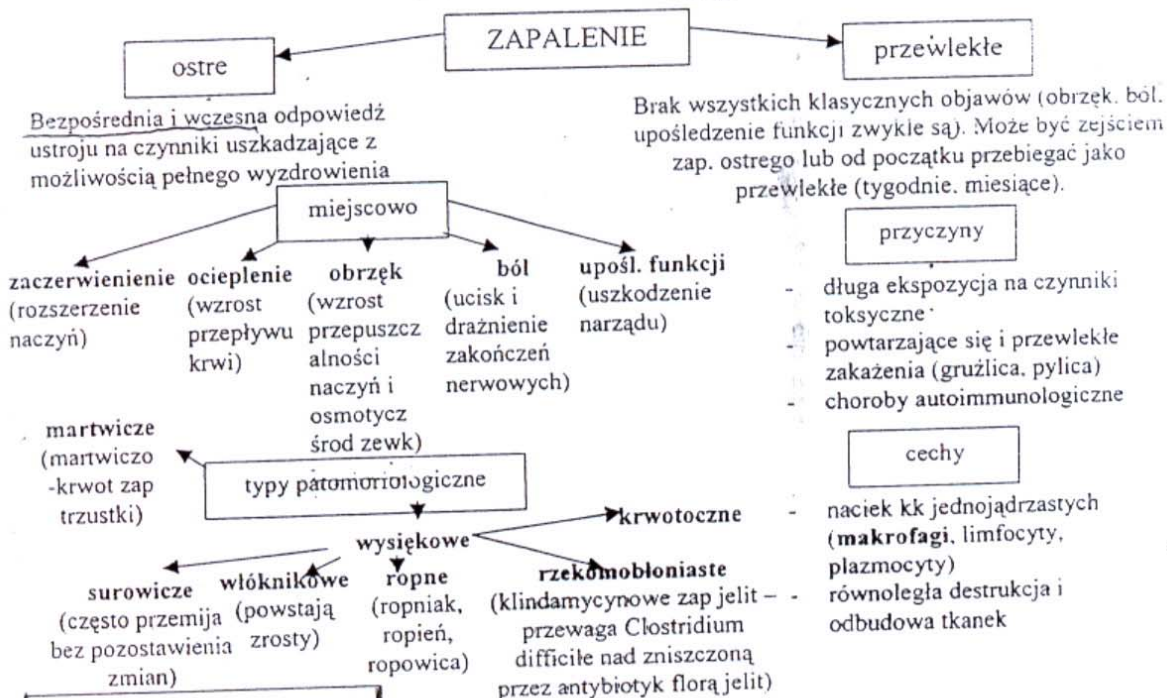
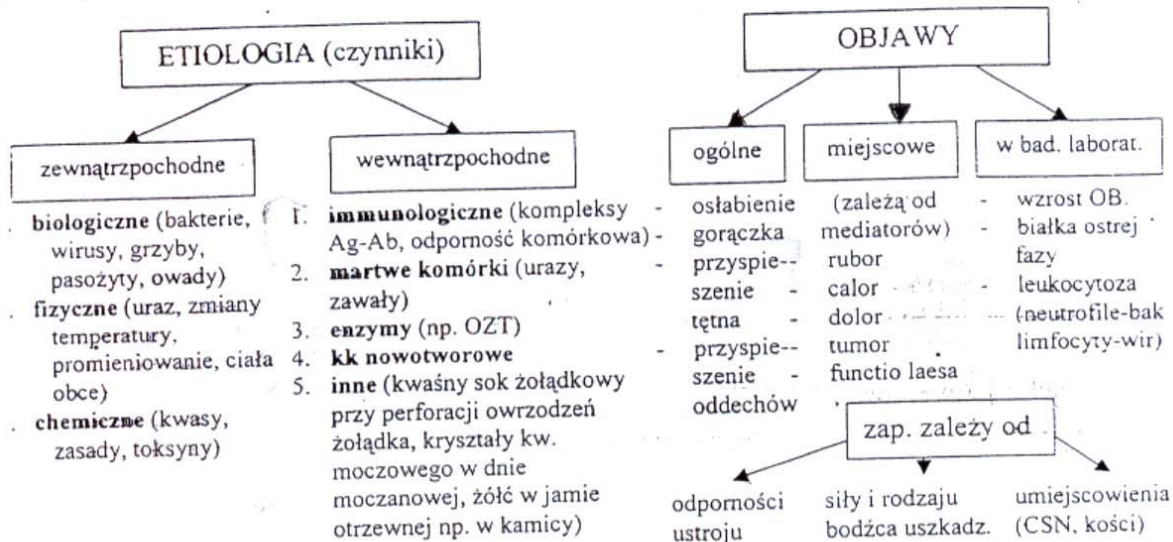


ZAPALENIE

1

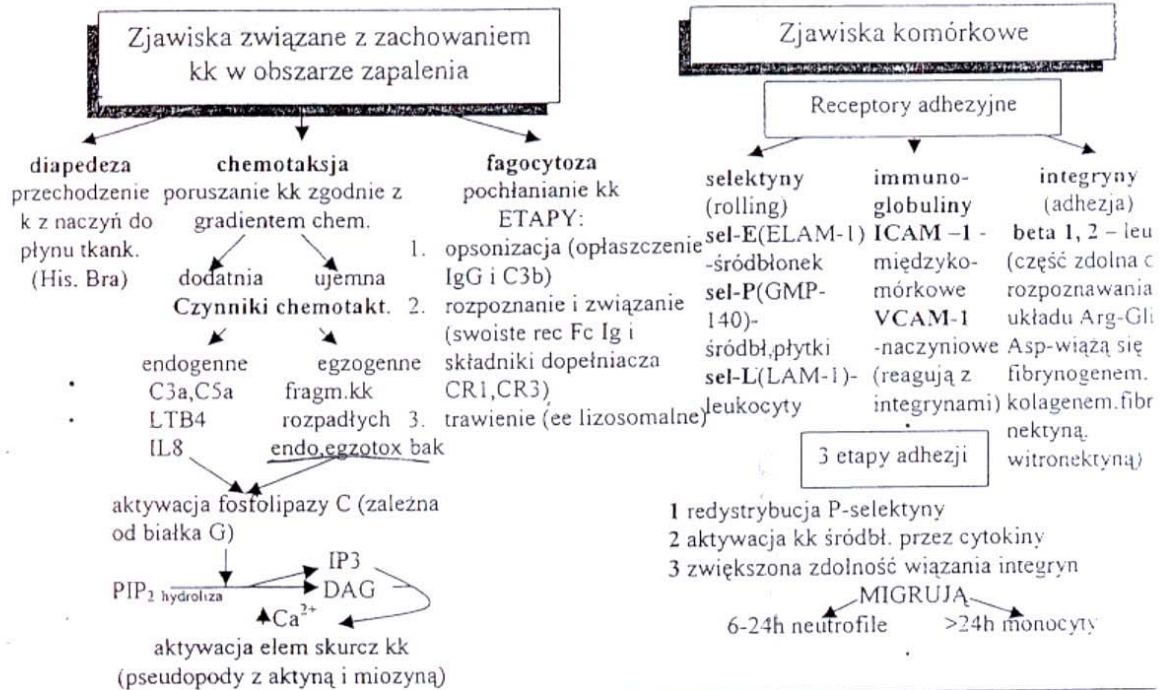
Zespół zmian wstecznych, zaburzeń w krążeniu i zmian postępowych, stanowiących miejscową odpowiedź żywej tkanki na działanie zewnątrz lub wewnątrzpochodnych czynników szkodliwych, mający na celu lokalizację i eliminację patogenu z następnym wygojeniem i wyzdrowieniem.



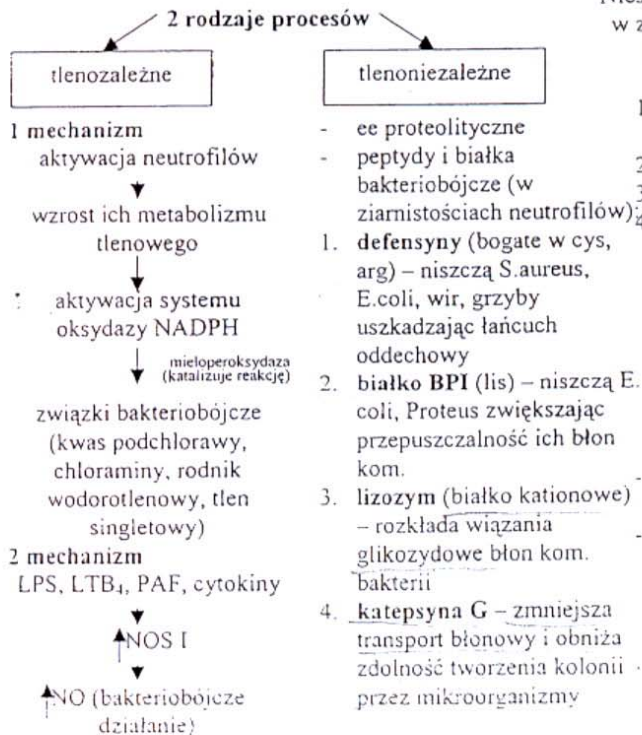
PRZEBIEG ZAPALENIA

- zmiany naczyniowe (**wasodilatacja** po krótkotrwałym skurczu) – His
- uszkodzenie ścian naczyń (spadek przepływu-marginacja **neutrofilów**)
- wzrost przepuszczalności naczyń (żyłki – utrata białek) w wyniku skurczu kk endothelium i poszerz. przestrze międzykomórkowych (His, Bra, LT)
- Reorganizacja cytoskieletu komórek (**retrakcja endothelium**-przerwanie ciągłości)-IL-1, TNF, IFN gamma
- wolne rodniki tlenowe i proteazy – uszkodzenie śródbłonna
- naciek naczyniowy w nowych naczyniach (**angiogeneza** ewentualnie **włóknienie**)

ZAPALENIA 2



Niszczenie mikroorganizmów w zapaleniu



SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) zespół systemowej odpowiedzi zapalnej

Niespecyficzny stan zapalny ustroju, mogący wystąpić w związku z zakażeniem lub bez (zapalenie trzustki, zatok płucnych, zawał mięśnia sercowego).

4 KRYTERIA (2 muszą być spełnione):

1. nieprawidłowa **temperatura** (>38 lub <36 (gorsze rokowanie))
2. **Akcja serca** >90/min
3. **Oddechy** >20/min
4. **Leukocytoza** (>12000/ml) lub leukopenia (<4000/ml - gorsze rokowanie)

POSOCZNICA

część SIRS ze znaną przyczyną wywołującą (niewydolność narządowa (nerek, wątroby) w wyniku spadku perfuzji tkanek)

WSTRZAŚ SEPTYCZNY

(końcowe stadium)

spadek ciśnienia skurczowego <90 mmHg (lub o 40 od wyjściowego)
bakteriemia u 28% chorych (pierwotna (nie stwierdzono ogniska przy dodatnich posiewach) z:

- dróg oddechowych
- układu moczowo-płciowego
- przewodu pokarmowego
- w wyniku urazu tkanek

Neutrofile

główne komórki wczesnej fazy!
TNF-alpha, IFN-gamma, GM-CSF

preaktywacja neutrofilów

aktywacja neutrofilów (ich apoptoza (przy
odpowiedź na pobudzenie), braku odpowiedzi)
mechanizm zabezpieczający przed przypadkową
aktywacją)

integriny na powierzchni, uwalnianie:

- cytokin
- ce: proteolitycznych (kolagenaza, elastaza, proteaza)

Funkcje:

A. fagocytoza szkodliwych czynników (bakterie, komórki, kompleksy Ag-Ab)

3 etapy:

1. rozpoznanie (po otoczeniu opsoninami (Fc fragment IgG, C3b))
 2. otoczenie (receptory komplementu CR1,2,3)
 3. uformowanie pęcherzyka fagocytarnego (pierwotne ziarnistości leukocyta zawierają:
 - mieloperoksydazy
 - kwaśne hydrolazy
 - kolagenazy
 - laktoferynę
 - fosfatazę alkaliczną
 - fosfolipazę A2
- B. proteoliza otaczających tkanek
C. synteza NO

Eozynofile

główne kk. zapaleniotwórcze w:

1. alergiach
2. chorobach pasożytniczych

Funkcje: (synteza)

- histaminazy
- fosfolipazy D (rozkłada PAF)
- MBP (Eosinophil Major Basic Protein)-uszk. kk

Limfocyty

B T

- produkcja Ig
- odpowiedź typu komórkowego

Mastocyty

(prekursory – szpik; postacie dojrzałe-tkanki wzdłuż naczyń i nerwów, skóra, jelita, ukł.oddechowy) – migracja pod wpływem cytokiny MCGF (czynnik wzrostu mastocytów) – rec c-kit

Uwalniają:

- mediatorzy (His, PAF, LTC₂,D₂E, PGD₂, ECF-A (czynnik chemotak, dla eozynofilów), IL-4,5,6,8,13, GM-CSF)
- adenozyne
- enzymy (tryptaza, chymaza)

Funkcje:

- często pierwsze w zapaleniu – reakcja nadwrażliwości typu natychmiastowego (C3a, C5a pobudzają je za pośrednictwem rec klasy IgE)
- akumulacja i aktywacja leukocytów

Plazmocyty

- produkcja Ig

Trombocyty

produkcja mediatorów zapalnych:

- his
- ser
- adenozyne
- tromboksan A₂

Makrofagi i Monocyty

(osiadłe) (krążą we krwi)

(kk. zapalenia przewlekłego) – aktywowane pod wpływem LPS, IFN-gamma

Makrofagi w:

- ww chl.,szpiku, śledzionie
- kk Langerhansa (skóra)
- kk Browicza-Kupffera (wątroba)
- makrofagi płucne
- kk mikrogleju (CSN)
- osteoklasty

Funkcje:

- fagocytoza (nieswoista)
- zdolność do poruszania się
- APC (prezentacja Ag limfocytom Th)

Uwalniają:

- cytokiny (IL-1,8, TNF-alpha)
- chemokiny
- czynniki wzrostu
- ee i ich inhibitory
- składniki dopełniacza
- fibronektynę
- eikozanoidy

MEDIATORI ZAPALENIA

osoczowe

(prekursory muszą ulec aktywacji przez czynniki proteolityczne)

układ dopełniacza

Kaskada kolejno aktywujących się proteaz (18 białek krążących, 10 receptorowych, wytwarzanych w:

- wątrobie
- **monocytach**
- makrofagach płuc, śledziony, otrzewnej, szpiku
- fibroblastach skóry, płuc
- nabłonku jelitowym, pęcherza moczowego)

MAC- Membrane Attack Complex (atakujący kompleks błonowy). rodzaj czynnościowego kanału w błonie komórkowej

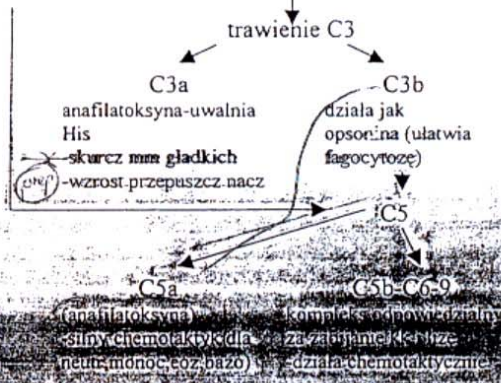
obrzęk komórki i jej liza

Funkcje dopełniacza

- aktywacja fagocytów
- degranulacja mastocytów, bazofilów
- opsonizacja i niszczenie bakterii
- cytotoksyczna liza kk

Drogi

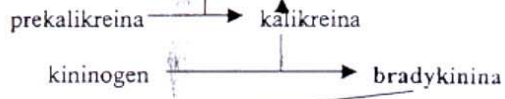
- | | |
|---|--|
| <p>klasyczna (Ag-Ab)</p> <ul style="list-style-type: none"> - C1 wiąże się z IgM, IgG - odszczepienie C3 - na poziomie C5 – wspólna droga | <p>alternatywna (endotox, agregaty IgA, kompleksy polisacharydowe)</p> <ul style="list-style-type: none"> - związana z układem properydyny (prop.P i czynniki B,D) |
|---|--|



układ kininowy

reguluje przepływ krwi w nerkach, sterzcu, śliniankach

aktywator osoczowy tego układu – aktywowany czynnik Hagemana (XII A)



wzrost cytokin (PGI₂), chemokin, NO, LTB₄

- rozkurcz mm. gładkich naczyń
- skurcz mm oskrzeli
- wydłużenie proc. zapalnego (bo zwiększone uwalnianie chemokin)
- aktywacja neutr, makr, limf T

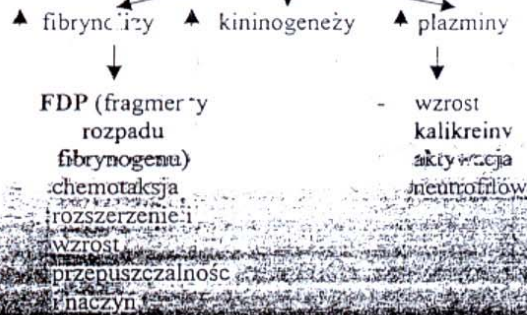
agonista aktywowanych rec. nocycetywnych
ból przewlekły

Wzrost poziomu kinin w:

- wstrząsie (anafil, tox)
- astmie oskrzelowej
- gościec stawowym
- zapaleniu trzustki

układ krzepnięcia i fibrylizy

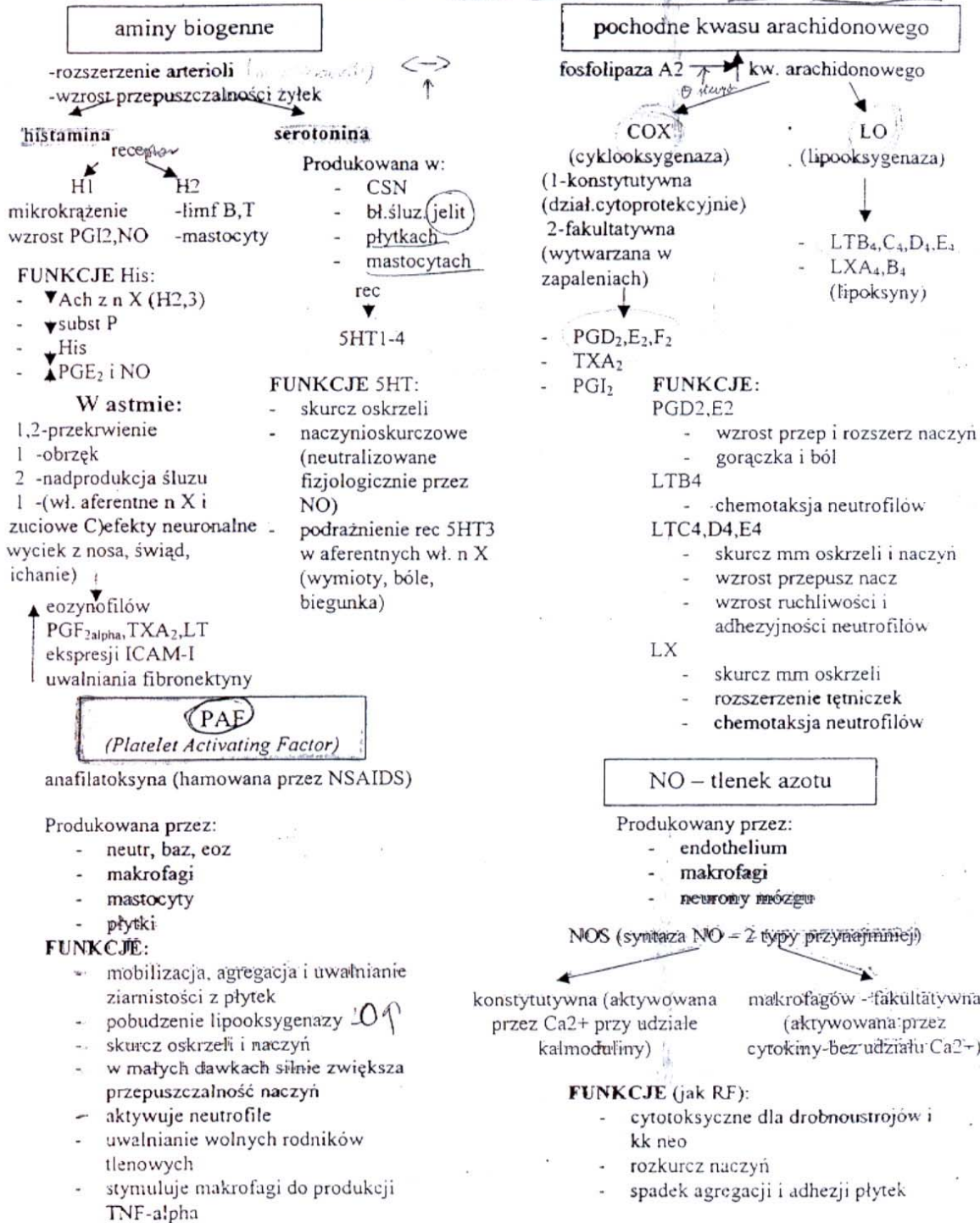
wzrost poziomu t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu) cz XII A-rez istotna rola



MEDIATORY ZAPALENIA 2

komórkowe

W postaci śródkomórkowych ziarnistości, które muszą zostać uwolnione (histamina) lub zsyntetyzowane (PG). Źródłem mediatorów komórkowych są płytki, **neutrofile**, **monocyty/makrofagi** i komórki tuczne.



MEDIATORY ZAPALENIA 3

komórkowe

cytokiny (monokiny regulacyjne)

wytwarzane w monocytach, makrofagach

prozapalne
IL1, TNF,
GM-CSF

przeciwzapalne
IL4, 6, 10,
TGF beta

IL-1

TNF alpha
(kachektyna)

IL-8

odpowiedź ostrej fazy

- gorączka
- sen
- aktyw neutr
- pobudzenie układu ACTH-kortykosteroidy

FUNKCJE

(kliniczne)TNF:

- gorączka
 - brak apetytu
 - spadek kurcz serca
 - zakrzepy
 - spadek motoryki pp
 - niewydolność nerek
 - zaburzenia funkcji tarczycy
- Laboratorium:**
- ujemny bilans azotowy

Efekty krążeniowe TNF w sepsie septycznym:

- obniżone RR
- spadek oporu obwodowego
- przyspieszenie AS
- obniżenie pH

Mechanizm działania:

- uruchamia (rec p55,p75)kaskadę kw. arachidonowego
- zwiększa poziom rodników hydroksylowych

wzrost poziomu wapnia wewnątrzkomórkowego

uszkodzenie łańcucha oddechowego i bł. komórkowej

RFT – wolne rodniki tlenowe

FUNKCJE:

- peroksydacja lipidów bk-utrata integralności
- inaktywacja antyproteaz (alpha1 antytrypsyna) – uszk.kk, erytrocytów

Mechanizmy ochrony:

1. dysmutazy nadadtlenkowe
2. katalazy
3. peroksydaza glutationu (GSSG)
4. inne (ceruloplazmina, Hb, Mb, transferyna, laktoferyna)

Antyoksydanty

hydrofilowe

- glutation
- askorbinian
- cysteina, kw.moczowy, kreatynina

hydrofobowe

- alpha-tokoferol
- beta-karoten

białka ostrej fazy

ich poziom w surowicy zmienia się w odpowiedzi na bodziec zapalny

pozytywne (rośnie)
pod wpływemIL-6

negatywne
(maleje poziom)

do 1000x

1.CRP – główne BOF

-łączy się z fosfocholimą w bk

bak lub uszkadza kk organizmu

-łączy się z chromatyną

-aktywuje klasyczną drogę C

-pobudza fagocytozę neutr i makr(produkty degradacji CRP)

2.SAA – składnik surowiczy amyloidu

o ok.50%

1.C3,C4

2.cerulo-

plazmina

kilukrotnie

1.antychymotryp-

syna

2.kwaśna

glikoproteina

3.inhibitor proteaz

4.haptoglobina

5.fibrynogen

neuropeptydy

peptydy produkowane przez kk nerw i uwalniane z zakończeń nerwowych

chemokiny

Funkcja chemotaktyczna

alpha

- neutrofile
- limfocyty

beta

- monocyty
- eozynofile
- bazofile
- limfocyty

SP (substancja P – prozapalna)

- pobudzenie limf T
- aktywacja prod cytokin w makr
- stymul monoc do prod IL1,6,TNF alpha

VIP (odwrotne do SP działanie)

- obniża aktywność NK
- zmniejsza produkcję IgM,G
- zmniejsza uwalnianie His z mastocytów

SS (somatostatyna)

- obniża poziom leukocytów
- zmniejsza uwalnianie His

endorfiny, enkefalin

- aktywują limf T
- pobudzają syntezę Ig
- aktywują NK

WAŻNIEJSZE FORMY HIPERLIPIDEMII

HIPERCHOLESTEROLEMIA

Jest to podwyższenie stężenia cholesterolu w osoczu powyżej wartości dla 95 percentyla w populacji ogólnej. Wynosi ona 5,2 mmol/l (200 mg%). Rozpoznanie wymaga oznaczenia poziomu cholesterolu w surowicy krwi żyłnej na czczo. Przy występowaniu choroby niedokrwiennej serca lub czynników ryzyka miażdżycy, za wartość graniczną przyjmuje się 4,5 mmol/l (195 mg%).

Hipercholesterolemia nagminna (pospolita)

-uwarunkowana genetycznie i środowiskowo.
-dziedziczenie wielogenowe.
-czynniki środowiskowe to:
przekarmienie, dieta bogata w cholesterol, otyłość, brak ruchu.
-stęż chol we krwi $5,2 - 7,8$ mmol/l (200 - 300 mg%)
-typ IIa lub, rzadko, IIb.
-szybko reaguje na ograniczenie podaży tłuszczów w diecie.
OBJAWY
-ze względu na masowość występowania jest ważnym czynnikiem ryzyka miażdżycy.

Hipercholesterolemia rodzinna

-dziedziczona jest jednogenowo, AD.
-mutacja genu kodującego receptor komórkowy dla LDL.
-w osoczu znaczne nagromadzenie LDL.
-typ IIa.
1. **Postać homozygotyczna** jest nasiloną. Stęż chol $> 18,1$ mmol/l (700 mg%)
Uogólnione odkład chol w tkankach:
• żółtaki w skórze podeszwowej strony stóp,
• żółtaki w ścięgnach,
• pierścień rogówkowy,
• szybko postępująca miażdżycza prowadzi do śmierci jeszcze w dzieciństwie.
2. **Postać heterozygotyczna** pojawia się po okresie dzieciństwa.
-chol $7,9 - 13,1$ mmol/l (300-500 mg%)
objawy miażdżycy około 50 roku życia.

Rodzinny niedobór apolipoproteiny B - 100

-dziedziczony jednogenowo, AD.
-wadliwa Apo B - 100 na LDL powoduje, że gorzej łączą się one z receptorem.
-podwyższenie stężenia LDL w osoczu.
-fenotypowo typ IIa.
OBJAWY
-wczesne występowanie ciężkiej miażdżycy naczyń wieńcowych.

HIPERTRÓJGLICERYDEMIA

Hipertrójglicerydemia nagminna (pospolita)

-dziedzicz wielogenowo
-uwarunek środowiskowy.
Czynniki środowiskowe to:
• nadmierne spożywanie bogatych w tłuszcze pokarmów,
• otyłość z insulinoopornością,
• mała aktywność ruchowa.
Występuje nadmierna synteza VLDL przez wątrobę.
-typ IV

Hipertrójglicerydemia rodzinna

-dziedziczona AD
Występuje tu:
• nadmier wytw VLDL,
• upośł metab VLDL.
-typ IV lub, czasami V, przy jednoczesnej hiperchylomikronemii.
OBJAWY:
• żółtaki na pow wyprost kończyn, brzuchu i pośladkach,
• hepatosplenomegalia, • ostre zapalenie trzustki (zaczopowanie przez CHM włośniczek trzustki)
• bóle brzucha i wzdęcia (nacieki TG w ścianie jelita)
We krwi hiperlipidemia.

Rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej

-dziedzicz jednogenowo.
-fenotypowo typ I.
OBJAWY
(już w okr noworodk):
• żółtaki,
• hepatosplenomegalia,
• rzuty ostrego zapalenia trzustki,
• martwica trzustki.
Osocze ma mleczne zabarwienie wskutek nagromadzenia CHM.
Konieczne jest ograniczenie spożywania tłuszczów przez całe życie!

Rodzinna mieszana hipertrójglicerydemia

• nadprodukcja Apo-B, wchodzącej w skład VLDL i LDL.
-typ V, IIa lub IIb.

Rodzinna złożona hiperlipidemia

• nadprodukcja Apo-B oraz VLDL i LDL.
-typ IIa, IIb oraz IV.

WAŻNIEJSZE FORMY HIPERLIPIDEMII 2

HIPERLIPIDEMIA MIESZANA.

Rodzinna złożona hiperlipidemia

-dziedziczona AD
-nadmiar chol, TG lub obu tych lipidów.
-typ IIa, IIb lub IV
OBJAWY
Zagrożenie zawałem serca.

Rodzinna hiperlipoproteinemia typu III (dysbetalipoproteinemia)

-upośledzenie metabolizmu remnantów CHM i IDL.
-uwarunk genetyczny występowanie nieprawidłowego Apo E upośledza łączenie z receptorami remnantów CHM oraz IDL. Prawdopodobnie współistnieje nadprodukcja VLDL.
Stężenie w osoczu:
• chol 7,8-12,9mmol/l (300-500mg%)
• TG 4,5-7,9mmol/l (400-700mg%).
OBJAWY:
• otyłość,
• cukrzyca,
• choroba niedokrwienna serca,
• chromanie przestankowe.

Rodzinna hipertrójglicerydemia

-dziedziczona AD
-nadprodukcja i upośledzenie metabolizmu VLDL.
-typ IV, rzadziej V.
Stężenie w osoczu:
• chol prawidłowe lub nieznacznie podwyższone,
• TG 2,3-11,3mmol/l (200-1000mg%).
OBJAWY:
• otyłość,
• nadciśnienie tętnicze,
• nie obserwuje się żółtaków.
W badaniu krwi hiperglikemia z hiperinsulinizmem oraz hiperurykemia.

HIPOLIPOPROTEINEMIE

PIERWOTNE

Hipo-beta-lipoproteinemia
choroba bardzo rzadka, obniżony poziom LDL

A-beta-lipoproteinemia

zaburzenia strukturalne lub brak nośników białka B-proteiny w transporcie trójglicerydów, brak LDL, VLDL oraz chylomikronów, niski poziom cholesterolu i brak trójglicerydów
objawy: objawy upośledzonego wchłaniania tłuszczów zaburzenia czucia obwodowego barwnikowe zwyrodnienia siatkówki niedorozwój umysłowy

Alfa lipoproteinemia - choroba Tangierska (rodzinny niedobór lipoproteidów o wysokiej gęstości)- HDL choroba bardzo rzadka, brak HDL, cholesterol w surowicy niski objawy: hepatosplenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych i migdałków, komórki piankowe obecne w szpiku

WTÓRNE

anemia
uszkodzenia wątroby
ZUW
niedobory żywnościowe

Handwritten notes:
rodzinna
pierwotna
wzrost cholesterolu (rodzinna hipercholesterolemia)
objawy: hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, hiperurycemia, hiperinsulinizm, hiperurycemia, hiperurycemia

HIPERLIPOPROTEINEMIE (klasyfikacja fenotypowa wg Fredricksona)

TYP I Hyperchylomikronemia

A/. Pierwotne

- bardzo rzadko-1%, AR, u dzieci i młodych ludzi
- spadek aktywności LPL lub brak apo C II - zaburzenie uwalniania TG z CHM
- akumulacja CHM, proporcjonalna do ilości

spożytego tłuszczu

objawy: napady gwałtownych bóli brzucha, kończyn, odkładanie się tłuszczu w skórze (xantoma, tłuszczaki na skórze), odkładanie się tłuszczu w siatkówce, hepatosplenomegalia (aktywacja układu siateczkowo-śródbłonkowego- aktywna fagocytoza CHM), zmętnienie osocza krwi- kk piankowane w układzie siateczkowo-śródbłonkowym

powikłania: wzrost chol i TG we krwi powoduje zatory, pancreatitis

B/. Wtórne

- cukrzyca insulinozależna
- niedoczynność tarczycy
- dysglobulinemie
- llszaj rumieniowaty trzewny
- alkoholizm
- infekcje bakteryjne
- doustne środki antykoncepcyjne

TYP III Hiper-lipo-proteinemia (choroba poszerzonego pasma beta) dys- beta -lipoproteinemia

A/. Pierwotne

- b. rzadko 1%, ujawnia się po 20 roku życia
- dziedziczny się autosomalnie
- zaburzony mechanizm przemiany VLDL-- LDL w wątrobie czyli zaburzony wychwyty cholesterolu
- w osoczu nieprawidłowa lipoproteina w pasmie B i pre-beta (w porównaniu do VLDL zawiera ona więcej chol, a mniej TG)
- wzrost chol i TG w osoczu(w stosunku 250:1) odkładanie lipidów na obwodzie

Objawy: xanthomata na skórze w obrębie podeszwy, grzbietowej powierzchni dłoni

- powikłania: cukrzyca, miażdżycy w obrębie tętnicy głównej, choroba wieńcowa

leczenie: ograniczenie kaloryczne, ograniczenie cholesterolu i ograniczenie nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie

B/.Wtórne

- kwasica ketonowa
- dysgammaglobulinemie
- niedoczynność tarczycy

TYP II Hyperlipoproteinemia (rodzinna hipercholesterolemia)

A/. Pierwotne

- dziedziczny się autosomalnie, 50%
- ujawnia się w wieku niemowlęcym
- wzrost chol i czasami TG
- brak lub zaburzenie rec dla LDL, powoduje to wzrost LDL (poziom chol 3x większy, TG w normie lub podwyższone)
- odkładanie się LDL w stawach, w miejscach ucisku oraz w naczyniach, wzrost LDL+VLDL w typie IIb

objawy: wykwyty żółtakowe (xanthomata) przed 10 rokiem życia, w obrębie dłoni, pośladków, xanthomata w obrębie ścięgien, obecność łuku żółtakowego w rogówce

powikłania: miażdżycy (szczególnie w obrębie tętnic wieńcowych, wczesna śmiertelność (zawał serca)

B/. Wtórne

- porfiria
- niedoczynność tarczycy
- dysgammaglobulinemie
- żółtaczki cholestazyjne
- dieta bogata w cholesterol

TYP IV Hiperlipoproteinemia (rodzinna z hiperprebetalipoproteinemią, indukowana węglowodanami)

A/. Pierwotne

- często-45%, częściej u mężczyzn niż u kobiet
- o predyspozycji rodzinnej
- przyczyna nie jest dokładnie poznana, zaburzony metabolizm VLDL w wątrobie, zaburzony rozkład VLDL na obwodzie
- wzrost VLDL w surowicy
- wzrost poziomu TG endogennych, chol w normie
- surowica ma wygląd mleczny
- nietolerancja glukozy

powikłania: miażdżycy

leczenie: ograniczenie węglowodanów i tłuszczów

B/. Wtórne

- kwasica ketonowa
- dysgammaglobulinemie
- niedoczynność tarczycy

TYP V Hiperlipoproteinemia rodzinna (hyper-prebeta-lipoproteinemia skojarzona z hyperchylomikronemią)

A/. Pierwotne

- rzadko 5%, mechanizm powstawania jest niejasny- wzrost VLDL, zaburzona degradacja VLDL na obwodzie, zaburzona również synteza i degradacja CHM

- wzrost LDL w surowicy i wzrost CHM w surowicy
- wzrost TG
- surowica ma wygląd mętny

Objawy: otyłość, bóle brzucha, kończyn (choroba niedokrwienna), xanthomata

powikłania: pancreatitis, uszkodzenie nerek, nietolerancja na glukozę, hiperinsulinizm z opornością na insulinę

leczenie: dieta, ograniczenia kaloryczne

B/. Wtórne

- kwasica ketonowa
- dysgammaglobulinemie

Klasyfikacja fenotypowa hiperlipidemii (FREDRICKSON):

- Typ I: ↑ chylomikrony
- Typ IIA: ↑ chol
- Typ IIB: ↑ chol & TG
- Typ III: ↑ remnanty
- Typ IV: ↑ VLDL
- Typ V: ↑ VLDL & chylomikrony

- ✓ klasyfikacja fenotypowa reprezentuje status metabolizmu lipoprotein w danym momencie czasu ale nie daje informacji na temat procesu rozwoju
- ✓ fenotypy mogą się zmieniać np. pacjent z typem IV który zachorował na cukrzycę może rozwinąć typ V i ponownie wrócić do poprzedniego typu jeśli cukrzyca jest dobrze wyrównana
- ✓ genotyp lipoprotein może być prezentowany jako różne fenotypy np. rodzinna mieszana hiperlipidemia

Pożądane poziomy lipidów:

- Cholesterol całkowity < 200 mg/dL (5,17 mmol/L)
- TG < 150 mg/dL (1,69 mmol/L)
- LDL chol < 130 mg/dL (3,36 mmol/L)
- HDL chol > 45 mg/dL (1,16 mmol/L)

$$\text{LDL chol} = \text{chol ca\k{ł}} - (\text{VLDL chol} + \text{HDL chol})$$

$$\text{VLDL chol} = \text{TG} / 5$$

$$\text{Chol. ca\k{ł}} - \text{HDL} = \text{LDL} + \text{VLDL} + \text{remnanty}$$

Kandydaci do badania skriningowego:

Historia choroby:

atherosclerosis, pancreatitis, diabetes, niewydolność nerek

Wywiad rodzinny:

Hiperlipidemia, atherosclerosis u mężczyzn < 55, u kobiet < 65

Badanie fizykalne:

xanthoma, xanthelasma, arcus cornea, lipemia retinalis, obesitas

Nabyte choroby metabolizmu lipidów:		
Hipercholesterolemia	Mieszana hiperlipidemia	Hipertrójglicerydemia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Zespół nerczycowy ○ Niedoczynność tarczycy ○ Dysgammaglobulinemia ○ Ostra przerywana porfiria ○ Choroby wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zespół nerczycowy ○ Niedoczynność tarczycy ○ Nadmiar glukokortykoidów/choroba Cushinga ○ Diuretyki ○ Rozregulowana cukrzyca 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cukrzyca ○ Uremia ○ Sepsa ○ Otyłość ○ Toczeń trzewny ○ Dysgammaglobulinemia ○ Choroby spichrzeniowe glikogeny typ I ○ Lipodystrofia ○ Leki: estrogeny, B-blokery, isotretinoin ○ alkohol

Nieleczona cukrzyca (oba typy):

- ✓ częsta hipertrójglicerydemia
- ✓ ↓ HDL
- ✓ towarzyszące małe gęste LDL
- ✓ wydaje się, że jest obniżona aktywność LPL tk.tłuszczowej czy mięśniowej co prowadzi do ↓ klirensu VLDL
- ✓ podniesiony poziom LDL nie koreluje całkowicie z wysokim poziomem TG i bywa większy niż oczekiwany. Może to być wynikiem hiperglikemii jak również poprzez „down-regulation” receptorów LDL z powodu braku insuliny

Uremia i dializa:

- ✓ ↑ VLDL z towarzyszącą hipertrójglicerydemią i ↓ HDL cholesterol
- ✓ stan powyższy istnieje pomimo rozpoczęcia i kontynuacji hemodializy i dializy otrzewnowej
- ✓ powyższe nieprawidłowości lipoprotein wynikają z defektu LPL mediowanego usuwania TG i/lub towarzyszącej nadprodukcji

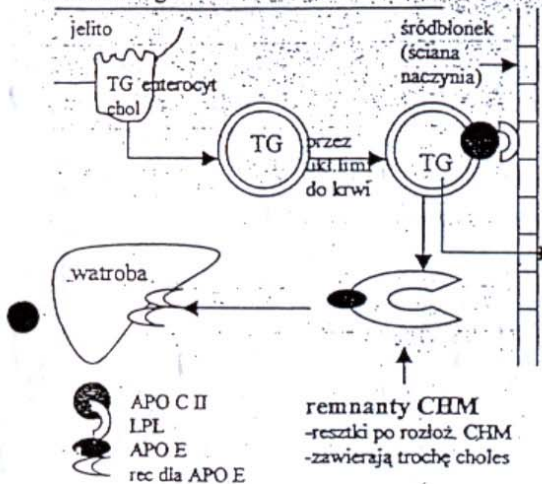
Alkohol i inne leki :

- ✓ najczęściej ↑ TG
- ✓ wynika to ze stymulacji syntezy kwasów tłuszczowych, i wydzielania VLDL, hamowania aktywności LPL
- ✓ diuretyki odnoszą Tg poziom ale jest to widoczne u pacjentów z podstawową chorobą hipertrójglicerydemią i może znacznie nasilać
- ✓ estrogeny mogą również znacznie podnosić poziom VLDL u pacjentów z genetyczną hipertrójglicerydemią
- ✓ hipertrójglicerydemia występuje u 25% pacjentów leczonych isotretinoin

LIPOPROTEINY

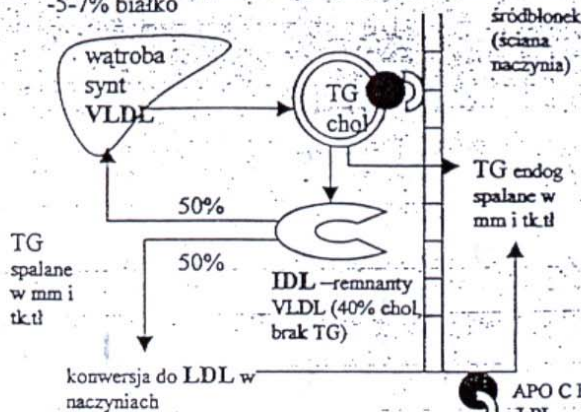
Chylomicrony (CM)

- największe lipoproteiny
- transport egzogenego materiału energetycznego (TG) z jelita cienkiego na obwód (tk tłuszcz - mm)
- SKŁAD
- 90% TG egzogenne
- 5% chol
- APO C II - głównie



VLDL

- endogeny materiał energetyczny (TG i chol dostarczani
- kk w stanach międzyposiłkowych)
- synteza w wątrobie (APO E, APO B) i ewentualnie w enterocytach (mają trochę endogennych TG i APO B-48)
- SKŁAD
- 50-70% TG endogenne
- 20% chol
- 5-7% białko



- wtórny wzrost VLDL gdy dużo CHM (konkurują o LPL)
- b. różnorodna populacja VLDL (innych lipop też), bo:
 - te co nie oddały TG
 - te co oddały częściowo
 - te co oddały całkowicie

LDL (zły cholesterol)

- źródło chol dla tkanek
- z IDL powstaje
- SKŁAD
- 50-70% chol
- 25% białko (APO E, APO B)

Łączenie LDL z komórką docelową

przez receptor (4/5)

rec dla APO B w:

- wątrobie
- nadnerczach
- mm gładkich
- śródbłonku i innych

ZALETY

Mechanizmy autoregulacyjne (po połączeniu z rec się włączają - chronią przed przeładowaniem cholesterolu!)

- hamowanie syntezy chol (obniżenie prod endog chol)
- zmniejszenie gęstości rec dla LDL na powierzchni kom (hamowanie dalszego wchłaniania chol z LDL)

Przy defekcie rec dla LDL

1. 1/5 LDL wchłania się dalej (pinocytoza)
2. brak autoregulacji:
 - nadprodukcja endogenna chol
 - przeładowanie tk cholesterolu

pinocytoza (1/5)

wchłanianie bez udziału rec - makrofagi (pochłaniają cholesterol i zamieniają się w tk piankowe - udział w rozwoju miażdżycy)

MIAŻDŻYCA NACZYŃ !!!

HDL (dobry cholesterol)

- odciąga chol z tk obwodowych i transp do wątroby
- ma działanie PRZECIWMIAŻDŻYCOWE!
- 3 rodzaje: HDL, HDL2, HDL3 (zależnie od stopnia estryfikacji cholesterolu - pod wpływem LCAT (acetylotransferaza lecytyno-cholesterolowa))
- SKŁAD
- 50% chol (estry)
- 50% APO A

DZIAŁANIE PRZECIWMIAŻDŻYCOWE HDL (kilka niepotwierdzonych mechanizmów):

1. HDL wylapuje chol z formujących się blaszek miażdżycowych
2. HDL transportuje chol do wątroby - dużo do żółci i wydalane (b. dobrze!) - niewiele do resyntezy VLDL

Wzrost poziomu HDL

- regularne ćwiczenia fizyczne
- umiarkowane picie alkoholu

Spadek HDL

- palenie
- cukrzyca