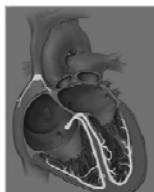


Srdce a atherosklerosa



■ Energetický metabolismus

- vysoce aerobní
(35% objemu svalu zaujímají mitochondrie)

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

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

Patologie

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

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

Ischemická choroba srdeční

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

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 ⇒ infarkt myokardu

Uvolnění intracelulárního obsahu ⇒ množství uvolněných enzymů je dáno rychlostí a rozsahem reperfusionu poškozeného myokardu a velikostí (+ lokalizací) enzymů

DIAGNOSTIKA

- EKG
- Biochemická diagnostika

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

Biochemické testy - enzymy

- Kreatinkinasa CK, CK-MB, CK-Mb_{mass} (+různé isoformy)
(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

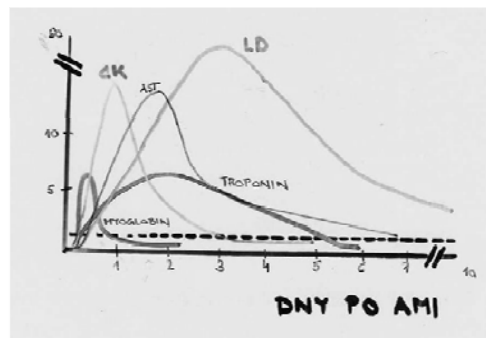
Základní charakteristika markerů akutního infarktu myokardu

	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

■ Laktátdehydrogenasa – 135 000 Da

- 5 isoenzymů, ve všech tkáních, různé zastoupení
 - LD1 (H₄)** – srdce 24-34%
 - LD2 (H₃M)** – srdce, Ery 35-45%
 - LD3 (H₂M₂)** – svalstvo 15-25%
 - LD4 (H₁M₃)** – kosterní svalstvo, játra 4-10%
 - LD5 (M₄)** – kosterní svalstvo, játra 1-9%

Základní charakteristika markerů akutního infarktu myokardu



Atherosklerosa

atherogenese
trombogenese

zúžení až uzávěr cév

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

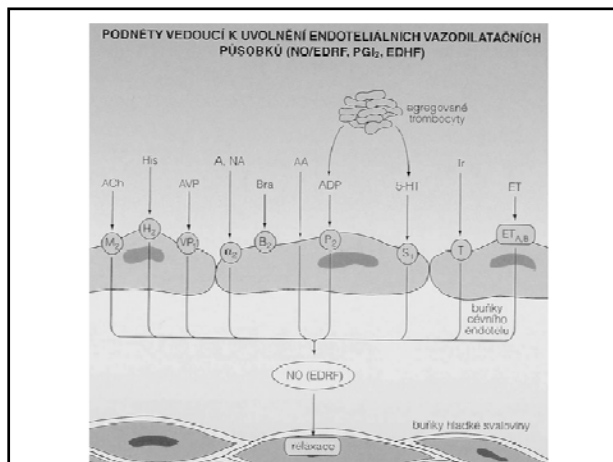
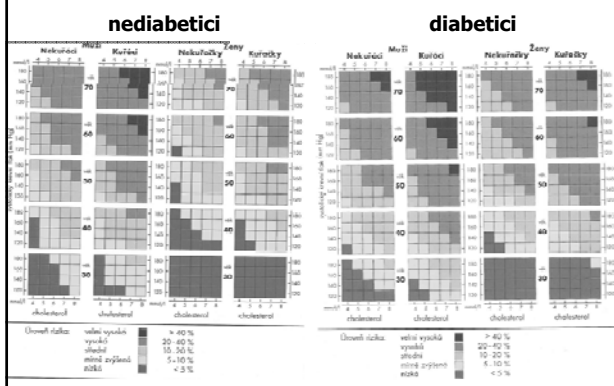
„Abnormální“ lipidy, hypertenze, nikotin, insulinová resistance, DM, hypercholesterolemie, genetické dispozice, faktory srážení krve, homocystein, ...

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

Riziko ischemické choroby srdeční



Neenzymatická glykosylace nebo glykace

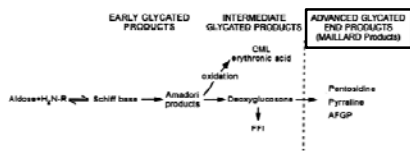
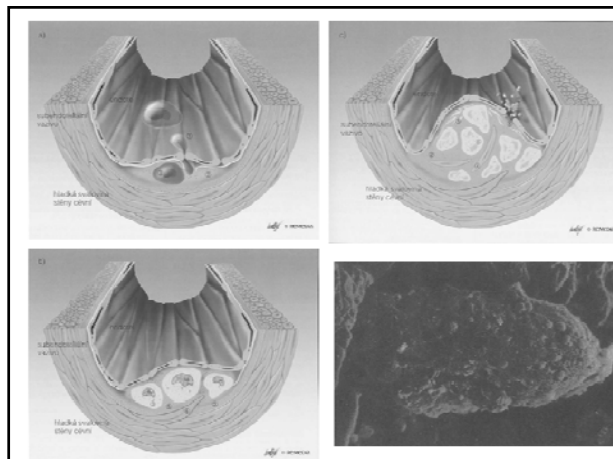


Figure 1. Non-enzymatic glycation products. AFGP, 1-alkyl-2-amino-3,4-dihydro-2H-pyridine; CML, N-carboxymethyllysine; PPI, 1-(2-oxoethyl)pyrroline.

- 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



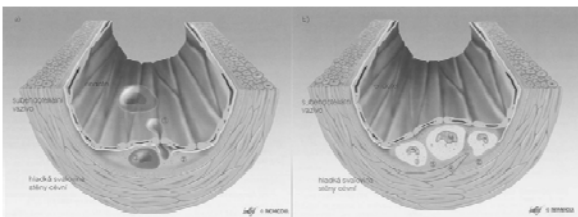
Úloha monocytů a makrofágů

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

<http://sciencestage.com/v/17105/leukocyte-rolling.html>
<http://www.youtube.com/watch?v=ReIB36tbhEM&feature=related>

Modifikace LDL



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

<http://www.youtube.com/watch?v=ReIB36tbhEM&feature=related>

Úloha HDL v atherosklerose

- *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