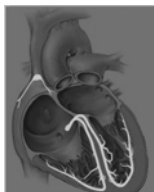


Srdce a atherosklerosa



■ Energetický metabolismus

- vysoce aerobní
(35% objemu svalu zaujímají mitochondrie)

hlavní zdroj – volné mastné kyseliny
významný – glukosa, laktát
v malém množství – ketonové látky, pyruvát, aminokyseliny

Patologie

1. Ischemická choroba srdeční
2. Kardiomyopatie
3. Srdeční arytmie
4. Kongenitální a vulvární onemocnění srdce

Ischemická choroba srdeční

- Nedostatečné zásobování srdce krví ⇒ hypoxie, ↓ odvod toxických metabolitů
- Příčiny
 - Nejčastěji **koronární aterosklerosa**
 - Koronární vasospasmus
 - Záněty koronární artérie, trombosa
 - *Některé anémie a hypotense*

Tvorba ATP

Oxygenace: 95 % regenerace z ADP
Hypoxie: 5 %

- Oxidační fosforylace
- Regenerace z kreatinfosfátu
Kreatin + ATP \leftrightarrow kreatin-P + ADP
- Substrátová fosforylace
Fosfoenolpyruvát, 1,3-difosfoglycerát
- Adenylátkinasa (myokinasa)
AMP + ATP \leftrightarrow 2 ADP

Průběh ischemie

- Aerobní metabolismus – pouze několik sekund \Rightarrow
vyčerpání O_2 – zástava oxidační fosforylace
 \Rightarrow Anaerobní metabolismus \Rightarrow hromadění laktátu
 \Rightarrow Využití zásob kreatin-P (vyčerpán za 5 min)
 \Rightarrow Pokles ATP \Rightarrow zástava svalových kontrakcí

Po 20 min oklusi – 60% ATP vyčerpáno
12 násobná koncentrace laktátu
vyčerpán zásobní glykogen

- \Rightarrow zvýšená permeabilita buněčných membrán,
poškození ultrastruktur buňky

Průběh ischemie

Přechod reversibilní a ireversibilní ischemie je dán
bodem, kdy srdeční buňky nejsou schopny udržet
integritu membrán \Rightarrow infarkt myokardu

Uvolnění intracelulárního obsahu \Rightarrow množství uvolněných
enzymů je dáno rychlostí a rozsahem reperfuse
poškozeného myokardu a velikostí (+ lokalizací)
enzymů

Průběh ischemie

Přechod reversibilní a ireversibilní ischemie je dán bodem, kdy srdeční buňky nejsou schopny udržet integritu membrán \Rightarrow infarkt myokardu

Uvolnění intracelulárního obsahu \Rightarrow množství uvolněných enzymů je dáno rychlostí a rozsahem reperfuse poškozeného myokardu a velikostí (+ lokalizací) enzymů

DIAGNOSTIKA

- EKG
- Biochemická diagnostika



Biochemické testy - enzymy

- Kreatinkinasa CK, CK-MB, CK-MB_{mass}
(58% MM, 42% MB) CK-MB/CK > 0.1
- Aspartátaminotransferasa AST
CK/AST < 10 (IM)
> 10 (poškození kosterního svalstva)
- Laktátdehydrogenasa LD, LD1/LD2, HBD
HBD/LD > 0.8, LD1/LD2 > 1, poškození myokardu
HBD/LD < 0.6 kosterní svalstvo

■ Laktátdehydrogenasa – 135 000 Da

- 5 izoenzymů, ve všech tkáních, různé zastoupení

LD1 (H ₄) – srdce	24-34%
LD2 (H ₃ M) – srdce, Ery	35-45%
LD3 (H ₂ M ₂) – svalstvo	15-25%
LD4 (HM ₃) – kosterní svalstvo, játra	4-10%
LD5 (M ₄) – kosterní svalstvo, játra	1-9%

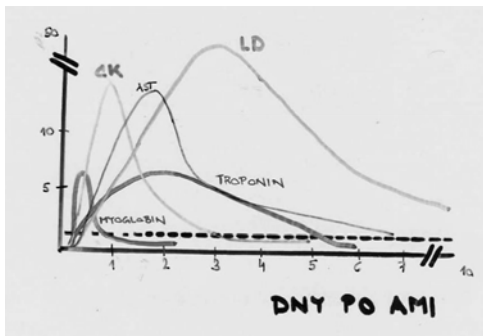
Biochemické testy - neenzymové

- Myoglobin Mb
- Troponin TnT, TnI
 - TnT (5% volně v SR, 95% vázáno na kontraktilní bílkoviny) ⇒ 2 maxima ⇒ možnost pozdní diagnostiky IM
 - TnI – specifitější, nemá druhé maximum
- Atriové natriuretické peptidy ANP, BNP, CNP
 - Marker funkce pravé komory

Základní charakteristika markerů akutního infarktu myokardu

	CK	AST	LD1	Myoglobin	Troponin
MW	86 000	120 000	135 000	18 000	23 000 (I) 42 000 (T)
vzrůst nad horní limit ref. rozmezí	3-4x	4-5x	3-4x (10)	3x	3x
Počátek (h)	4-8	6-8	12-24	2	3
Maximum (h)	10-24	24-48	48-72 (72-144)	6-9	24-48 72-100
Návrat k normálu (dny)	3-4	6-8	8-14	1	10-15

Základní charakteristika markerů akutního infarktu myokardu



Atherosklerosa

atherogenese
trombogenese

zúžení až uzávěr cév

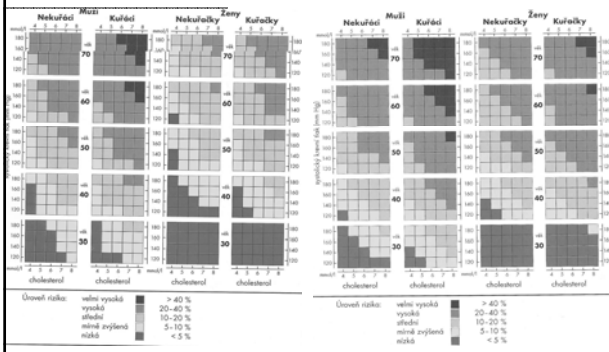
Nemá jedinou příčinu (> 200), více
spolupůsobících faktorů:

„Abnormální“ lipidy, hypertenze, nikotin,
insulinová resistance, DM,
hypercholesterolemie, genetické
dispozice, faktory srážení krve,
homocystein, ...

Riziko ischemické choroby srdeční

nediabetici

diabetici

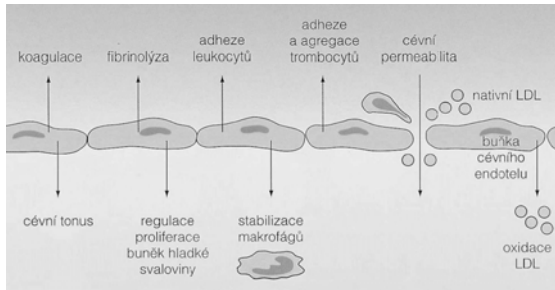


Cévní endotel

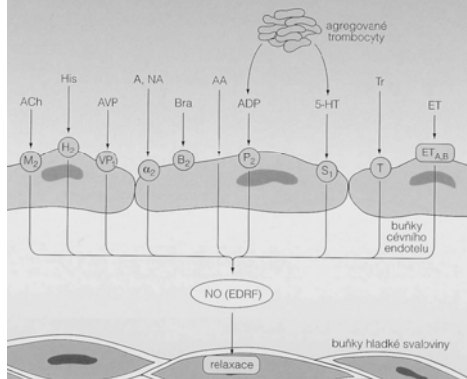
Klíčové postavení v ochraně cévní stěny
před aterosklerotickými změnami

- Kontrola permeability
- Kontrola optimálního průtoku
- Zajištění nesmáčivosti povrchu (zabránění adheze a agregace trombocytů)
- Aktivace koagulace
- Kontrola fibrinolýzy, angiogeneze

Působení endotelu



PODNETY VEDOUcí K UVOLNĚNÍ ENDOTELIÁLNÍCH VASODILATAČNÍCH PŮSOBKŮ (NO/EDRF, PGI₂, EDHF)



Úloha monocytů a makrofágů

V tkáních dochází k diferenciaci monocytu v multipotentní efektorovou buňku = makrofág (nedojde-li k aktivaci poděhá apoptose)

■ Produkce

- mitogeny
- Metaloproteinasy
- Chemoatraktanty
- Volné kyslíkové radikály

■ Fagocytosa

zbytky odumřelých buněk, viry, bakterie, cizorodé látky, LP

Neenzymatická glykosylace nebo glykace

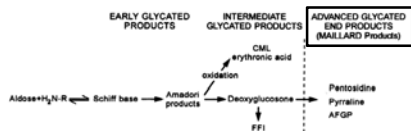
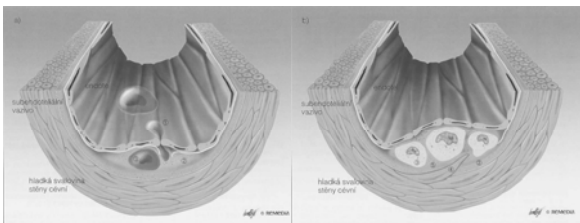


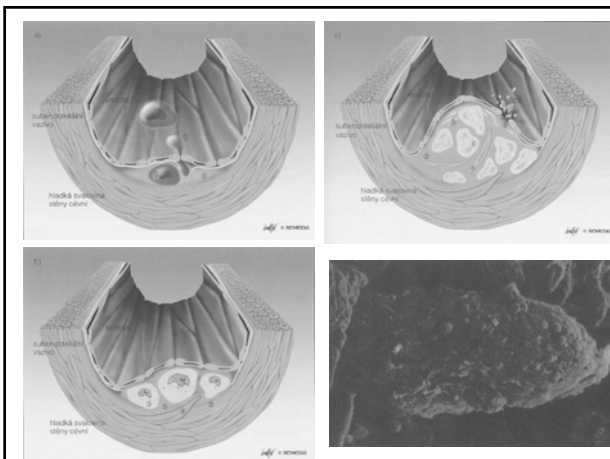
Figure 1. Non-enzymatic glycation products. AFGP, 1-alkyl-2-amino-3,4-dihydroxy-5-pyrone; CML, N-carboxymethyllysine; FFI, 2,2-fluoro-1,4-dioxane-1,4-diol.

- Pozdní fáze vyžaduje přítomnost kyslíku
- Proces je katalyzován přítomností tranzitních kovů a inhibován redukujícím látkami
- Snížená clearance glykovaných proteinů a AGEs, snížená citlivost některých enzymů vůči glykovaným molekulám, cross-linked proteiny, AGE modifikované proteiny působí chemotakticky pro monocyty, ...
- Autooxidace Glic and AGEs vede k produkci H₂O₂ a hydroxylových radikálů

Modifikace LDL



- Vícemodifikované LDL nejsou rozpoznávány LDL receptory (pohlčovány makrofágy a ukládány v podobě kapének ⇒ pěnové buňky)



Úloha HDL v aterosklerose

- *Reverzní transport cholesterolu*
- Brání oxidaci LDL a výměna oxidovaných složek LDL za neoxidované (paraoxonasa, CETP-cholesterylester transportní protein, Apo AI, AII)
- Chelator kovů – brání vzniku OH radikálů

