



POREMEĆAJ METABOLIZMA MASTI

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Interna klinika, KC Kragujevac



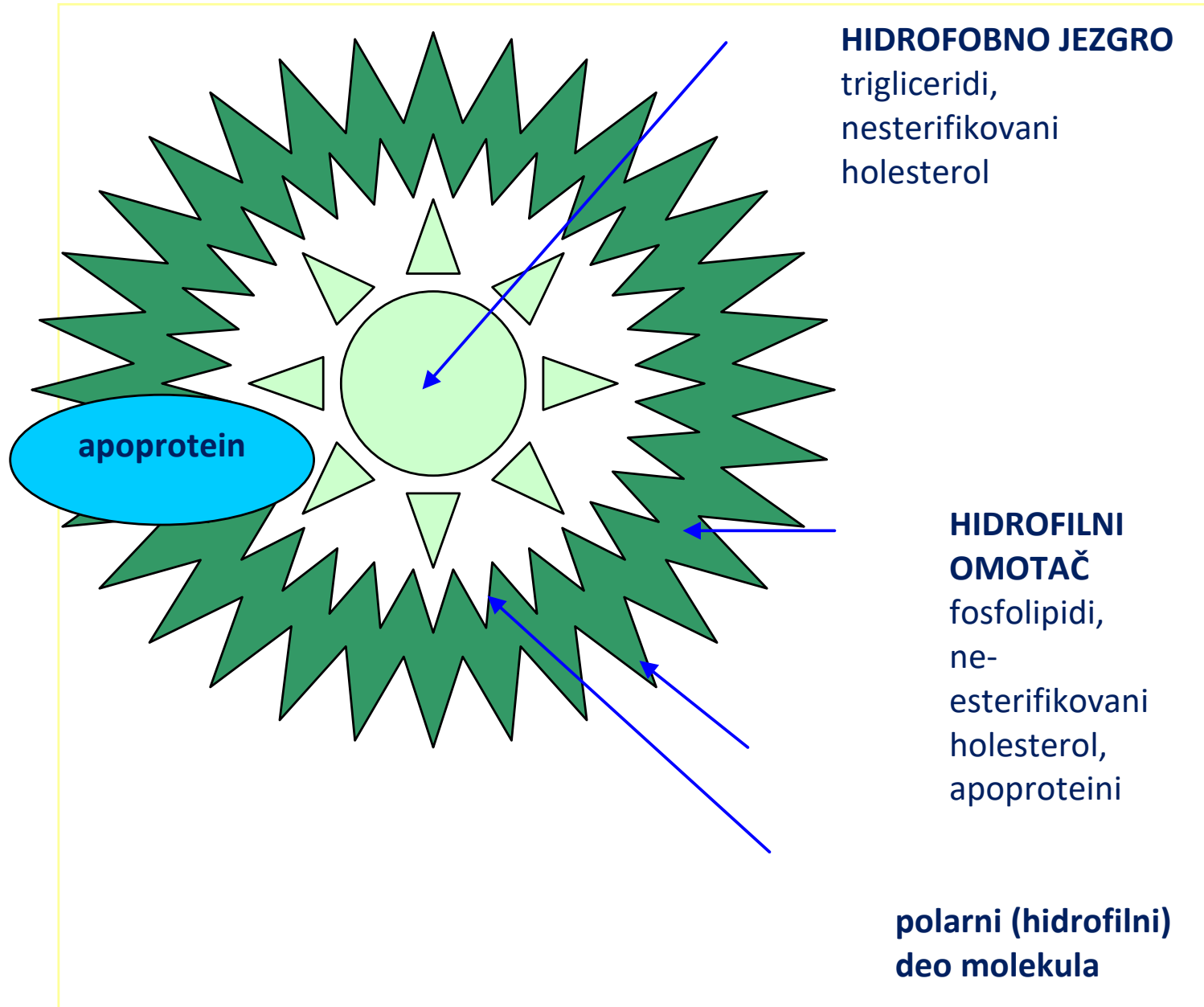
VRSTE MASTI U ORGANIZMU

- TRIGLICERIDI
- MASNE KISELINE
- STEROIDI
 - STEROIDNI HORMONI
 - HOLESTEROL
 - STEROIDNI VITAMINI
 - ŽUČNE KISELINE
- FOSFOLIPIDI
 - GLICEROFOSFATIDI
 - SFINGOMIJELIN
 - CEREBROZID



DIGESTIJA I APSORPCIJA MASTI

- PANKREASNA LIPAZA razlaže TAG do MK i monoglicerida
- STVARANJE EMULZIJE (žučne kiseline)
- APSORPCIJA u jejunumu
 - MK do 12C atoma idu u direktno u portne KS
 - MK sa > 12C se reesterifikuju u TAG
 - esterifikovani Hol se apsorbuje akt. Transportom
- SINTEZA I EMEJOCITOZA HILOMIKRONA





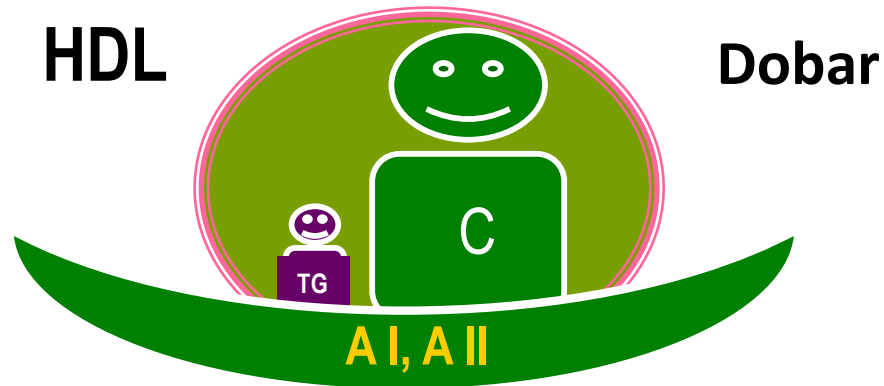
“The Good, Bad, Ugly and Deadly”

Dobar, loš, ružan i smrtonosan

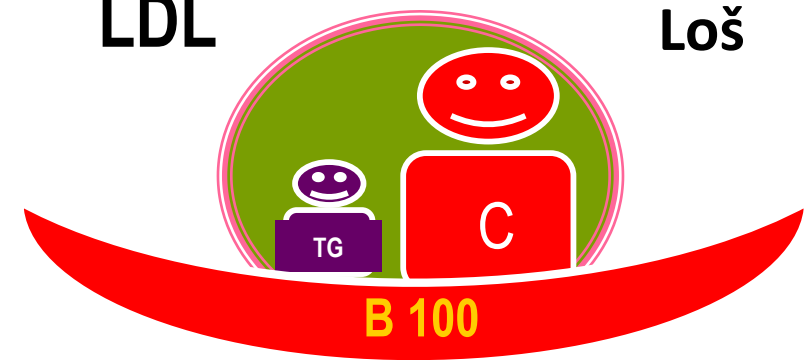


Dobar, loš, ružan i smrtonosan

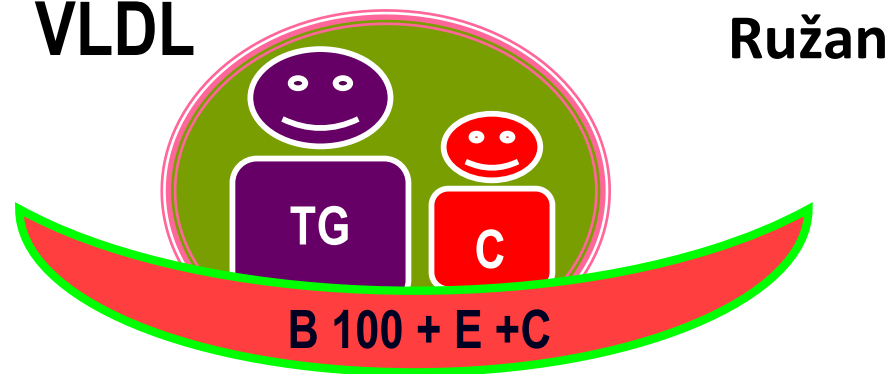
HDL



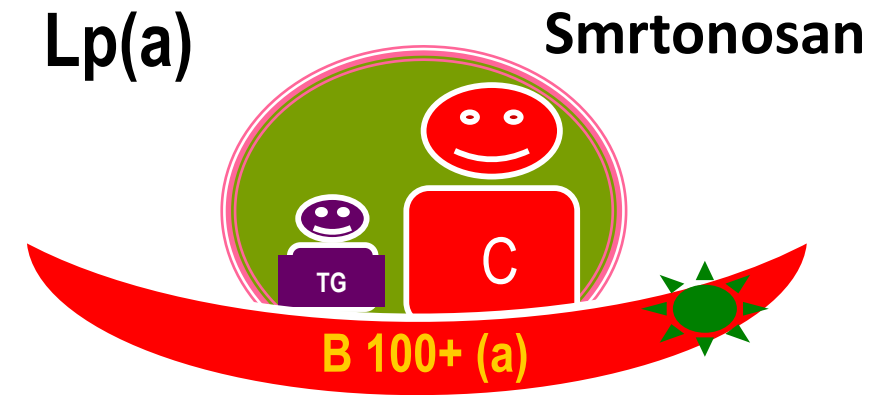
LDL

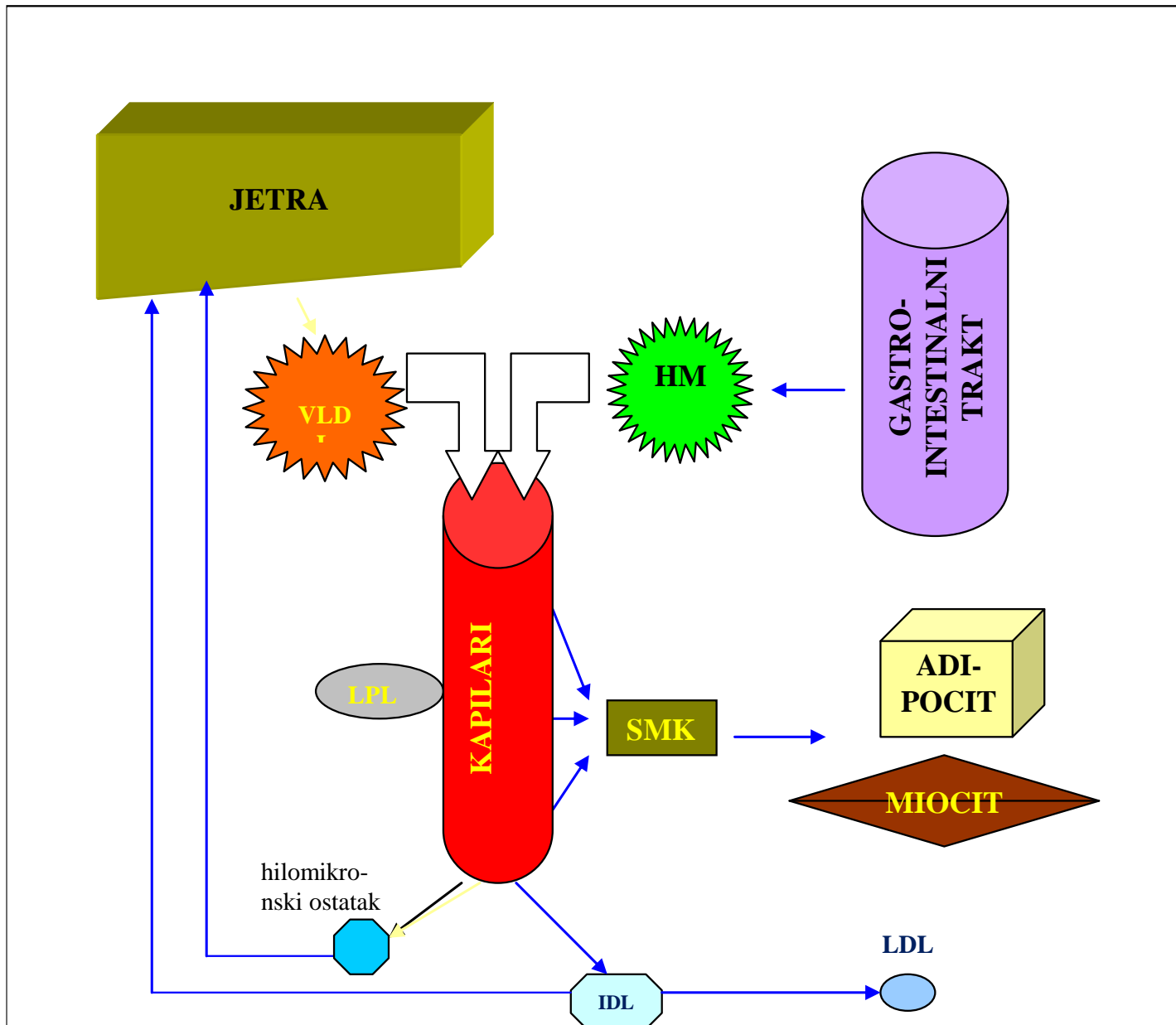


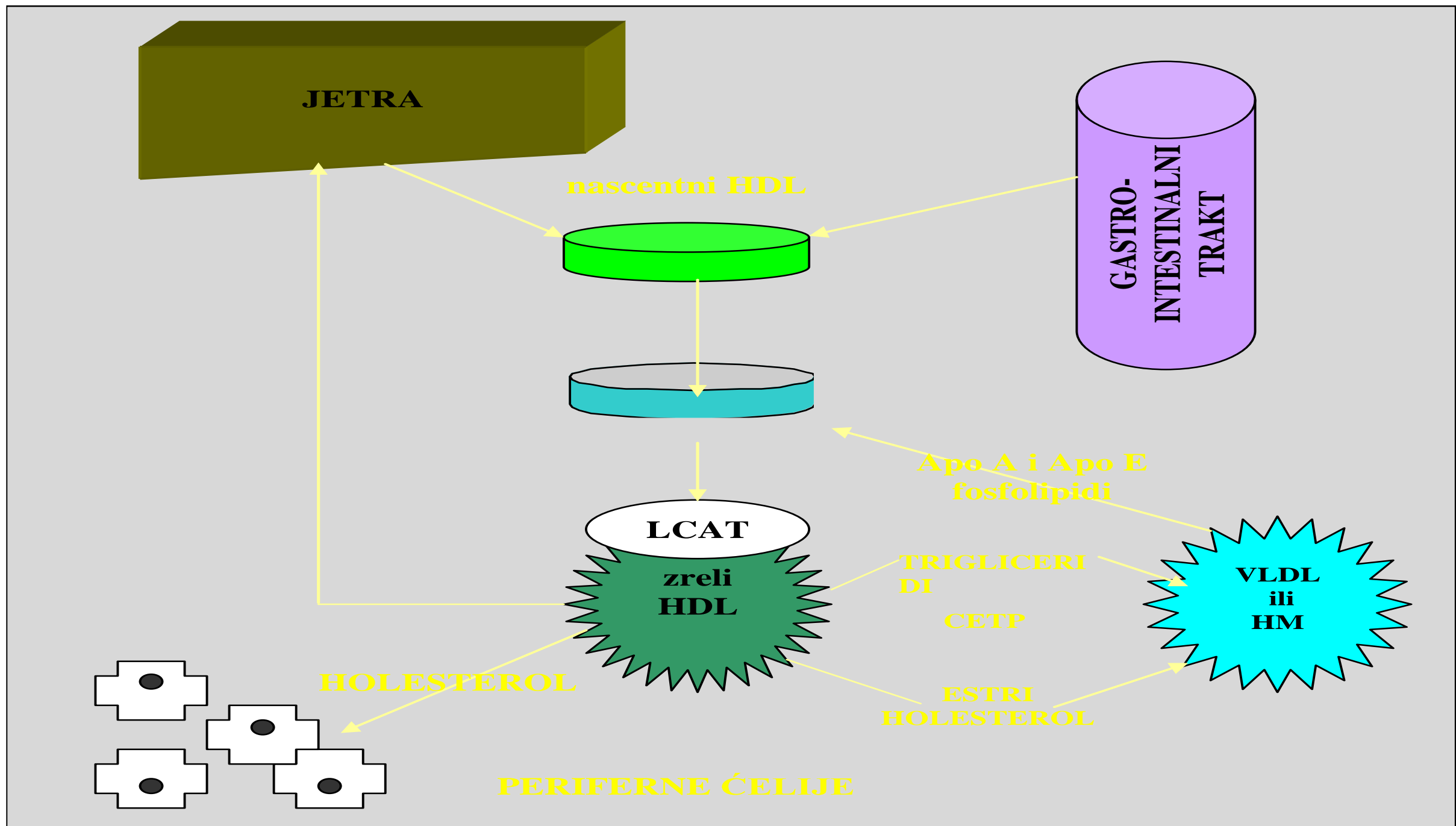
VLDL



Lp(a)









POREMEĆAJI METABOLIZMA MASTI

- POREMEĆAJI DIGESTIJE I APSORPCIJE MASTI
- POREMEĆAJI KONCENTRACIJE MASTI U KRVU
- LIPIDOZE



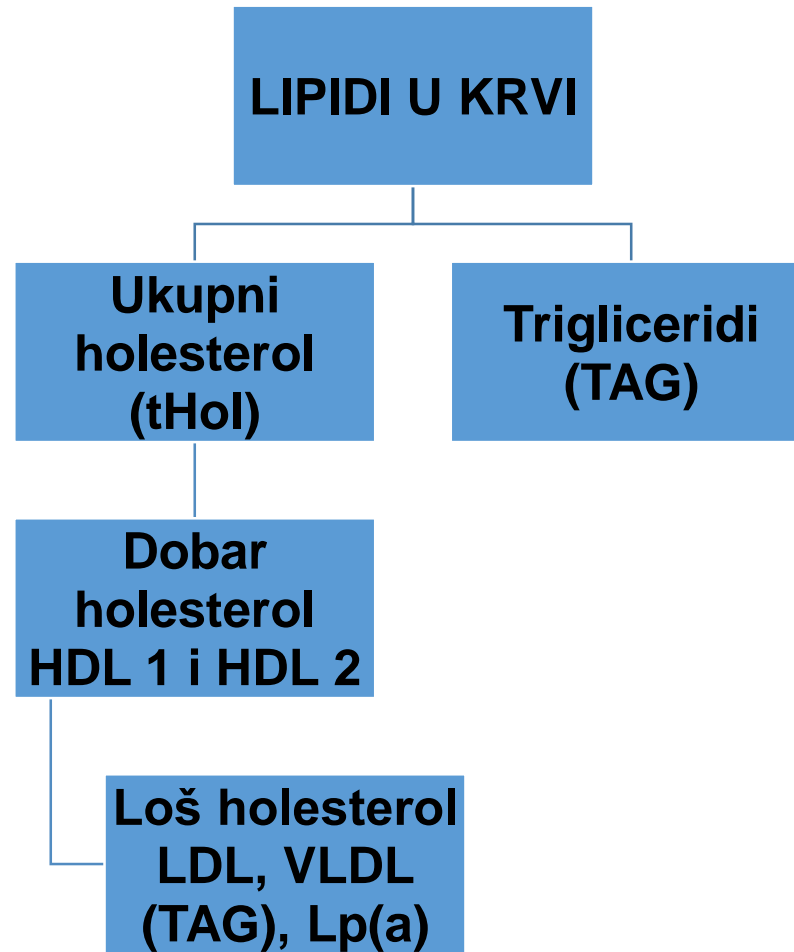
POREMEĆAJI DIGESTIJE I APSORPCIJE MASTI

- ETIOLOGIJA
 - nedostatak žučnih kiselina
 - nedostatak enzima lipaze
 - smanjena resorptivna površina
 - hipokorticism
 - opstrukcija limfnih sudova
 - PATOTOFIZIOLOŠKE POSLEDICE
- STEATOREJA - pojava masnih stolica



POREMEĆAJI KONCENTRACIJE MASTI U KRVU

Osnovne vrste lipida u plazmi



POREMEĆAJI KONCENTRACIJE MASTI U KRV



| tip | naziv | tHol | TAG | "frižidersk i test" | čestica |
|-----|--|---------|-----|------------------------|---------------|
| I | Nedostatak LPL | ↑ ili N | ↑↑ | "čep" | HM |
| II | Porodična hiperholesterolemija | ↑↑ | N | Bistar | LDL |
| | Porodična kombinovana hiperholesterolemija | ↑↑ | ↑ | Bistar ili zamućen | LDL + VLDL |
| III | Porodična disbetalipoproteinemija | ↑ | ↑ | Bistar ili zamućen | IDL |
| IV | Porodična hipertrigliceridemija | ↑ ili N | ↑↑ | Zamućen | VLDL |
| V | Mešovita hyperlipoproteinemija | ↑ | ↑↑ | "čep" + zamućen | HM + VLDL |

POREMEĆAJI KONCENTRACIJE MASTI U KRVU



- PRIMARNI
 - PRIMARNE HIPERHOLESTEROLEMIJE
 - PRIMARNE HIPERTRIGLICERIDEMIJE
 - PRIMARNE KOMBINOVANE HIPERLIPOPROTEINEMIJE
 - RETKI AUTOZOMNO RECESIVNI POREMEĆAJI LIPOPROTEINA
- SEKUNDARNI



PRIMARNE HIPERHOLESTEROLEMIJE

- PORODIČNA HIPERHOLESTEROLEMIJA
- PORODIČNI DEFEKT Apo B 100
- POLIGENSKA HIPERHOLESTEROLEMIJA
- PORODIČNA HIPERALFALIPOPROTEINEMIJA
- BOLESTI AKUMULACIJE HOLESTEROLSKIH ESTARA



PRIMARNE HIPERTRIGLICERIDEMIJE

- PORODIČNI DEFICIT LPL
- PORODIČNI DEFICIT Apo CII
- PORODIČNA HIPERTRIGLICERIDEMIJA
- PRISUSTVO INHIBITORA LPL
- PORODIČNI DEFICIT HEPATIČNE LIPAZE



PRIMARNE KOMBINOVANE HIPERLIPIDEMIJE

- PORODIČNA DISLIPOPROTEINEMIJA
- PORODIČNA MEŠANA HIPERLIPIDEMIJA

Aterogena dislipidemija



- **Laboratorijski nalaz:**
 - Snižen nivo HDL-a
 - Povišen nivo triglicerida
 - Mali gusti LDL (LDL-holesterol norm. Ili povišen)
- **Bolesti koje prati:**
 - tip 2 dijabetesa
 - metabolički sindrom

1 Austin MA et al. Circulation 1990;82:495-506.

2 Ninomiya JK et al. Circulation 2004;109:42-62.



RETKE RECESIVNE POREMEĆAJI LIPOPROTEINA

- ABETALIPOPROTEINEMIJA
- HIPOBETALIPOPROTEINEMIJA
- M. TANGIER
- PORODIČNI DEFICIT LCAT
- “BOLEST RIBLJIH OČIJU”
- MOŽDANO-TETIVNA KSANTOMATOZA
- SITOSTEROLEMIJA

SEKUNDARNI POREMEĆAJI KONCENTRACIJE LIPIDA U KRVI



| Povećana lipidna frakcija | Uzročni poremećaj |
|---------------------------|--|
| Holesterol | trudnoća, nefrotski sindrom, hepatocelularni karcinom, hiperkorticizam, hipotiroza,olestazna stanja, primena tiazidnih diuretika i glikokortikoida. |
| Holesterol i trigliceridi | hipotiroza, nefrotski sindrom, hiperkorticizam, trudnoća, diabetes mellitus, giht, alkoholizam, sistemski eritemski lupus, limfoproliferativne bolesti, primena tiazidnih diuretika i glikokortikoida. |
| Trigliceridi | sistemski eritemski lupus, hiperuikemija, lipodistrofija, nefrotski sindrom, limfoproliferativne bolesti uremija, akutni hepatitis, primena oralnih kontraceptivnih sredstava i beta-blokatora |
| LpX | bolesti jetre praćeneolestazom (usled mehaničke opstrukcije žučnih puteva i primarne bilijarne ciroze) |

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Lipidogram



Priprema pacijenta za pregled:

- period gladovanja najmanje 12-14h
- kod žena voditi računa o MC (niže vrednosti tHol u sredini MC)
- efekat uzimanja lekova (GK, estrogeni)
- prateće bolesti (prvih nedelja nakon AIM vrednosti su lažno snižene)



LIPIDOGRAM

U serumu se direktno određuju:

- Ukupni holesterol (tHol)
- HDL-holesterol (HDL)
- Trigliceridi (TAG)
- “frižiderski test”



LIPIDOGRAM

Izračunavaju se:

- LDL-holesterol (LDL)
- Aterogeni indeksi
- Non-HDL holesterol



LIPIDOGRAM

- LDL-holesterol (Friedewald-ova formula)

$$\text{LDL} = \text{tHol} - \text{HDL} - (\text{TAG}/2,2)$$

NAPOMENA:

ne izračunava se ukoliko su $\text{TAG} > 4,5 \text{ mmol/L}$



LIPIDOGRAM

Laboratorijske zamke

- Ukoliko se LDL izračunava po Friedewald-ovoj formuli kada su TAG > 4,5 mmol/L, dobijaju se lažno niske vrednosti
- Vrednosti TAG fluktuiraju iz dana u dan (kada su TAG > 5,6 mmol/L nivo zavisi od spoljnog unosa)
- U akutnom pankreatitisu visoki nivoi TAG mogu dati lažno niske nivoe Amilaze u serumu, te se treba oslanjati na nivo Lipaze u serumu i Amilaze u urinu



LIPIDOGRAM

Aterogeni indeksi:

- tHol/HDL - normalno $< 4,5$
- LDL/HDL - normalno $< 2,5$

non-HDL holesterol = tHol – HDL (ciljna vrednost kao za LDL-holesterrol + 0,8)



-
- **Primarni terapijski cilj** u lečenju hiperlipidemija je vrednost LDL-holesterola
 - **Sekundarni terapijski cilj** je lečenje „rezidualnog rizika“ (nivo nonHDL-holesterola, apoB, HDL-holesterola i triglicerida)



OPŠTA POPULACIJA

- tHol < 5,2 mmol/L
- HDL > 1,3 mmol/L
- LDL < 3,5 mmol/L
- TAG < 1,7 mmol/L
- tHol/HDL < 4,5

OSOBE SA IBS ili DM tip 2

- tHol < 4,1 mmol/L
- HDL > 1,3 mmol/L
- LDL < 2,6 mmol/L
- TAG < 1,7 mmol/L
- tHol/HDL < 4,5

Ciljne vrednosti non-HDL-C

3,8mM

3,4mM

2,6mM

2,2mM

Treatment goal for LDL-C

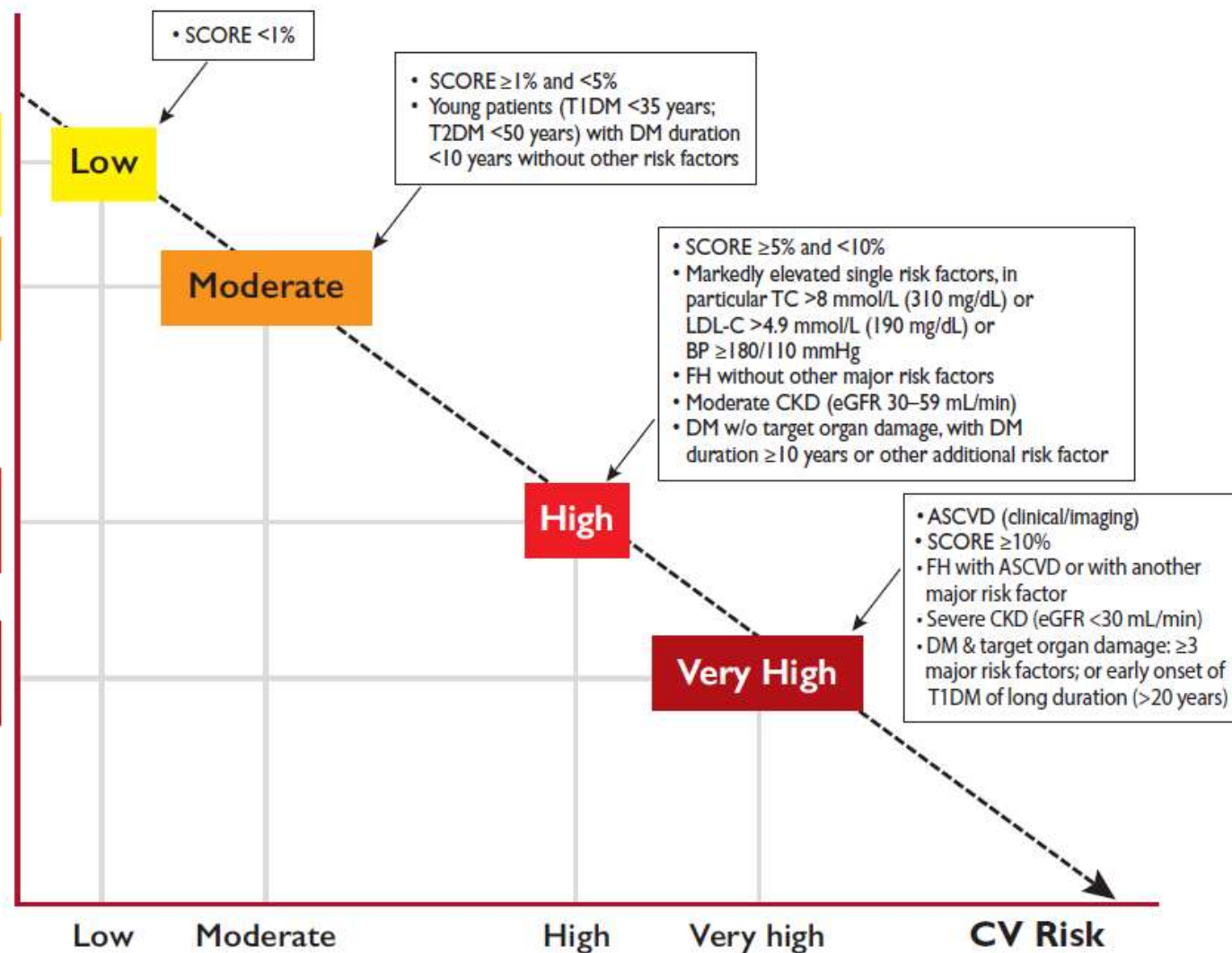
& ≥50%
reduction
from
baseline

3.0 mmol/L
(116 mg/dL)

2.6 mmol/L
(100 mg/dL)

1.8 mmol/L
(70 mg/dL)

1.4 mmol/L
(55 mg/dL)



BOLESTI AKUMULACIJE LIPIDA

- PRIMARNE (nasledne bolesi)
 - SFINGOLIPIDOZE
 - NESFINGOLIPIDNE LIPIDOZE
- SEKUNDARNE
 - STEATOZA JETRE
 - ATEROSKLEROZA
 - GOJAZNOST



STEATOZA JETRE

- Nakupljanje lipida (TAG, manje Hol) unutar hepatocita
- nesklad sinteze masti i izlaska masti iz jetre
 - povećana sinteza masti u hepatocitima
 - povećana mobilizacija masti iz adipocita
 - smanjena sinteza i/ili sekrecija VLDL
- Javlja se u: gojaznost, gladovanje, hiperlipoproteinemije, DM, trudnoća, primena GK, toksična oštećenja jetre (etanol)



ATEROSKLEROZA

- ARTERIOSKLEROZA je hronična, difuzna bolest arterijskih krvnih sudova koju karakteriše abnormalno zadebljanje i otvrdnuće njihovih zidova.
- ATEROMATOZA je lokalizovana akumulacija mekih depozita (masti i fibrina) u subendotelnom sloju arteriskog zida, zbog koga nastaje zadebljanje, a kasnije i otvrdnuće zida krvnog suda.



STADIJUMI PROCESA ATEROSKLEROZE

- ENDOTELNA DISFUNKCIJA
- MASNA MRLJA
- TRANZITORNA LEZIJA
- FIBROZNI ATEROGENI PLAK
- KOMPLIKOVANA ATEROGENA LEZIJA



ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Disfunkcija vaskularnog endotela predstavlja njegovu abnormalnu (paradoksalnu) sekretornu aktivnost na fiziološke stimuluse.



ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Endotelna disfunkcija je kruna triju sukcesivnih patofizioloških procesa:

- dejstvo faktora rizika za aterosklerozu
- mehanizmi inicijacije endotelne disfunkcije
- ispoljavanje posledica endotelne disfunkcije



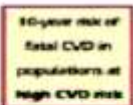
FAKTORI RIZIKA ZA ATEROGENEZU

- POTENCIJALNO MODIFIKABILNI
 - rezistencija na insulin/hiperinsulinemija
 - Hiperglikemija
 - dislipidemija
 - arterijska hipertenzija
 - hormonski status
 - konzumacija duvana
 - sedateran način života
 - oksidativni stres
 - hronična infekcija



FAKTORI RIZIKA ZA ATEROGENEZU

- NEMODIFIKABILNI
 - starenje
 - nasleđe
 - pol
 - rasa
 - tip ličnosti
 - psihosocijalni faktori

SCORE

- 10-god rizik (%)
od fatalnog
KV dogadjaja**

© 2003 ESC



MEHANIZMI INICIJACIJE ENDOTELNE DISFUNKCIJE

- odgovor endotela na povredu
- monoklonska hipoteza
- lipogenetska hipoteza
- trombogenetska hipoteza
- infiltracija lipida
- oksidacija LDL

FUNKCIJA ENDOTELA





VAZOAKTIVNE SUPSTANCE

VAZODILATATORI

- azot monoksiad (NO)
- hiperpolarizirajući faktor iz endotelijuma (EDHF)
- prostaciklin (PGI_2)
- bradikinin
- serotonin
- histamin
- supstanca P

VAZOKONSTRIKTRI

- endotelin
- angiotenzin II
- tromboksan A_2
- prostaglandin H_2
- acetilholin
- trombin
- nikotin
- arahidonska kiselina



RAST ĆELIJA

INHIBITORI

- azot monoksiad (NO)
- heparan sulfat
- prostaciklin (PGI_2)
- bradikinin
- transformišući faktor rasta β (TGF- β)

PROMOTORI

- angiotenzin II
- endotelin
- interleukin 1
- IGF-1
- faktor rasta iz trombocita (PDGF)
- bazični faktor rasta iz fibroblasta (bFGF)



INFLAMACIJA

ANTIGENI

- glavni histokompatibilni kompleks II (MHC-II)

ADHEZIONE MOLEKULE

- endotelijalni adhezioni molekul za leukocyte (ELAM)
- intracelularni adhezioni molekul (ICAM)
- vaskularni adhezioni molekul (VCAM)

ANTITROMBOTIČKA SVOJSTVA

- trombomodulin
- glikozaminoglikani slični heparinu
- tkivni aktivator plazminogena (t-PA)
- inhibicija agregacije, adhezije i aktivacije trombocita (NO, PGI₂)

PROTROMBOTIČKA SVOJSTVA

- inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PAI-1)
- angiotenzin II (preko svoje forme angiotenzin IV)

ENDOTELNA FUNKCIJA



sastoji se u održavanju vaskulature u stanju **STALNE**
DINAMIČKE DILATACIJE
pod bazalnim uslovima

- VAZODILATACIJA
- INHIBICIJA ĆELIJSKOG RASTA
- INHIBICIJA INFLAMACIJE
- ANTITROMBOTIČNI EFEKTI

- VAZOKONSTRIKCIJA
- POTENCIRANJE ĆELIJSKOG RASTA
- POTENCIRANJE INFLAMACIJE
- PROTROMBOTIČNI EFEKTI

U centru aterogenetskih procesa je

ENDOTELNA DISFUNKCIJA

koja označava neravnotežu između procesa:

vazodilatacije i vazokonstrikcije,

inhibicije i stimulacije ćelijskog rasta,

inflamacije i antiinflamacije i

antitrombotičnih i protrombotičnih efekata.

RAZVOJ
ATEROSKLEROZE



ATEROGENI FAKTORI RIZIKA

ENDOTELNA DISFUNKCIJA

MASNA MRLJA

TRANZITORNA LEZIJA

STABILAN FIBROZNI PLAK

NESTABILNI FIBROZNI PLAK

**KOMPLIKOVANI
ATEROGENI PLAK**



ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Endotelna disfunkcija predstavlja abnormalnu aktivnost endotelnih ćelija, odnosno aktivnost endotela koja nije u skladu sa aktuelnim potrebama organizma (tako da u situacijama kada bi trebalo da dovede do vazodilatacije, endotel paradoksalno dovodi do nastanka vazokonstrikcije).

MASNE MRLJE

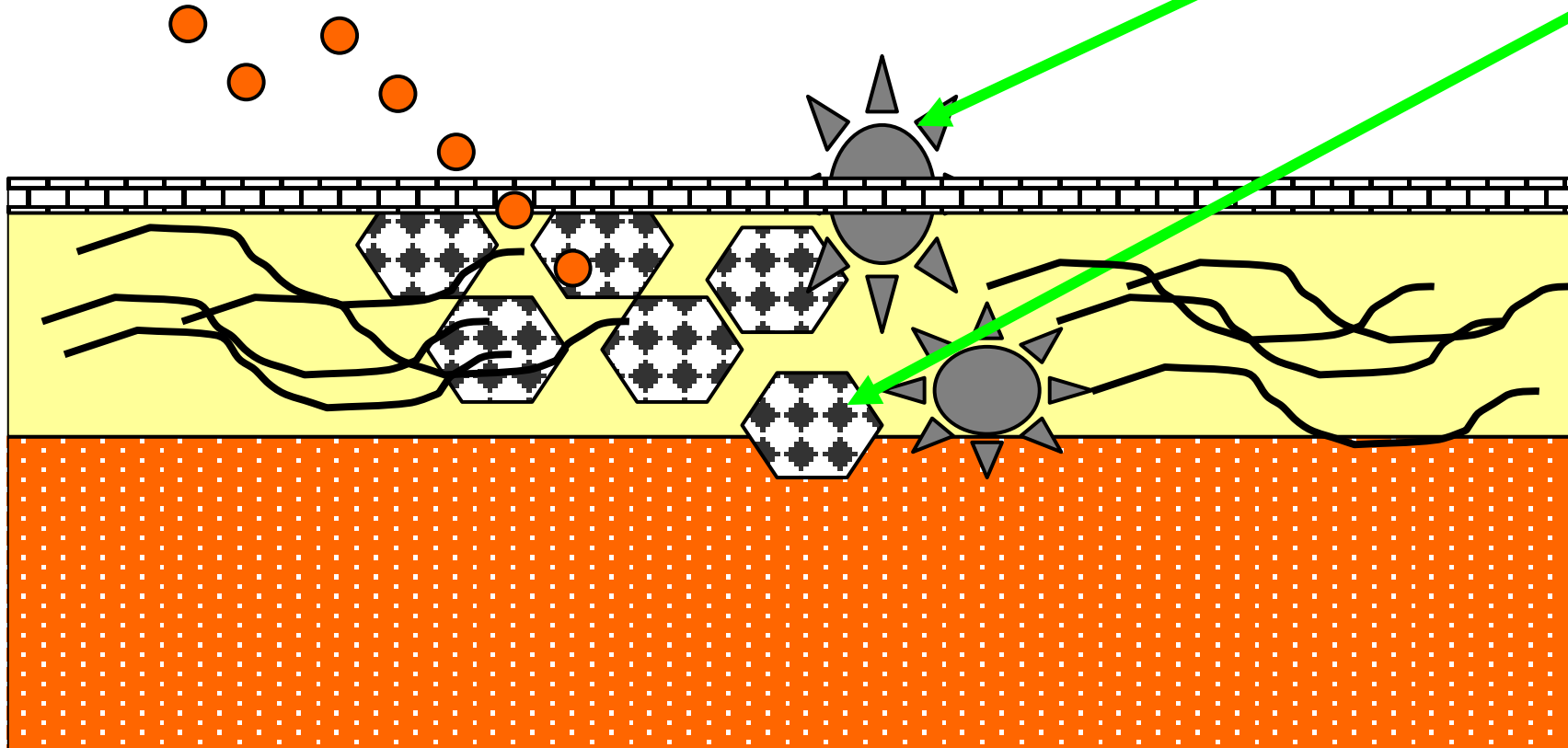


-
- Masne mrlje predstavljaju ravne, lipidima bogate lezije, koje su žuto prebojene i veličine do nekoliko milimetara.
 - Patohistološki se sastoje od lipida koji su smešteni isključivo intracelularno ("penaste" ćelije - makrofazi bogati lipidima), tako da nema ekstracelularno deponovanih masti.
 - Masne mrlje obično se javljaju i pre puberteta, reverzibilne su i ne dovode do hemodinamskih promena.

MASNA MRLJA

LDL

monocit/makrofagne ćelije
penušave ćelije



TRANZITORNE LEZIJE



- Tranzitorne lezije makroskopski liče na masne mrlje
- Patohistološki sastav pokazuje da pored "penastih" ćelija ima i ekstracelularnih depozita masti koje formiraju lipidno jezgro.
- Nastaju između 20 i 30 godine života
- Tranzitorne lezije su delimično reverzibilne i ne dovode do hemodinamskih promena.

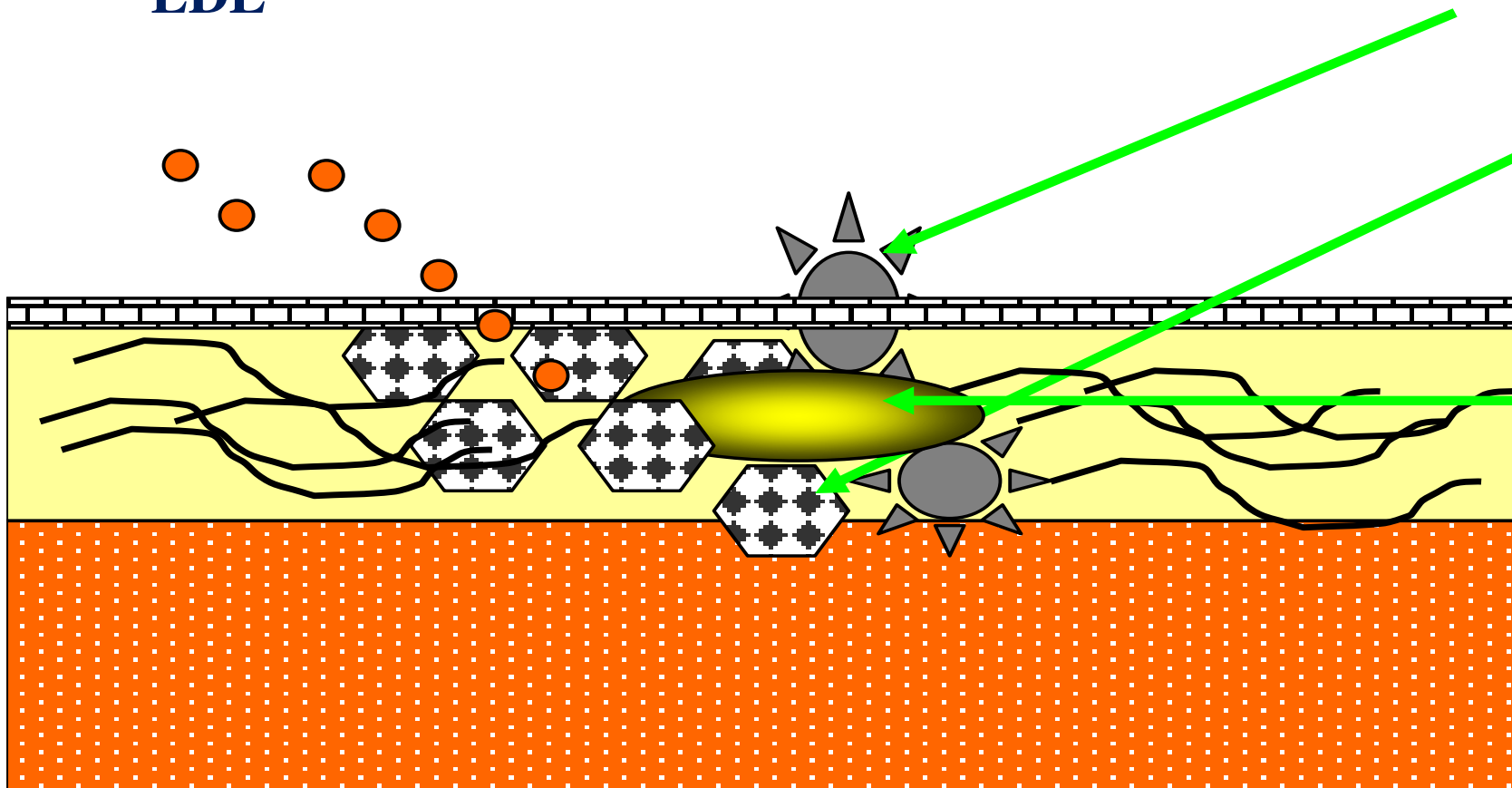
TRANZITORNE LEZIJE



LDL

monocit/makrofagne ćelije
penušave ćelije

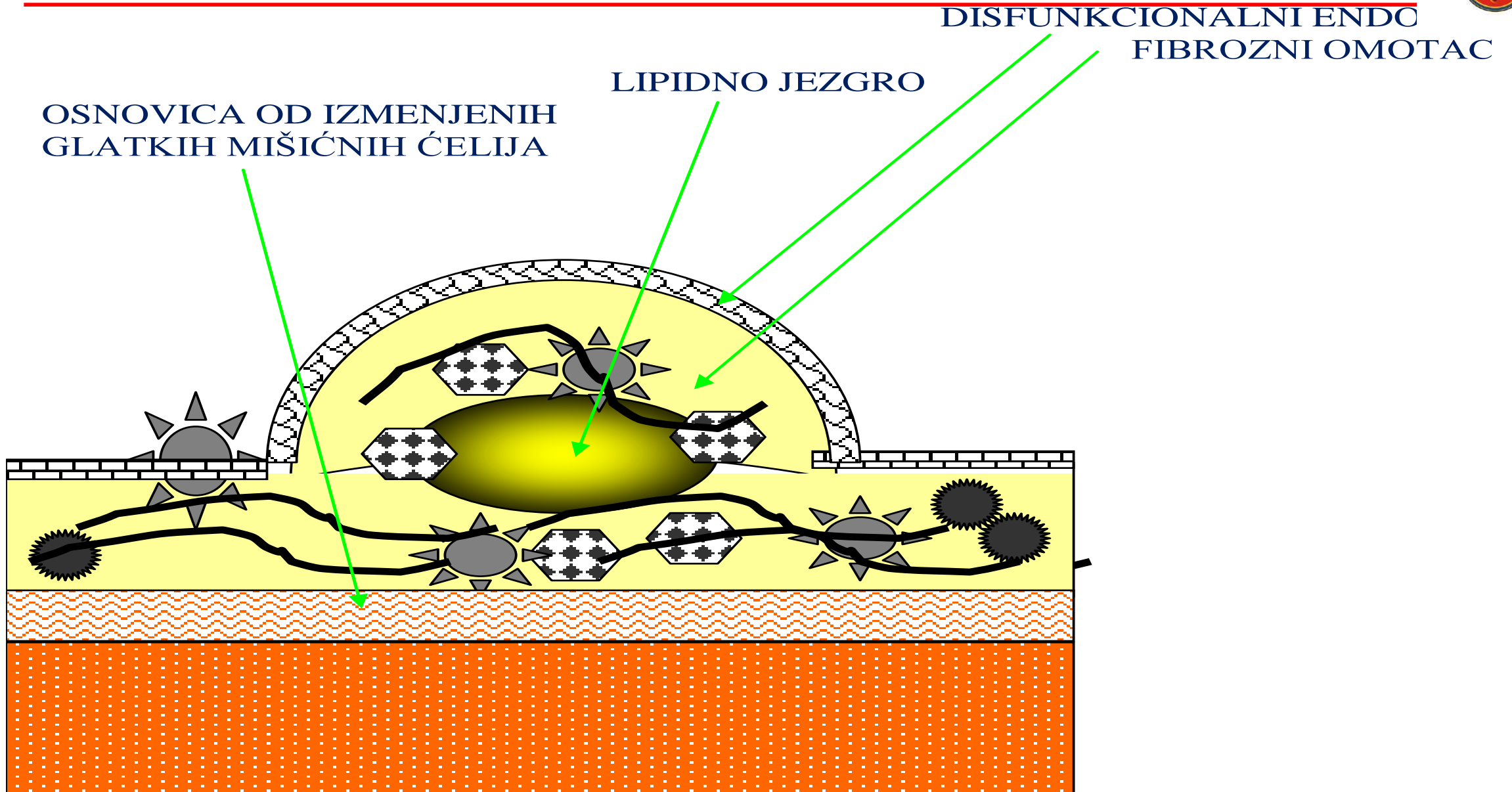
lipidno jezgro



FIBROZNI ATEROGENI PLAK

- Fibrozni aterogeni plakovi nastaju na terenu tranzitornih lezija, ali ih ima u mnogo manjoj meri nego masnih mrlja i tranzitornih lezija
- Oni prominiraju u lumen krvnog suda.
- Fibrozni plakovi se patohistološki sastoje od tri dela: centralnog lipidnog jezgra, fibroznog omotača i osnovice od glatkih mišićnih ćelija.
- Fibrozni plak može da dovede do kliničkih simptoma hronične ishemijske bolesti (npr. stabilna angina pectoris) jer je prisutno fiksno suženje koronarne arterije).

FIBROZNI ATEROGENI PLAK



STABILAN I NESTABILAN PLAK



Na osnovu verovatnoće da iz fibroznog plaka pređu u komplikovani aterogeni plak, fibrozni aterogeni plakovi dele se na:

- stabilne (retko prelaze) i
- nestabilne (često prelaze u komplikovani aterogeni plak).



Karakteristike nestabilnih plakova:

- veliko, ekscentrično postavljeno lipidno jezgro, pretežno sastavljeno od "mekih" lipida,
- tanak fibrozni sloj (manji sadržaj kolagena i glikozaminoglikana, a povećana infiltracija inflamatornim ćelijama),
- aktivna infiltracija plaka inflamatornim ćelijama (monocitno-makrofagnim ćelijama, T limfocitima i mastocitima) i
- povećana neovaskularizacija plaka.



KOMPLIKOVANI ATEROGENI PLAK

- Komplikovani aterogeni plak nastaje procesima nekroze unutar fibroznog plaka
- Posledice nekroze unutar plaka su:
 - krvarenja u plak,
 - kalcifikacije delova fibroznog plaka,
 - pojava fisura i rupture plaka, uz prateću trombozu zida krvnog suda i
 - pojava aneurizmi i rupture krvnog suda