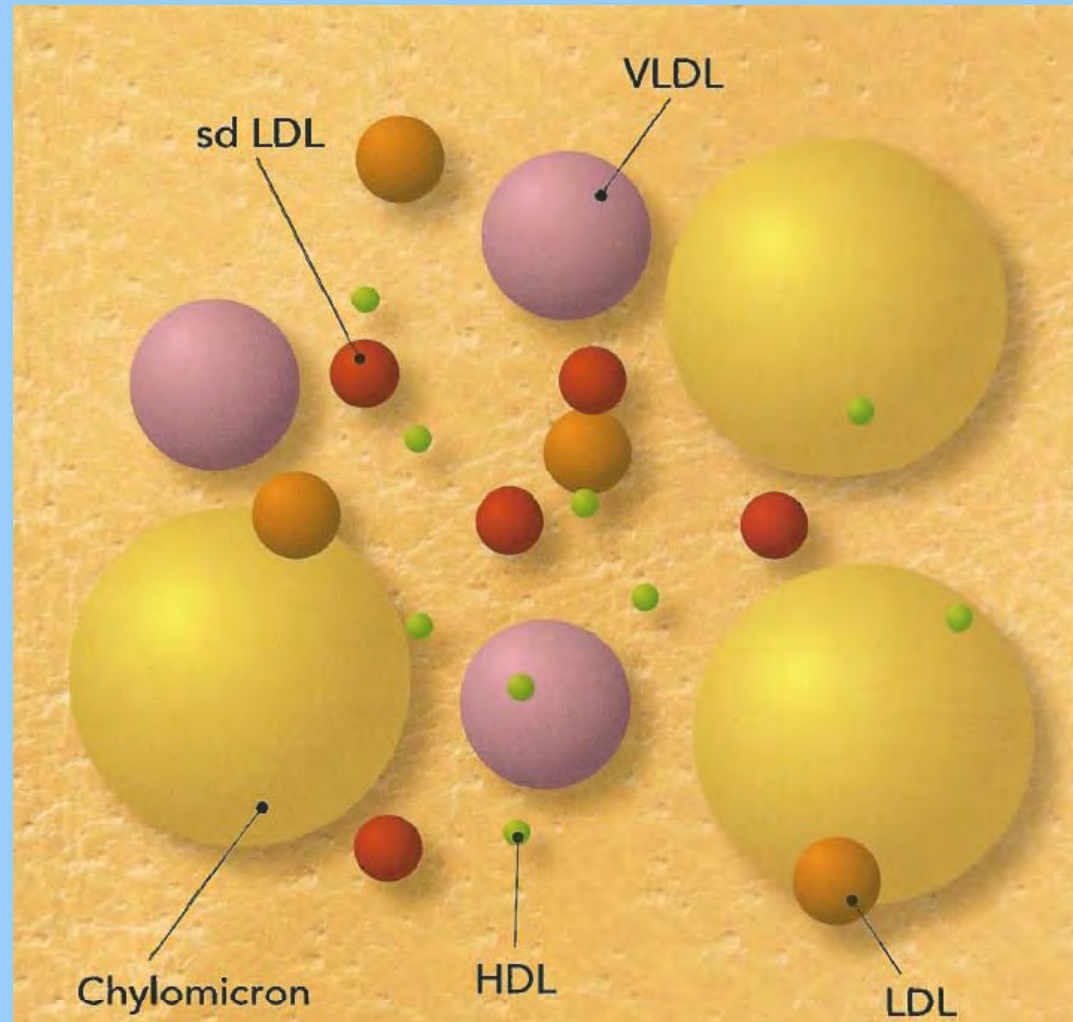
Lao'c :

„V okamžiku kdy vyslovíš jméno řeky už to není tatáž
řeka“

Modifikace LDL částic

- oxidovaný LDL nalezen v lidských i zvířecích aterosklerotických lézích
- malé denzní LDL částice – náchylnější k oxidaci
- vznik pěnových buněk
- pokusy o modifikaci in vitro
- fyzikálně, chemicky, enzymaticky
- těžké kovy, MDA, cyklohexanon, glukosa,
- beta casomorphin 7, acetoacetát, produkty pokročilé glykace (AGE)

Lipoproteinové částice



Soubor vyšetřovaných a metody

- 40 pacientů lipidové poradny
- 15 z nich familiární hypercholesterolémie
- 25 z nich ICHS (v anamnéze prokázán IM)
- Měřeny parametry tukového metabolismu
- (T-C, HDL-C, LDL-C, TAG, apoB, sdLDL),
sensitive CRP (Siemens), oxidované LDL
(Mercodia), protilátky proti oxidovaným LDL
(Biomedica)

SdLDL – souprava fy. Seiken, Japonsko

Pacienti s prokázanou IHD

	oxLDL	oLAb	ultraCRP	apoB	chol	HDL	LDL	TAG	sdLDL
MEDIAN	78,73	483	2,19	0,97	5,6	1,1	2,53	2,28	1,47

Pacienti bez IHD

	oxLDL	oLAb	ultraCRP	apoB	chol	HDL	LDL	TAG	sdLDL
MEDIAN	59,97	289,5	1,0185	1,07	6,05	1,7	3,1	1,89	0,874

U pacientů s ICHS zvýšeno CRP ($p=0,089$) a oLAb ($p=0,11$)

Korelace

korelační koeficienty

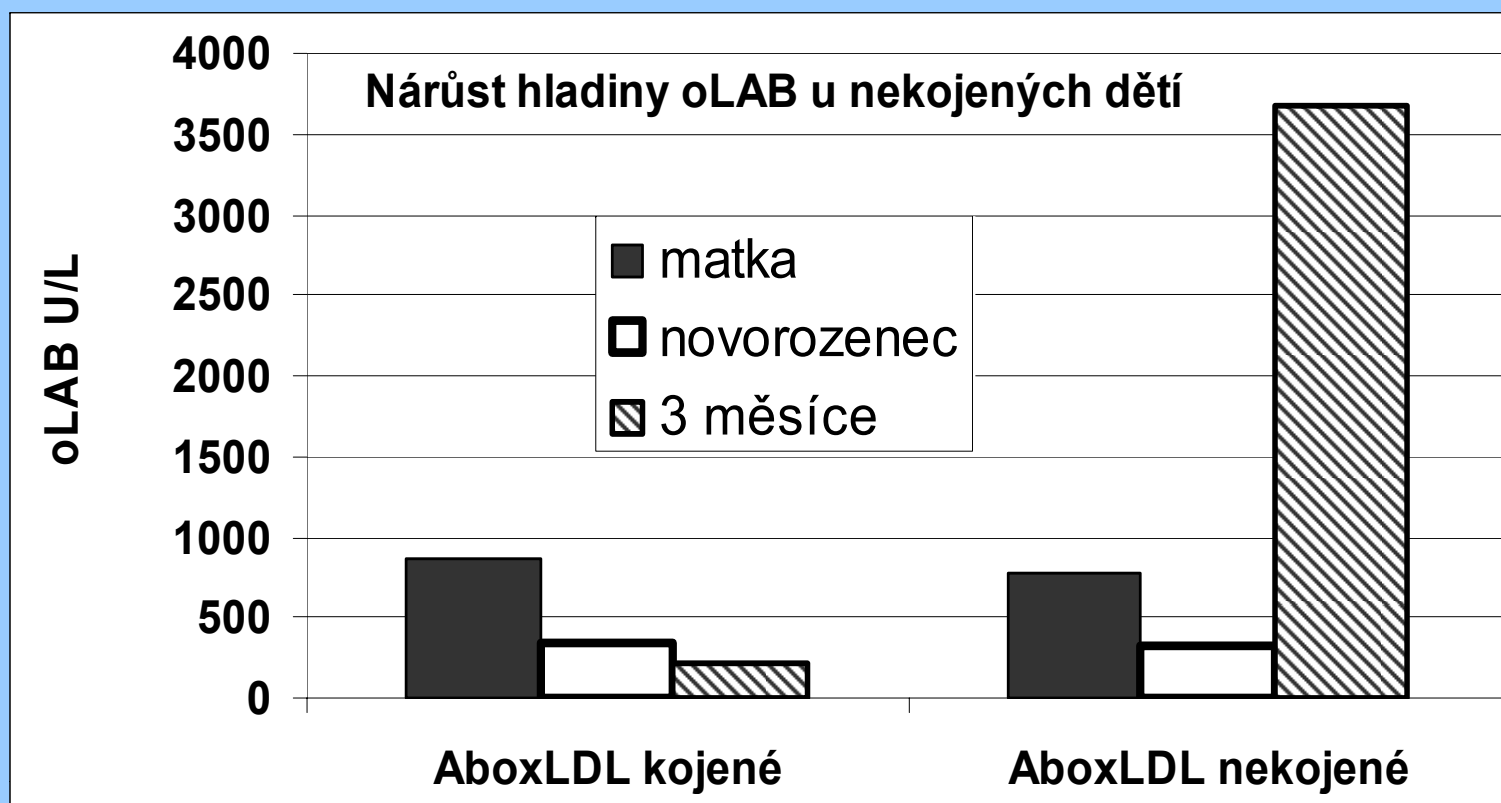
	oxLDL	apoB	sdLDL
apoB	0,55	-----	-----
chol	0,73	0,93	0,88
HDL	-----	-----	-----
LDL	0,66	0,63	0,87
TAG	-----	-----	-----
sdLDL	0,63	0,55	-----

Nárůst hladiny protilátek proti oxidovanému LDL u nekojených dětí

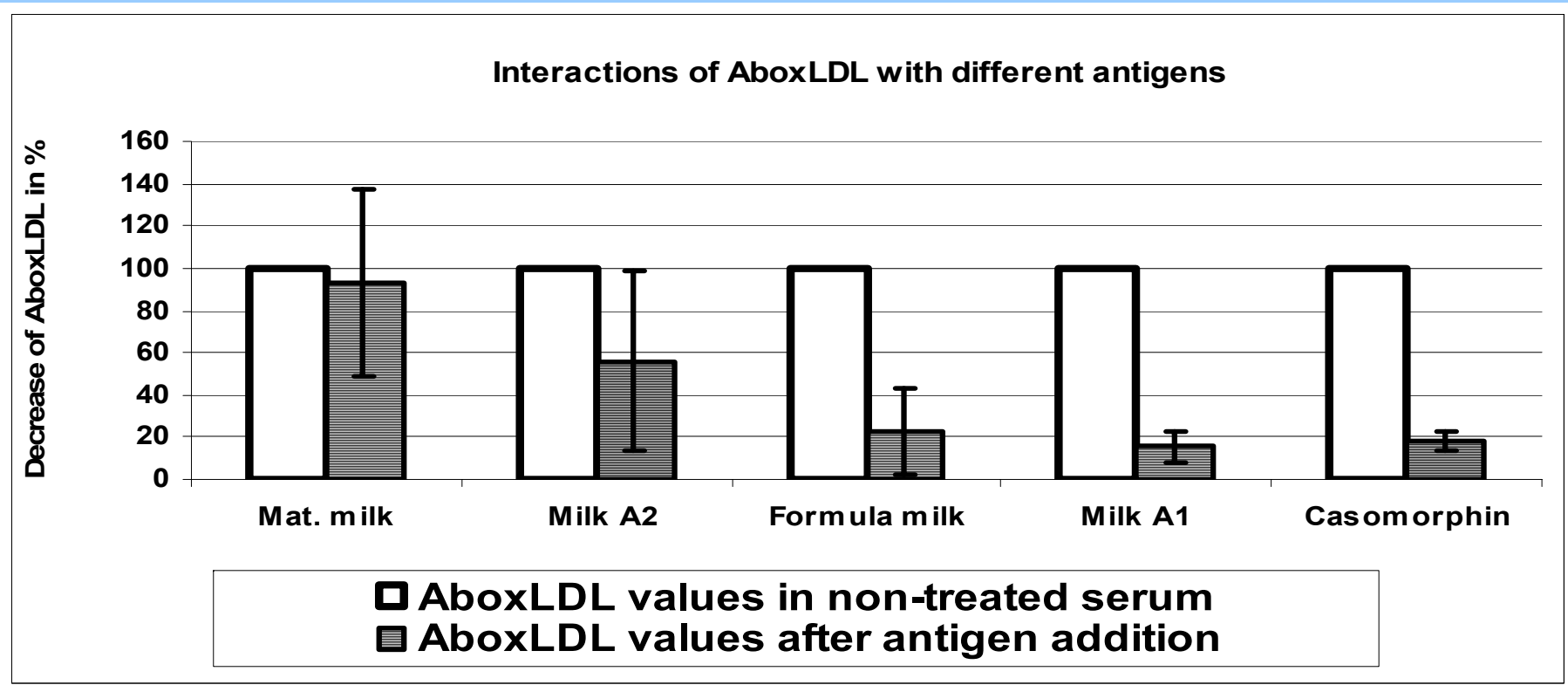
Tabulka ukazuje, že kojené děti měly signifikantně nižší průměrné titry AboxLDL v séru než ty, které byly krmeny umělou kojeneckou výživou ($p = 0,022$) do 3. měsíce života. U ostatních případů nejsou signifikantní rozdíly.

	matka	novorozenec	3 měsíce
AboxLDL u kojených dětí	863	343	210
AboxLDL u nekojených dětí	770	318	3673

Graf zobrazuje hladiny AboxLDL v séru matek před porodem (černé sloupce), novorozenců těsně po porodu (bílé sloupce) a dětí ve 3. měsících života (šrafované sloupce)

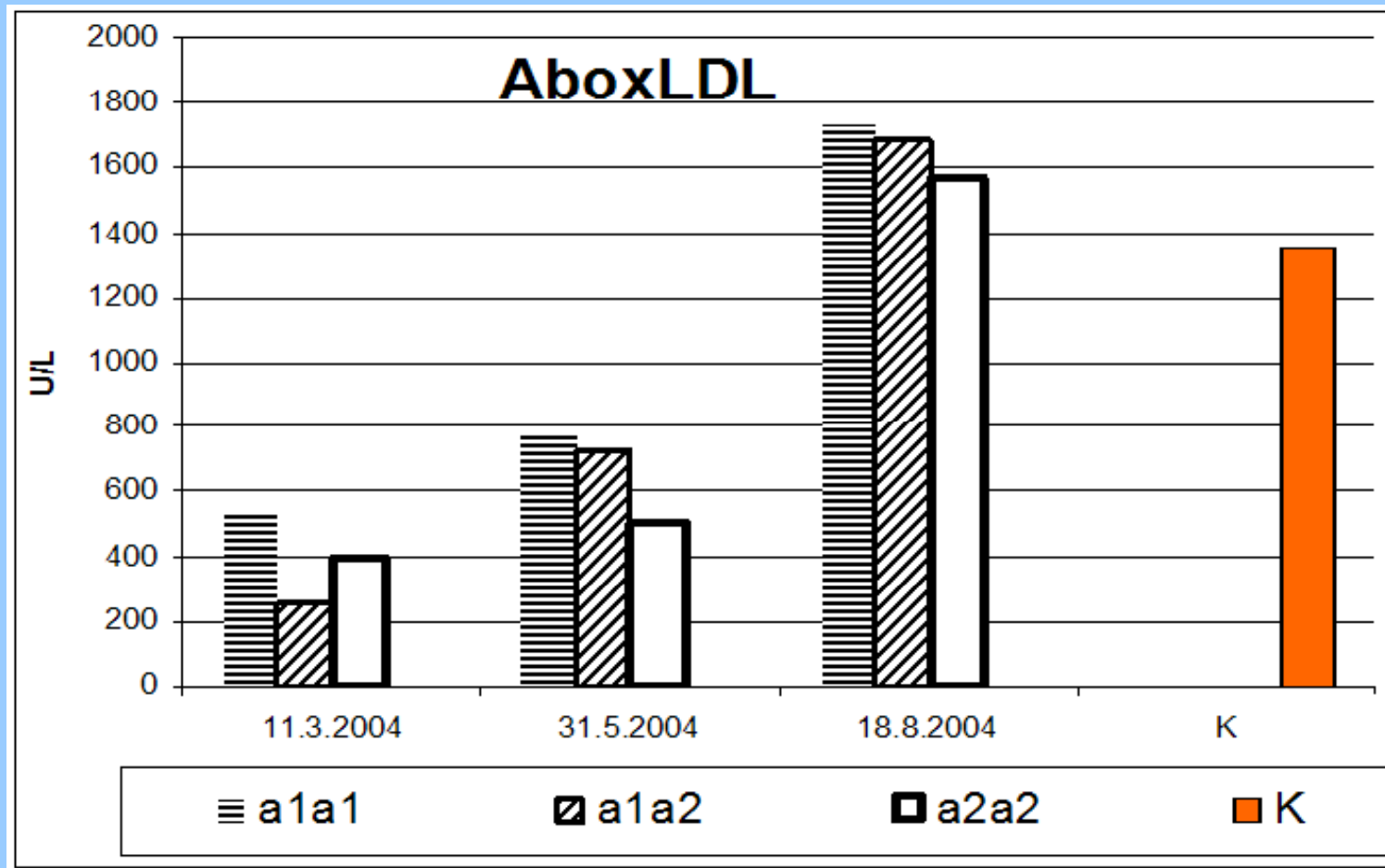


Interakce protilátek s různými antigeny



	AboxLDL non-treated	Mat. milk	Milk A2	Milk formula	Milk A1	Casomorphin
AboxLDL values (U/L)	5924	5618	4050	1350	938	1011
treated/non-treated serum ratio (%)	100	93,1	56	22,7	15,8	18
significancy level of differences of means (p) compared with non-treated AboxLDL		0,770	0,015	0,037	<0,000	0,025

Koncentrace protilátek proti oxLDL u jednotlivých skupin selat – odběry v 1., 3. a 6. měsíci života. K – kontrolní skupina, odběr pouze na konci pokusu po porážce



- Prozánětlivý marker
- spolu s IL-6 je spojen s inzulínovou rezistencí, aterosklerózou a rizikem CVD



C-reactive Protein (CRP)

- TNF-a prozánětlivý adipocytokin
- Snižuje oxidaci MK
- Snižuje utilizaci glukózy
- Zvyšuje syntézu cholesterolu a MK de novo
- Zhoršuje působení insulínu
- Zvýšen při metabolickém syndromu

Tumor Necrosis
Factor-Alpha
(TNF-Alpha)

- PAI-1 je vylučován adipocyty
- Inhibuje fibrinolýzu
- Zvýšen při obezitě a inzulinové rezistenci
- Představuje kardiometabolický rizikový faktor vedoucí k diabetu a ICHS

Plasminogen Activator
Inhibitor-1 (PAI-1)

- IL-6 je prozánětlivý adipocytokin
- Ovlivňuje produkci CRP v játrech (exces tukové tkáně zvyšuje množství IL-6 a následně i CRP)
- 1/3 IL-6 pochází z břišního tuku
- Snižuje působení leptinu a inzulínu
- Snižuje adipogenezi
- Inhibuje snížení adiponectinového vylučování

Interleukin-6 (IL-6)

Tab. 1. Cílové hodnoty lipidů v primární a sekundární prevenci (prof. Špinar)

	Pacienti bez ICHS (primární prevence)	Pacienti s ICHS (sekundární prevence)
Celkový cholesterol	< 5,0 mmol/l	< 4,5 mmol/l
LDL cholesterol	< 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l
Triglyceridy	< 2,0 mmol/l	< 1,7 mmol/l
HDL cholesterol	> 1,0 mmol/l	> 1,0 mmol/l (muži) > 1,2 mmol/l (ženy)

Vysvětlení zkratk v tabulce 2: Národní cholesterolový vzdělávací program USA (NCEP ATP III), Britská společnost pro prevenci nemocí a terénní praxi (JBS2) a Evropská společnost pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Tab. 2. Doporučení hladin LDL cholesterolu

Doporučené cílové hodnoty LDL-C pro pacienty se zvýšeným rizikem IM

Směrnice	mmol/l
NCEP ATP III	< 2,5
JBS2	< 2,0
Evropská	< 2,5 nebo 2,0

Literatura

- Steinberg D. The LDL modification hypothesis. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl:S376-81. Epub 2008 Nov 15. Review.

Děkuji za pozornost

Věda je jako
světluška – osvítí
cestu, ale neřekne,
kudy máš jít.

Science is like
a firefly–it lights the
road, but doesn't say
which way to go.

