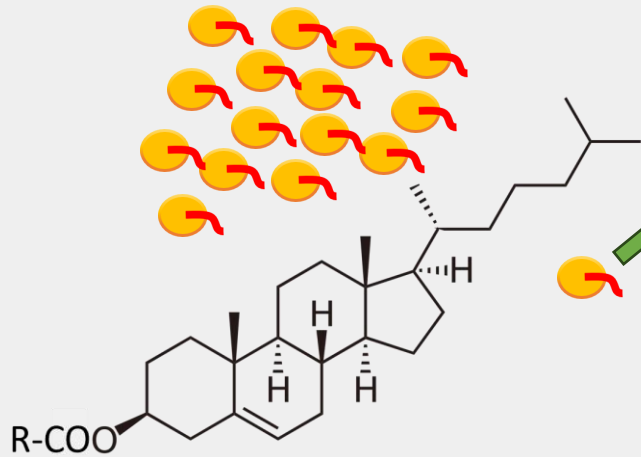
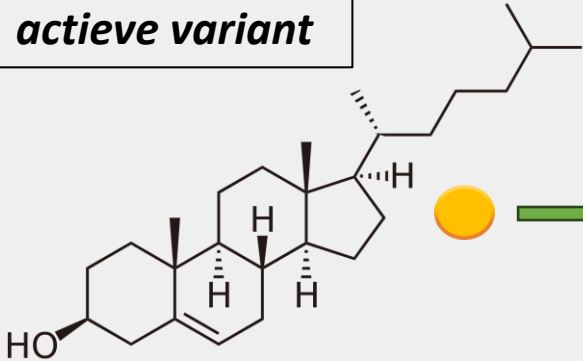


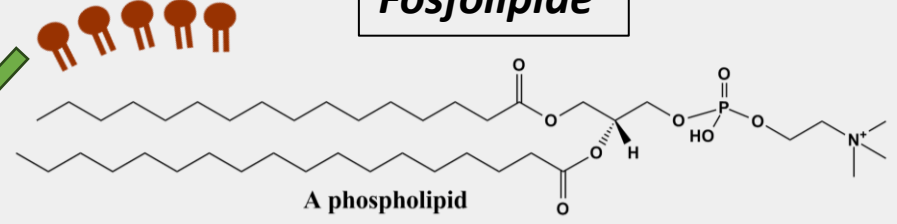
Lipoproteïne: de basis

Cholesterol:
actieve variant

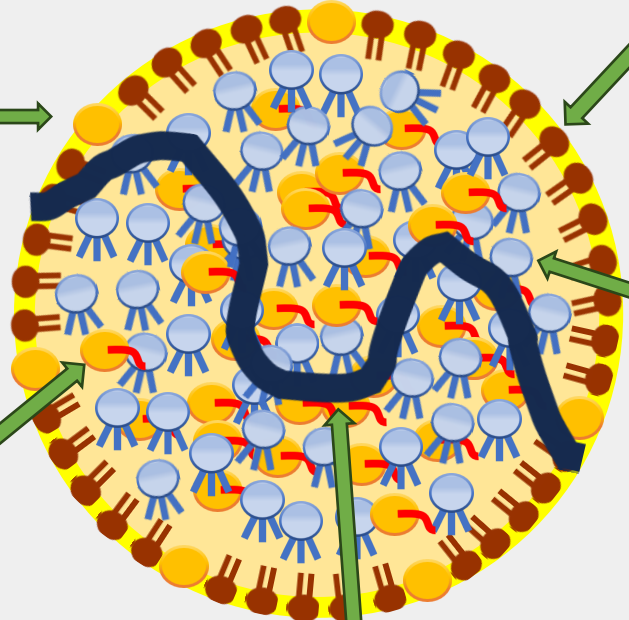
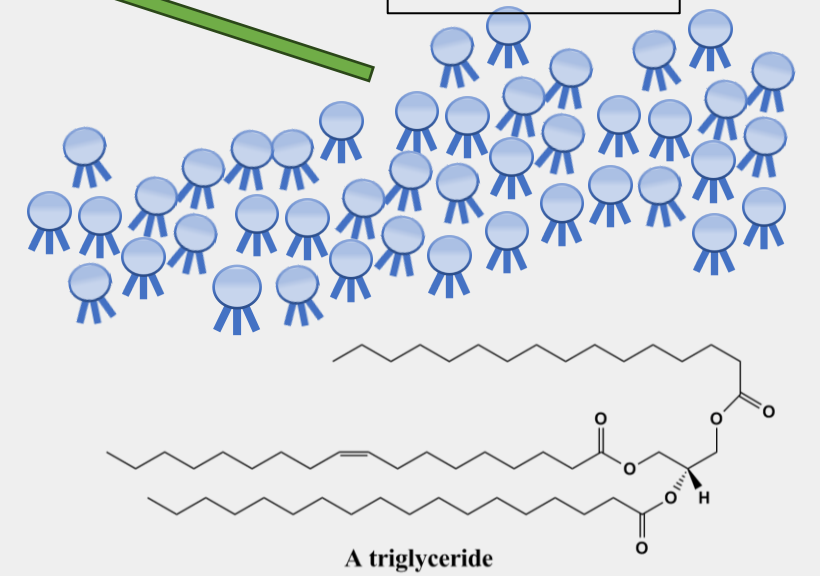


Cholesterol-ester:
Inactieve variant
– voor opslag

Fosfolipide



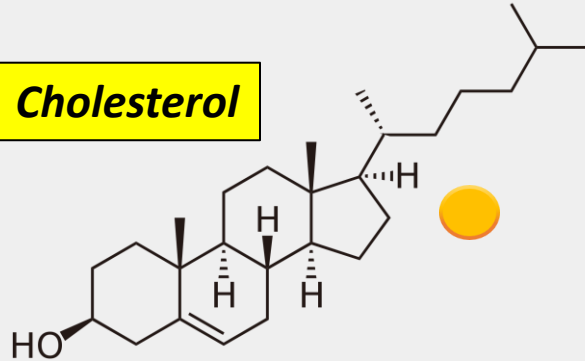
Triglyceride



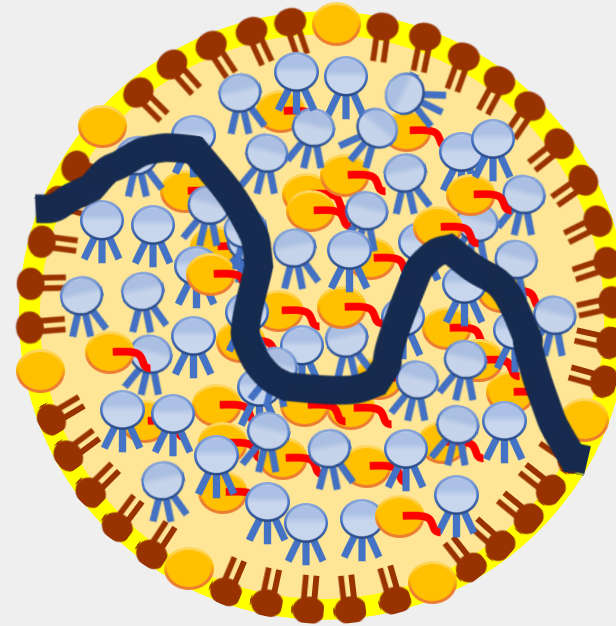
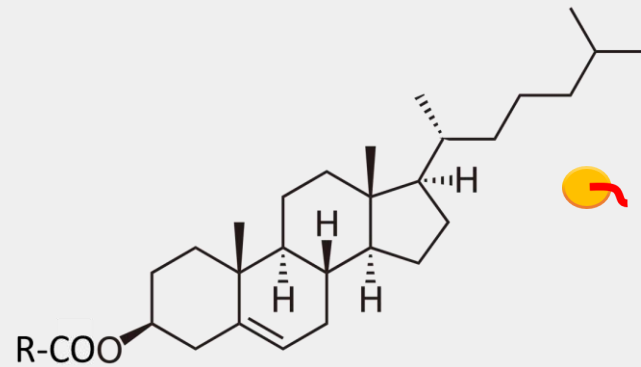
Apo-proteïne

Cholesterol: sales pitch!

Cholesterol



Cholesterol-ester



- Elke cel in het lichaam maakt alle cholesterol dat hij nodig heeft. Bij overmaat zal de cel dit uitstoten (=efflux) en dit wordt opgehaald voor recycling/afvoer.
- De hersenen synthetiseren al het cholesterol dat ze nodig hebben - ze krijgen geen cholesterol uit plasma-lipoproteïnen.
- Cholesterol levert bijdrage aan alle celmembranen en zenuwbanen

Zonder cholesterol: geen leven mogelijk!

Het lipoproteïne dossier: volgende stap...

LDL

VLDL

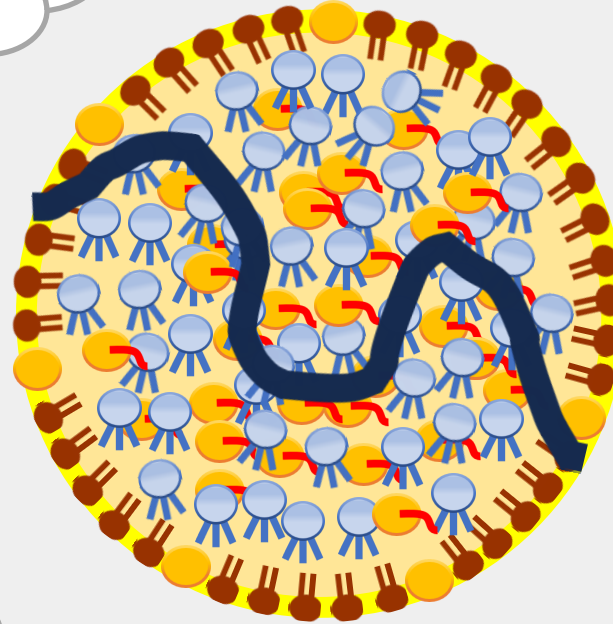
IDL

Micelle

Chylomicron

LP(a)





HDL



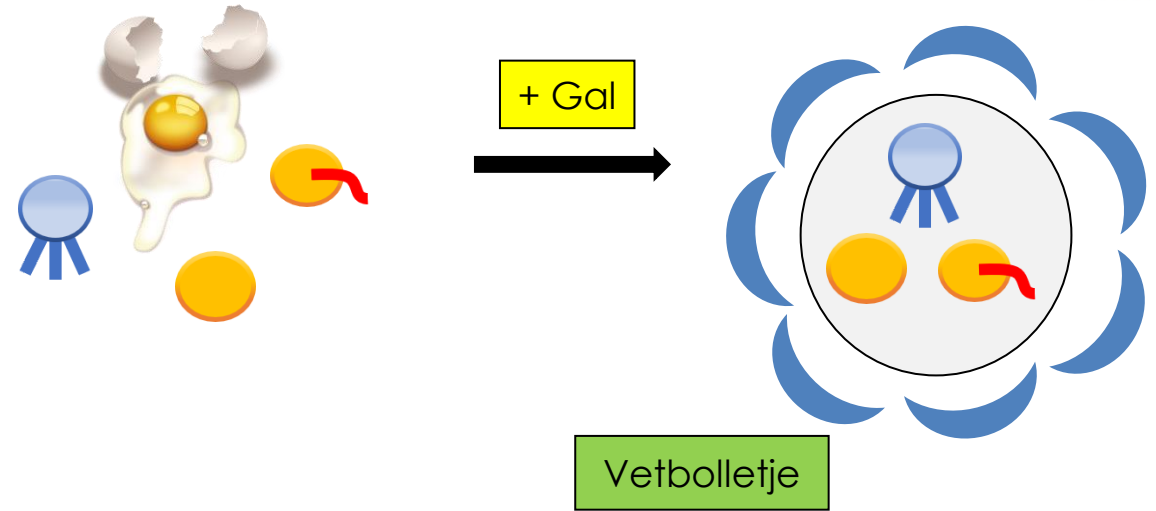
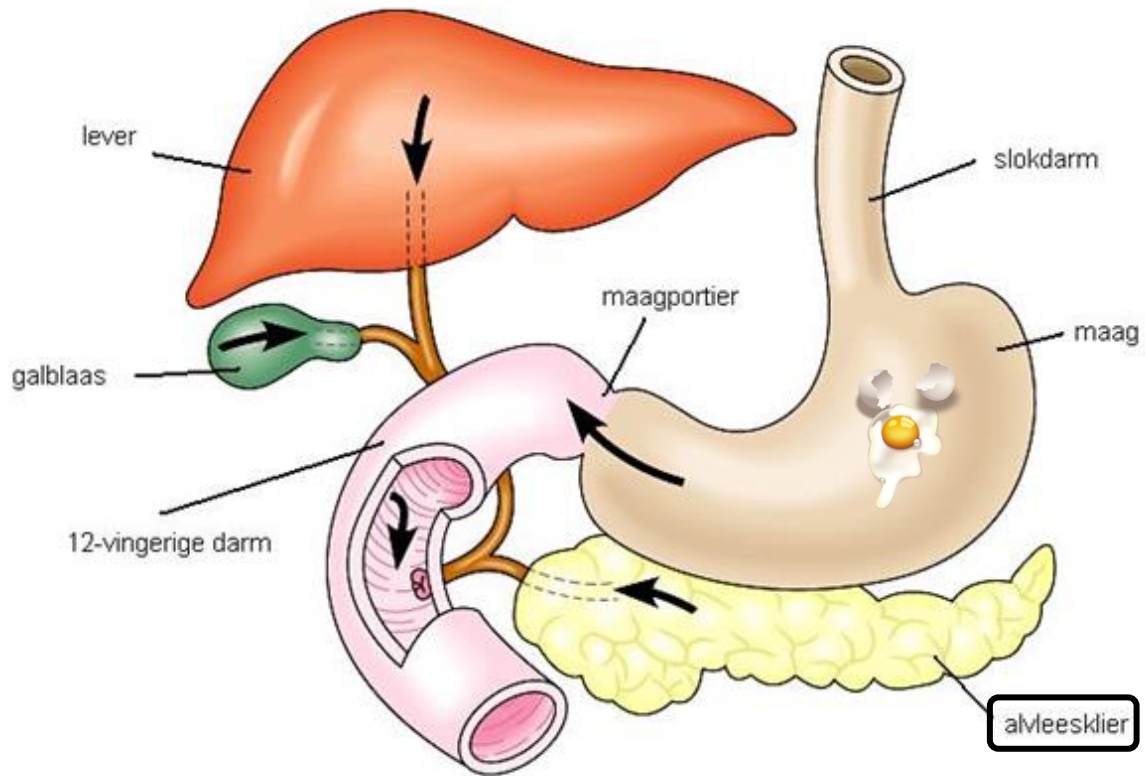


Exogeen

In voedsel zit vet in de vorm van:

- Triglyceriden 
- Cholesterol 
- Cholesterol-esters 
- Fosfolipiden 

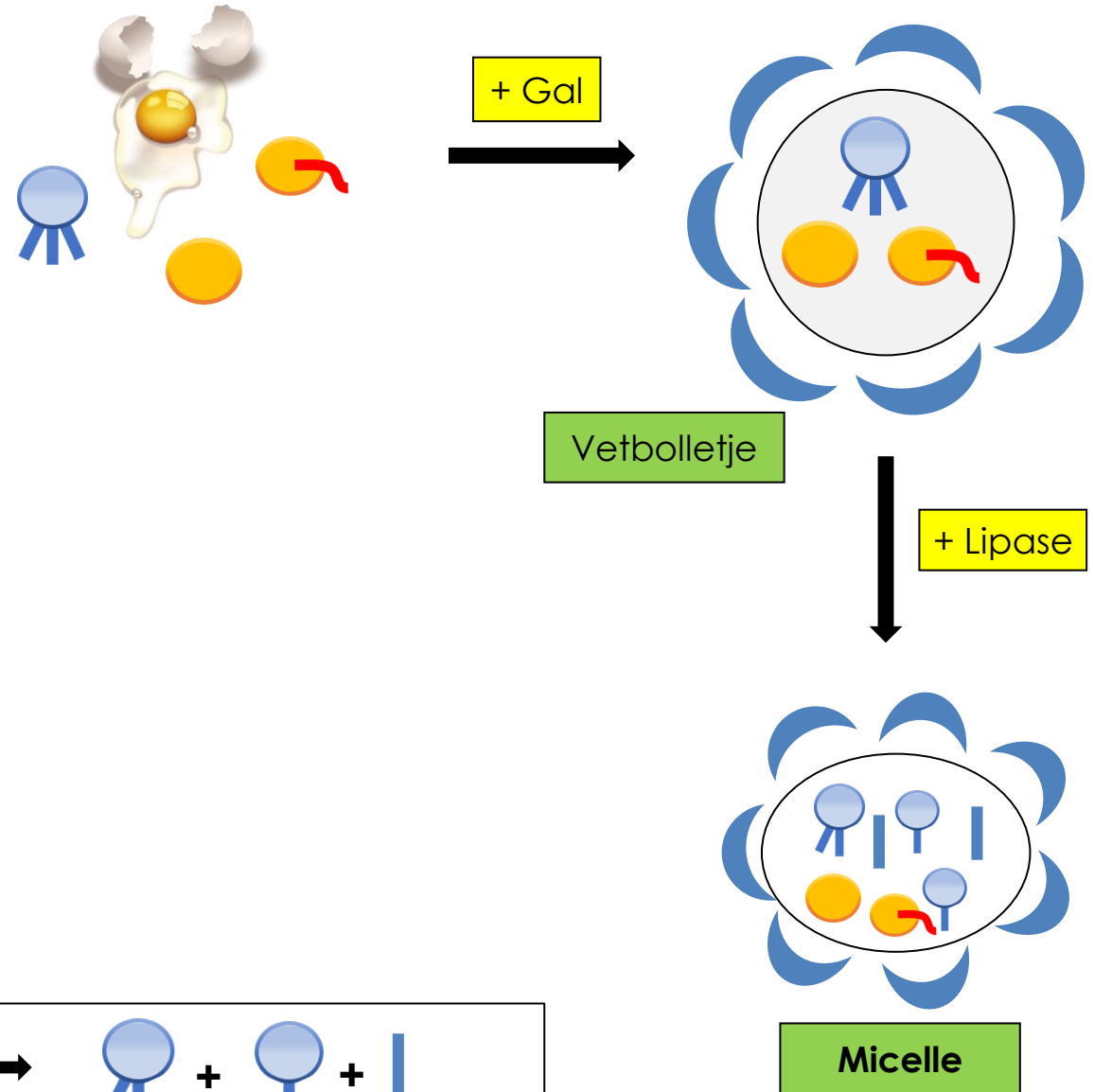
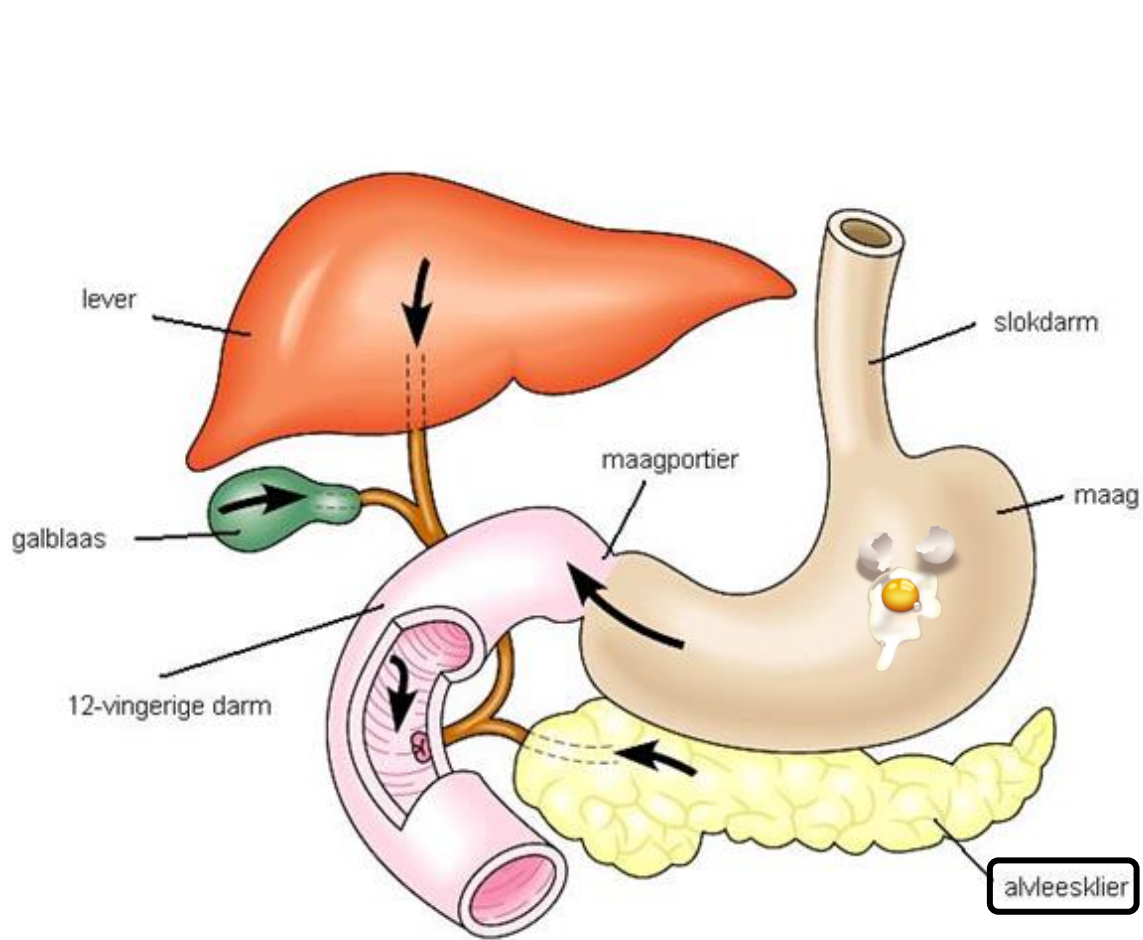
Exogeen



Galblaas => secretie gal in darm:

- **Emulsificatie** van exogene vetbolletje

Exogeen



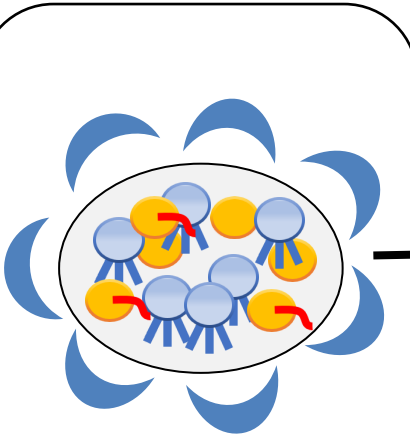
Alveesklier => secretie lipase:

- Breekt TG af tot DG, MG en VVZ



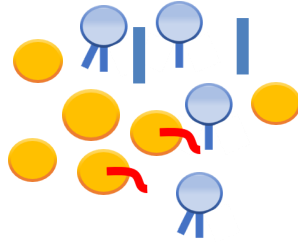
Exogeen

Darm



Micelle

Darmcel



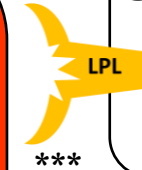
Chylomicron

Lymf. Syst.

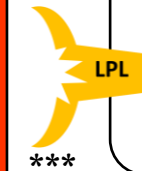
Bloed

Doelorgaan

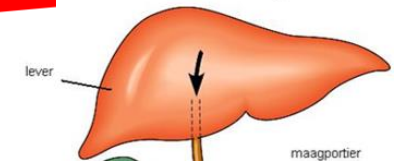
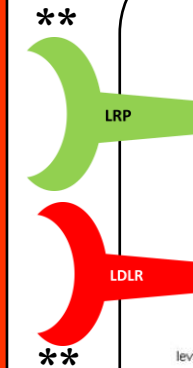
Spiercel : hart, skelet...



Vetcel



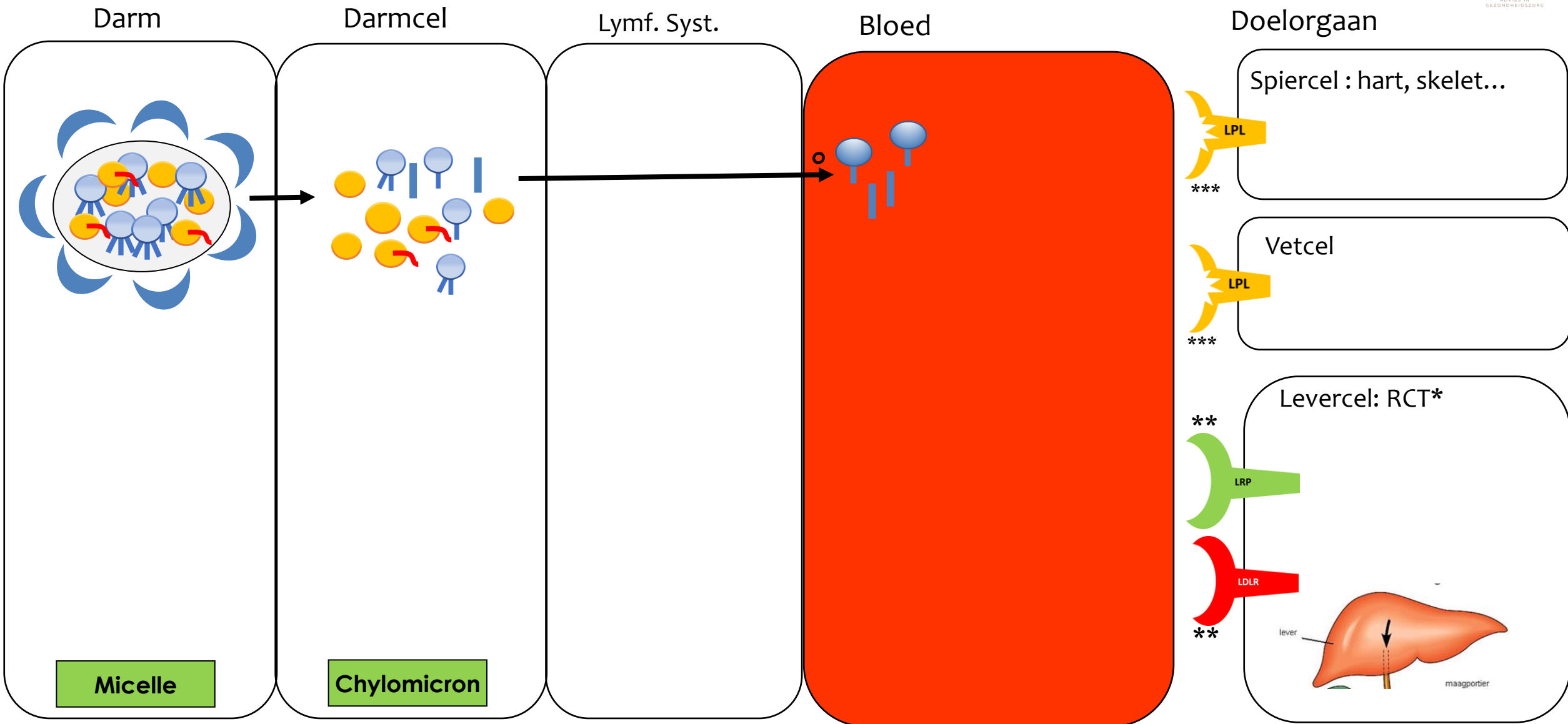
Levercel: RCT*



lever

maagportier

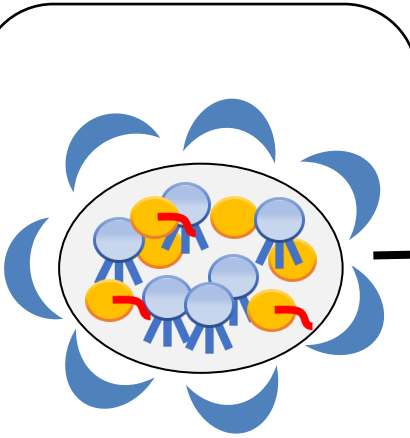
Exogeen



° VVZ = Korte keten verzuren < 10-12 C-atomen a portale circulatie via binding aan albumine

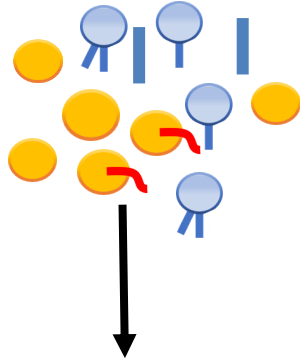
Exogeen

Darm

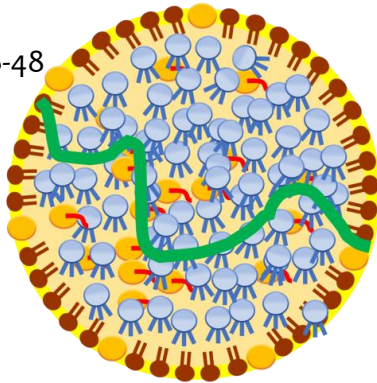


Micelle

Darmcel



B-48



Chylomicron

Lymf. Syst.

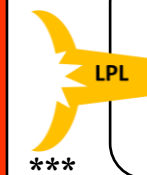
Bloed

Doelorgaan

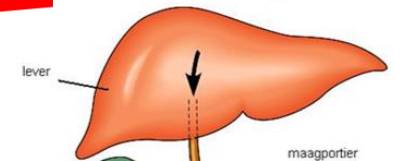
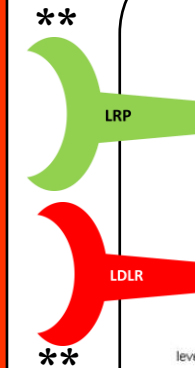
Spiercel : hart, skelet...



Vetcel



Levercel: RCT*

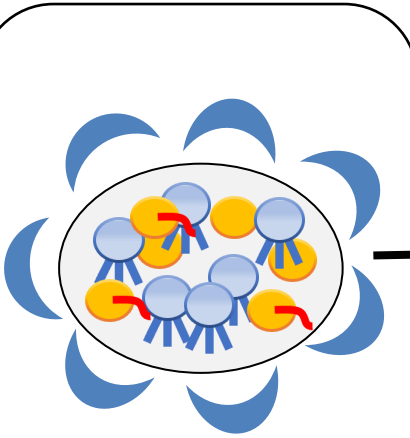


lever

maagportier

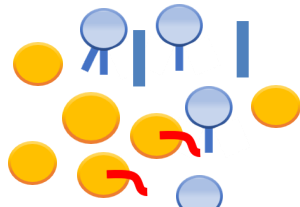
Exogeen

Darm

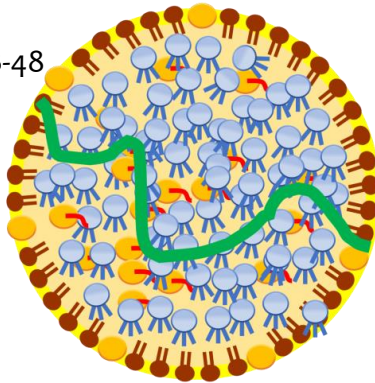


Micelle

Darmcel

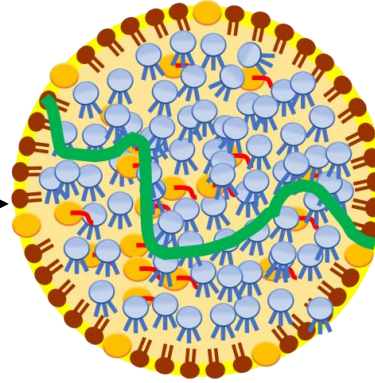


B-48

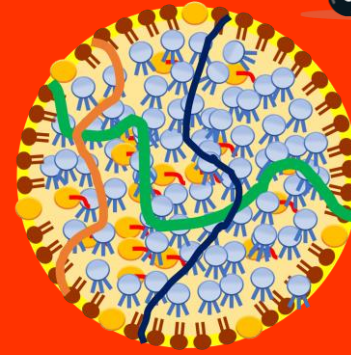


Chylomicron

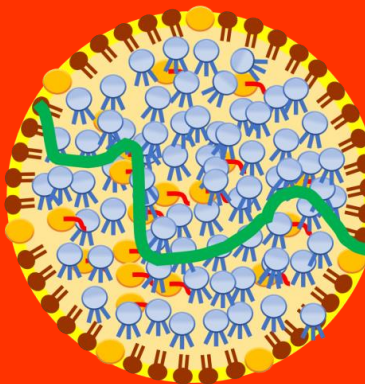
Lymf. Syst.



Bloed

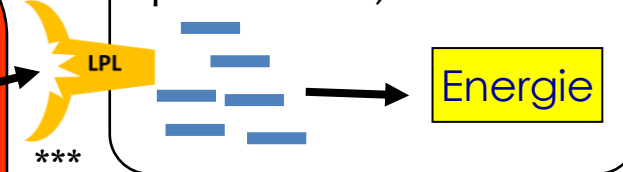


HDL doneert eiwitten E** en C-II (activeert LPL***)

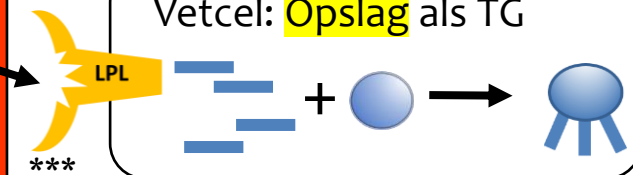


Doelorgaan

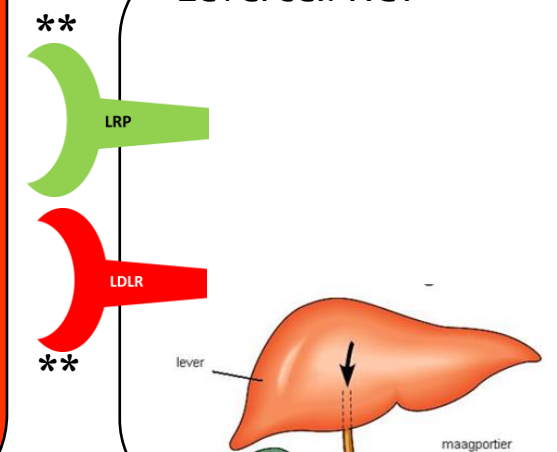
Spiercel : hart, skelet...



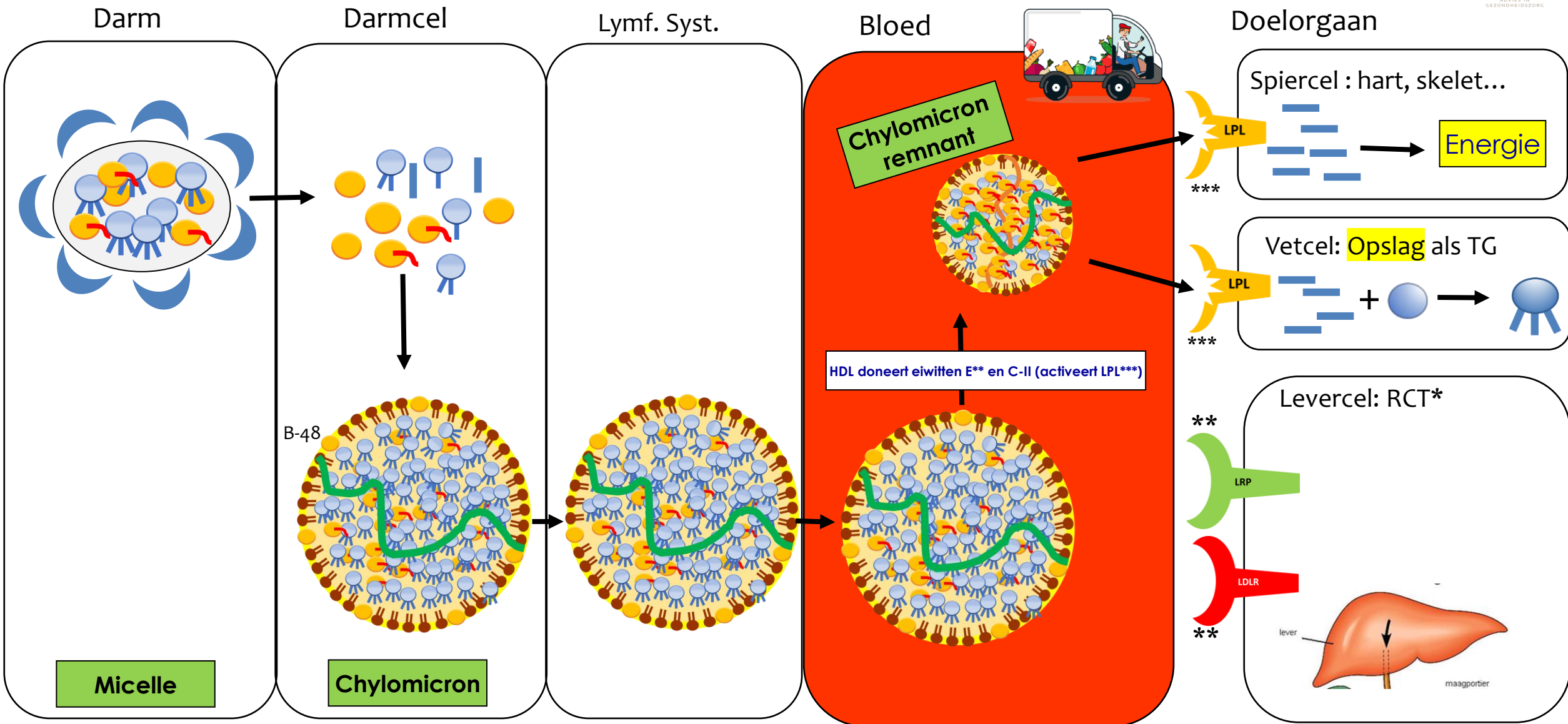
Vetcel: Opslag als TG



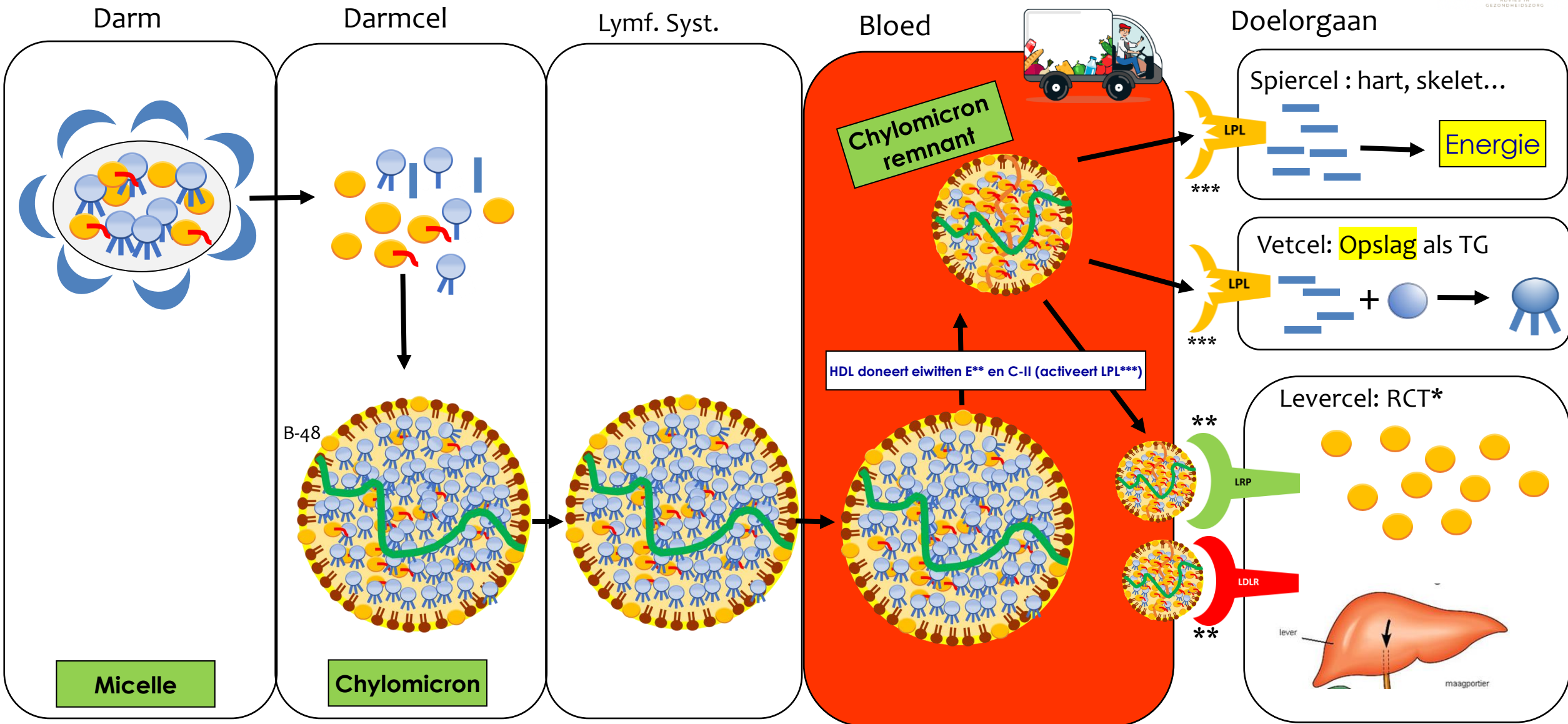
Levercel: RCT*



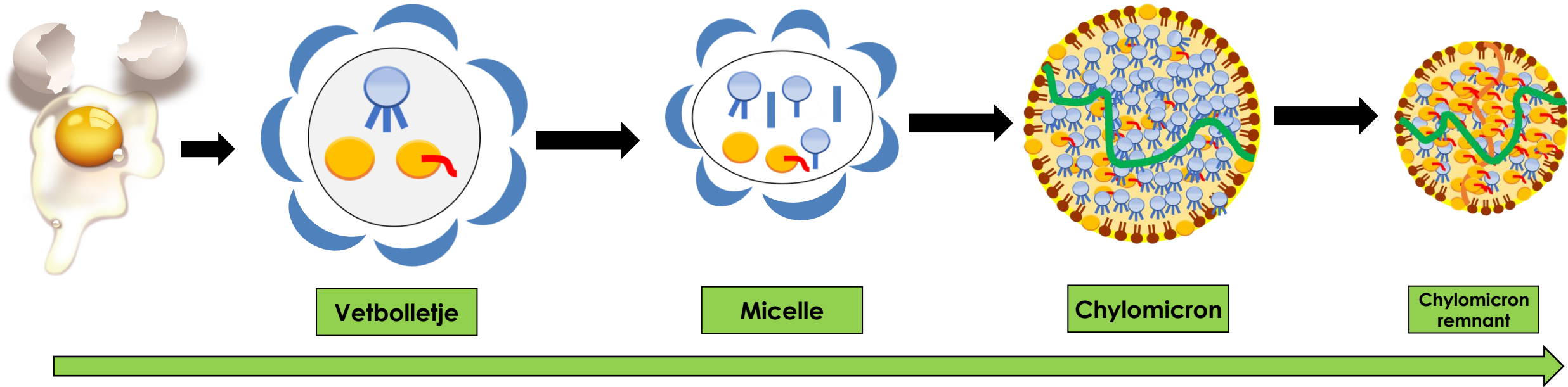
Exogeen



Exogeen



Exogeen: samenvatting



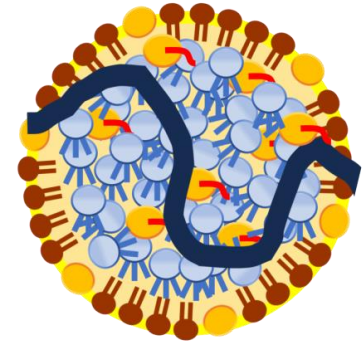
- ❖ Een **chylomicron** is de grootste lipoproteïne en bestaat uit **99%** lipiden en **1%** eiwit.
- ❖ Op een chylomicron zit één **apolipoproteïne B-48** molceul.
- ❖ Deze deeltjes transporteren vooral triglyceriden vanuit de darm via de lymfe en het bloed naar:
 - Spiercellen voor energie
 - Vetcellen voor opslag
 - Cholesterol wordt afgegeven aan de lever

Dia Connie Hoek: opleidingsdag 2



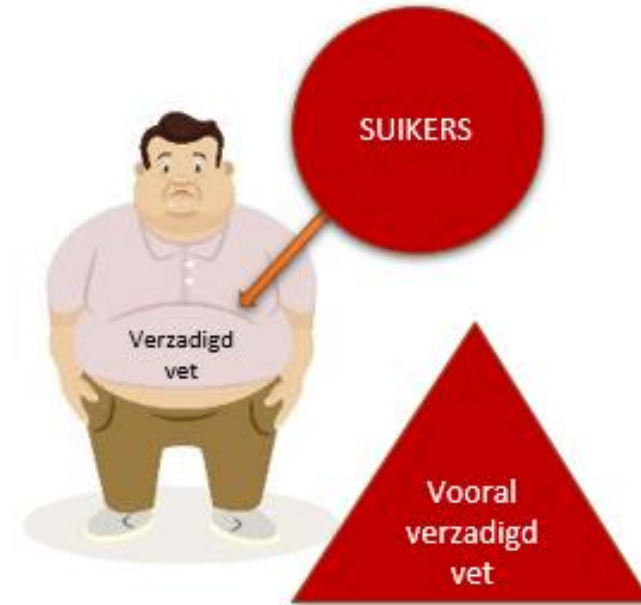
Chylomicronen

VLDL-deeltjes



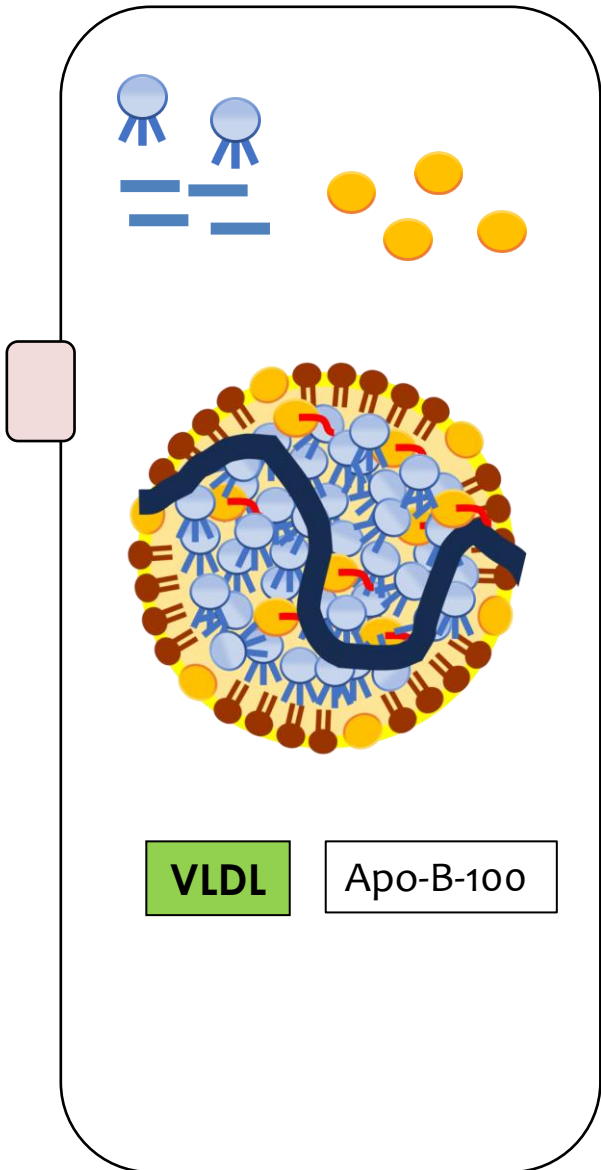
VOEDINGSVET & LEVERVET

mengsel van vetten:



Endogeen start

Levercel



Bloed



Doelorgaan

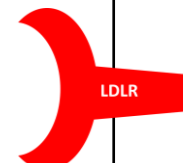
Spiercel



Vetcel



Levercel

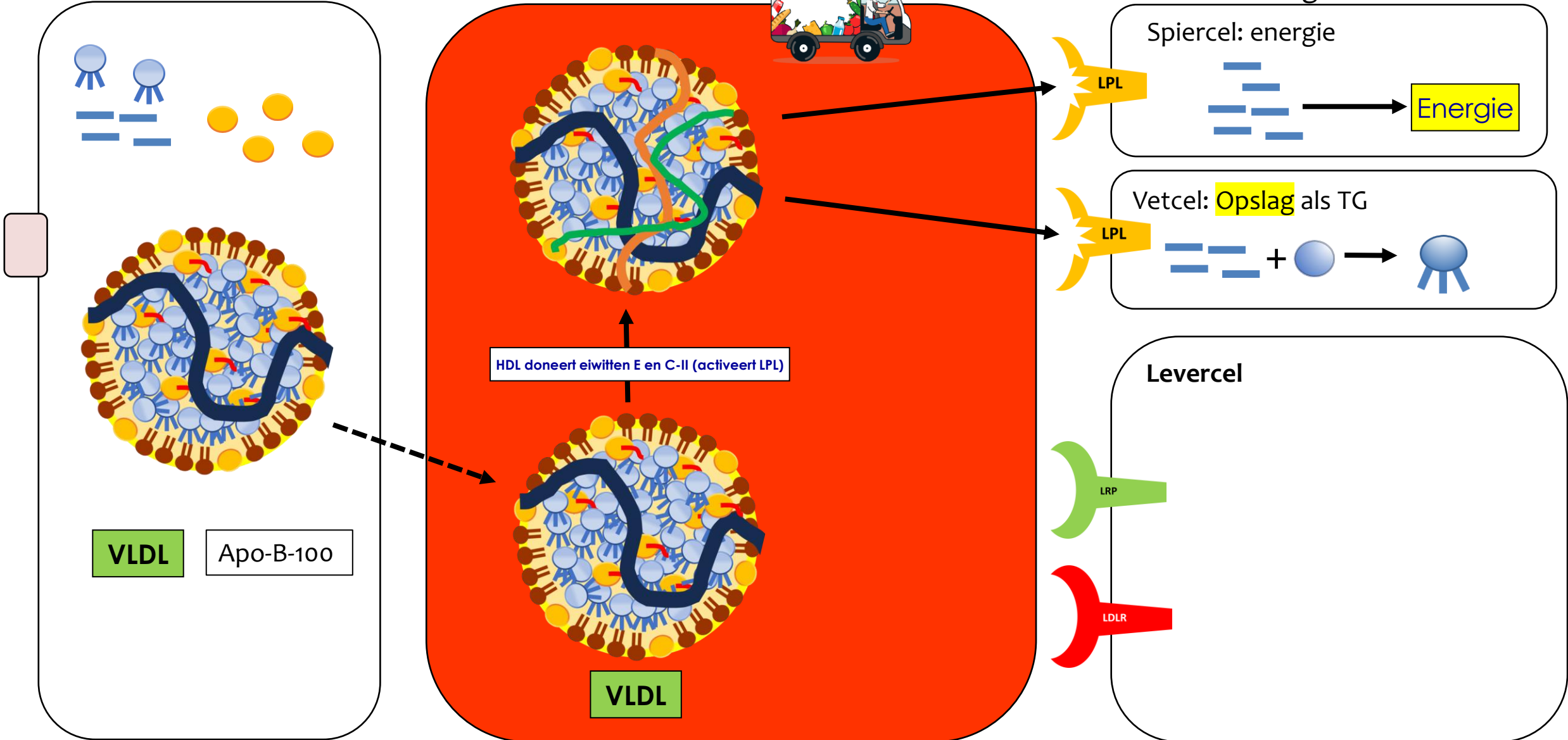


Endogeen: ENERGIE OPSLAG!

Levercel

Bloed

Doelorgaan

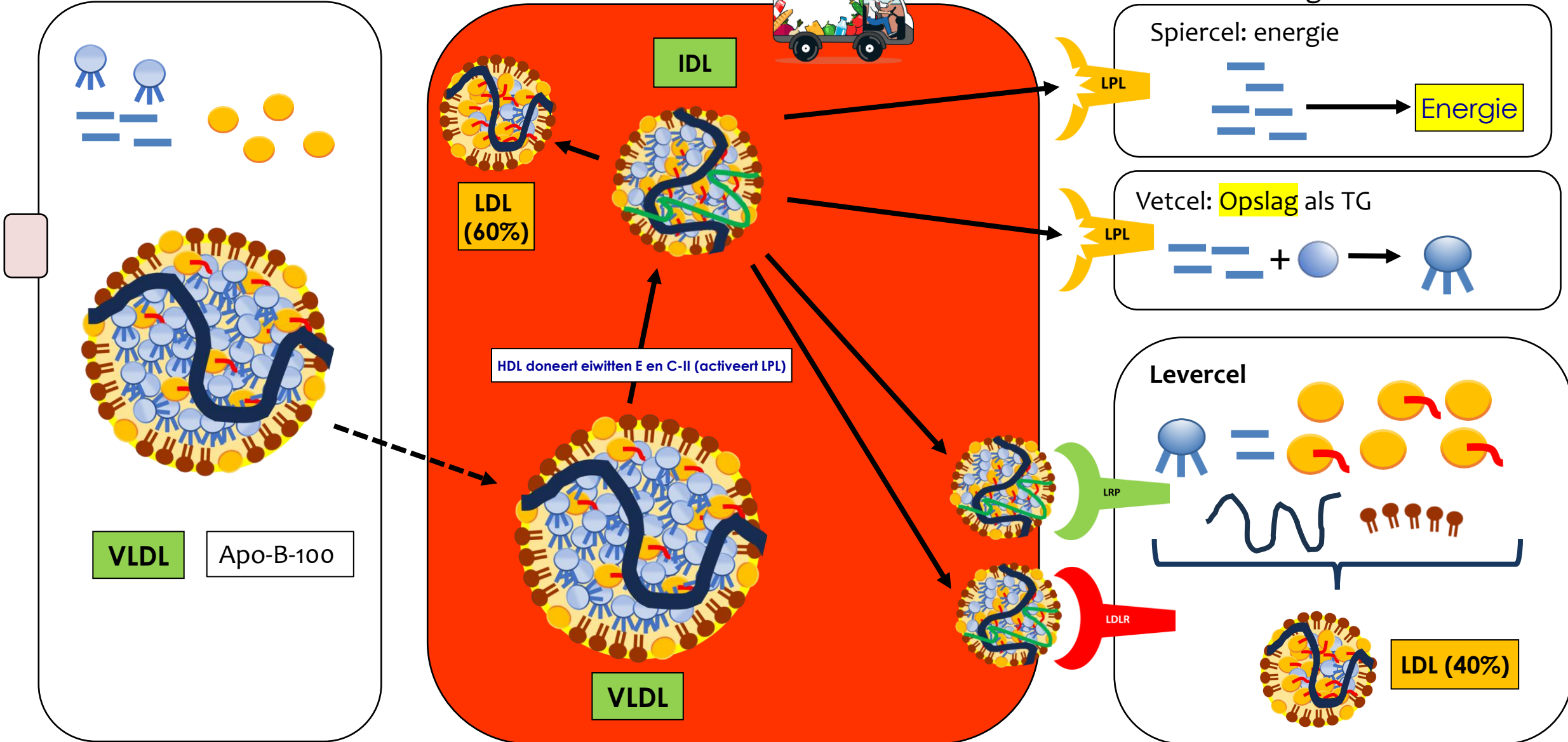


Endogeen

Levercel

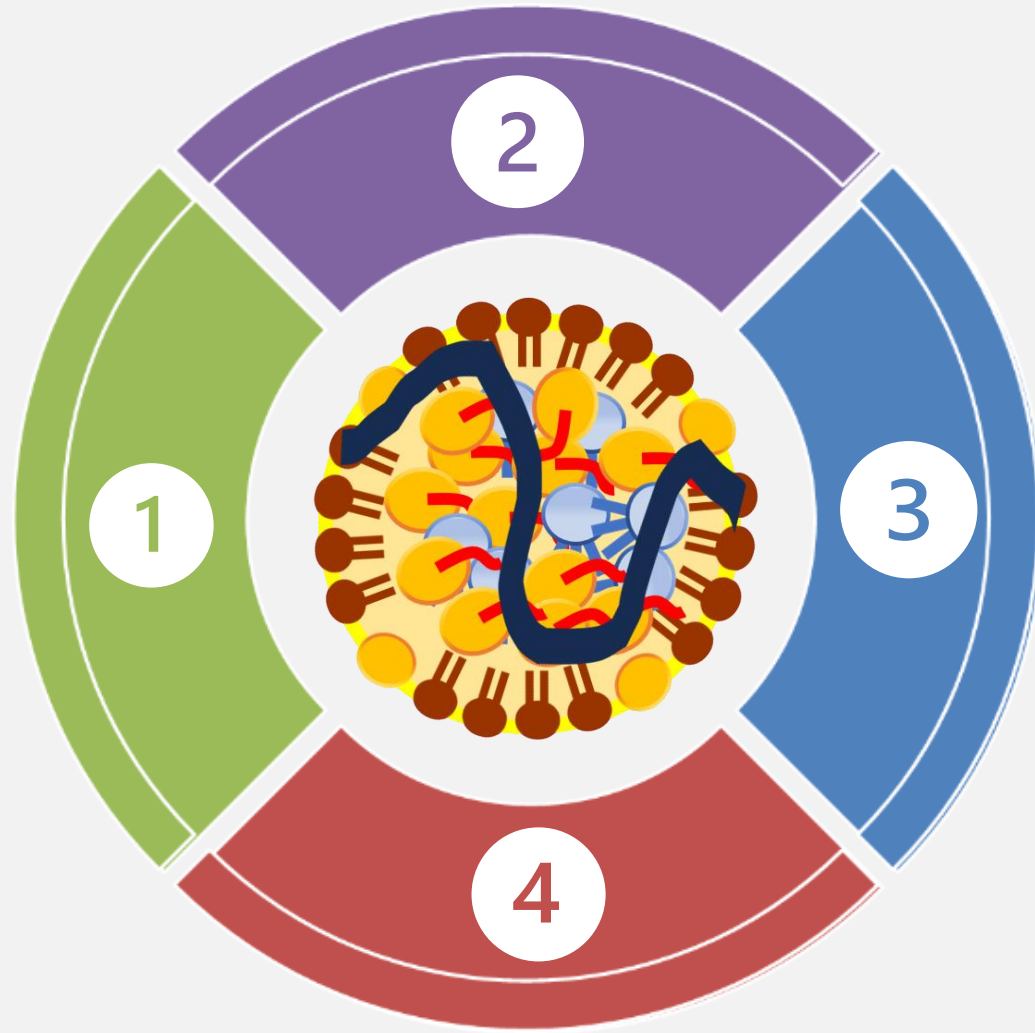
Bloed

Doelorgaan



01. Synthese

Gesynthetiseerd in lever
(40%) of 'ontstaan' uit
VLDL-IDL (60%)



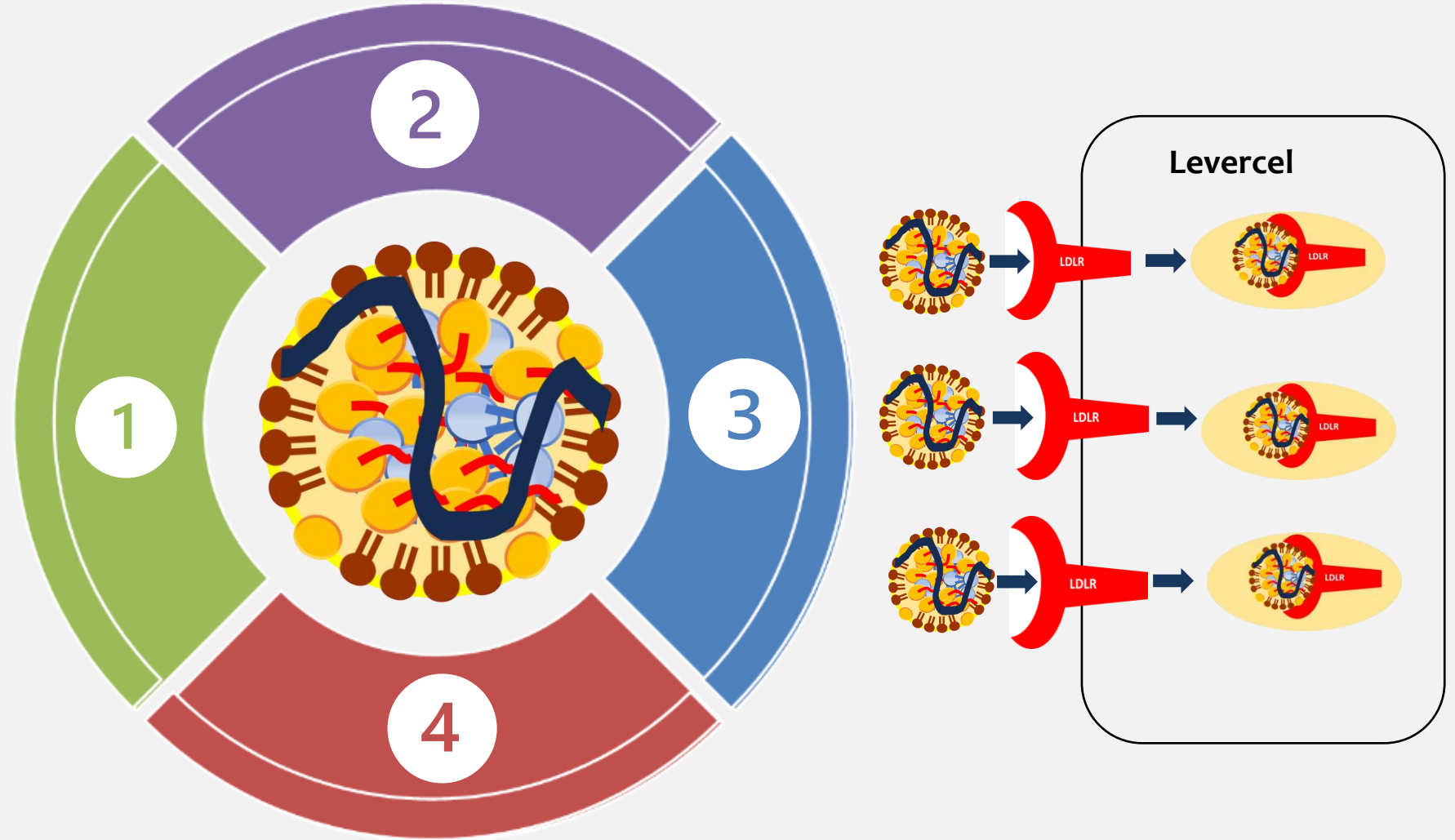
LDL

02. Belangrijkste taak: Indirect Reverse cholesterol transport

Afgifte van cholesterol aan lever voor hergebruik (ca 70%), oftewel RECYCLE!!!

01. Synthese

Gesynthetiseerd in lever (40%) of 'ontstaan' uit VLDL-IDL (60%)



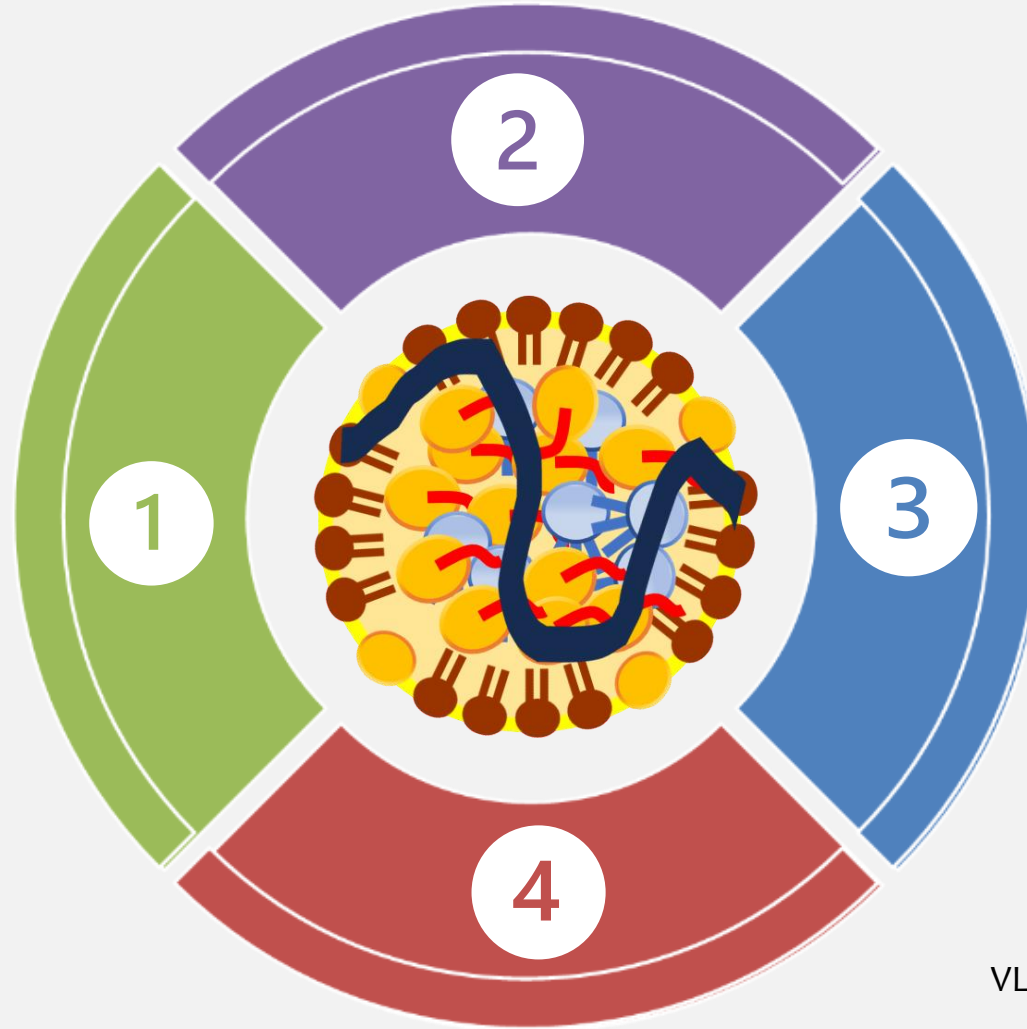
LDL

02. Belangrijkste taak: Indirect Reverse cholesterol transport

Afgifte van cholesterol aan lever voor hergebruik (ca 70%), oftewel RECYCLE!!!

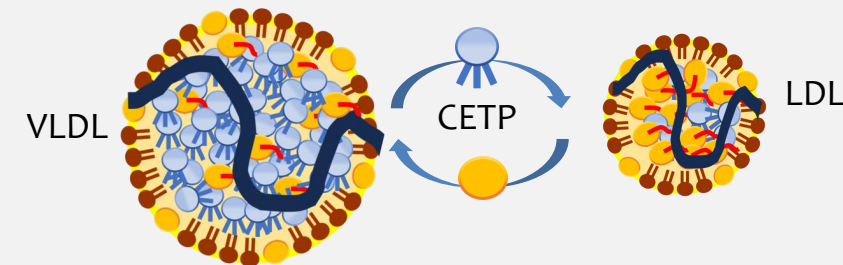
01. Synthese

Gesynthetiseerd in lever (40%) of 'ontstaan' uit VLDL-IDL (60%)



03. Deeltjesgrootte

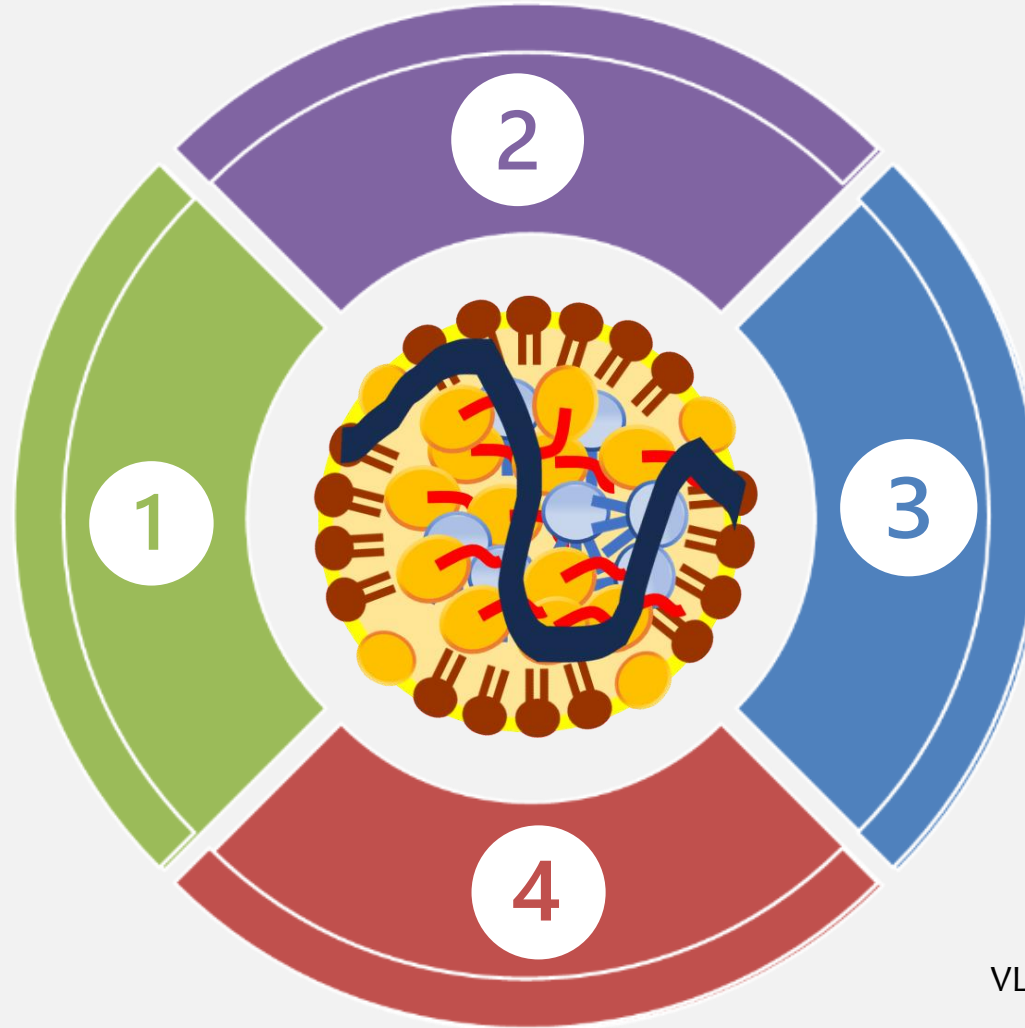
Leefstijl: veel TG => VLDL aanmaak en uitwisseling van TG en CE (via CETP) met LDL => Veel *Small dense LDL's*



LDL

02. Belangrijkste taak: Indirect Reverse cholesterol transport

Afgifte van cholesterol aan lever voor hergebruik (ca 70%), oftewel RECYCLE!!!

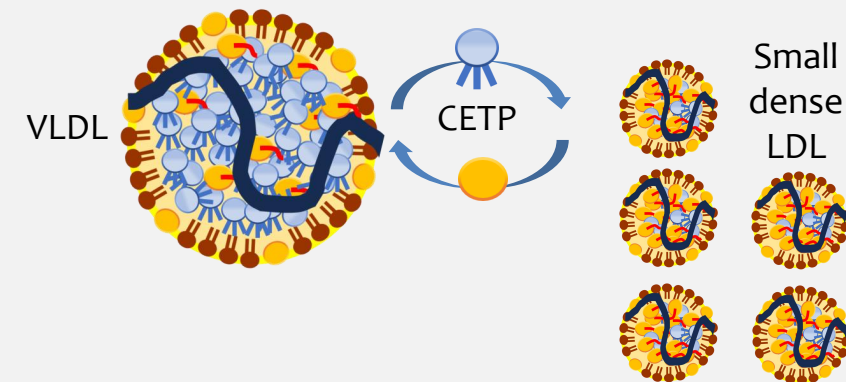


01. Synthese

Gesynthetiseerd in lever (40%) of 'ontstaan' uit VLDL-IDL (60%)

03. Deeltjesgrootte

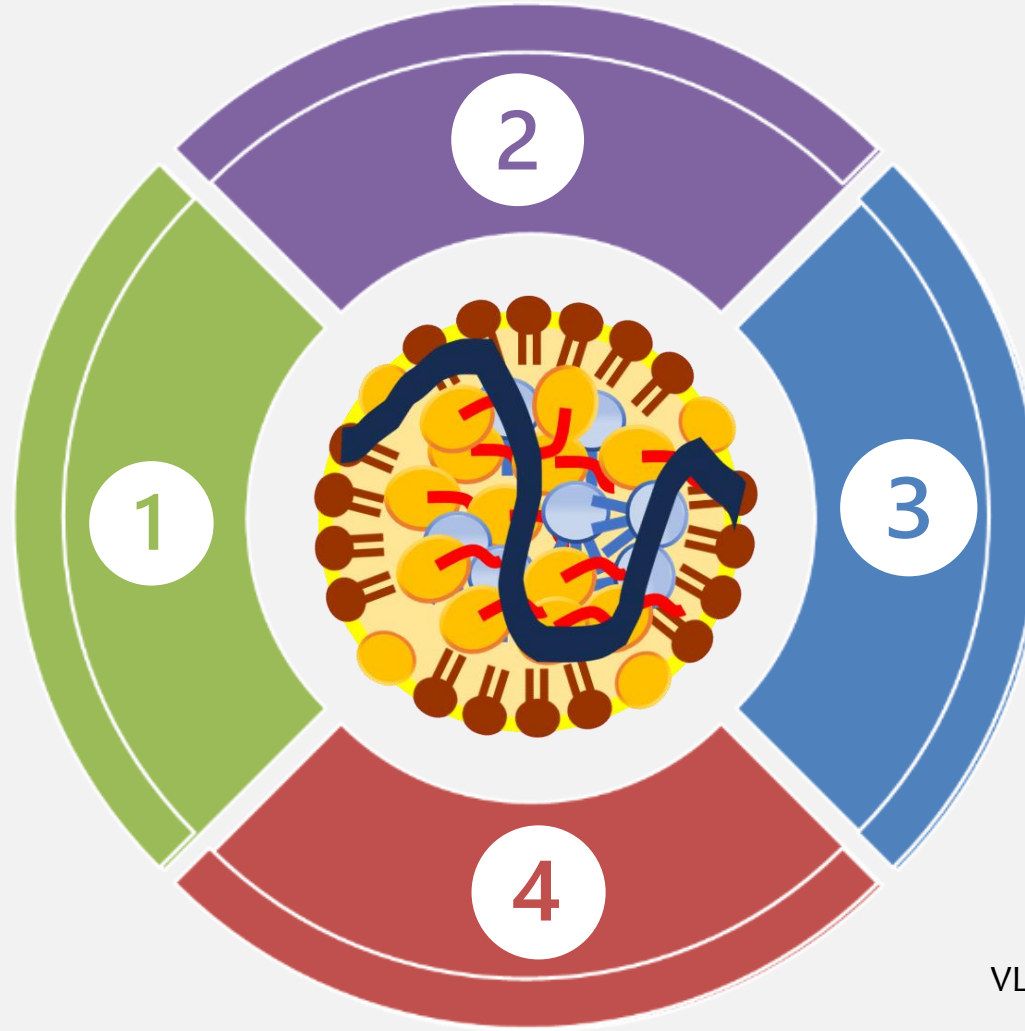
Leefstijl: veel TG => VLDL aanmaak en uitwisseling van TG en CE (via CETP) met LDL => Veel **Small dense LDL's**



LDL

02. Belangrijkste taak: Indirect Reverse cholesterol transport

Afgifte van cholesterol aan lever voor hergebruik (ca 70%), oftewel RECYCLE!!!

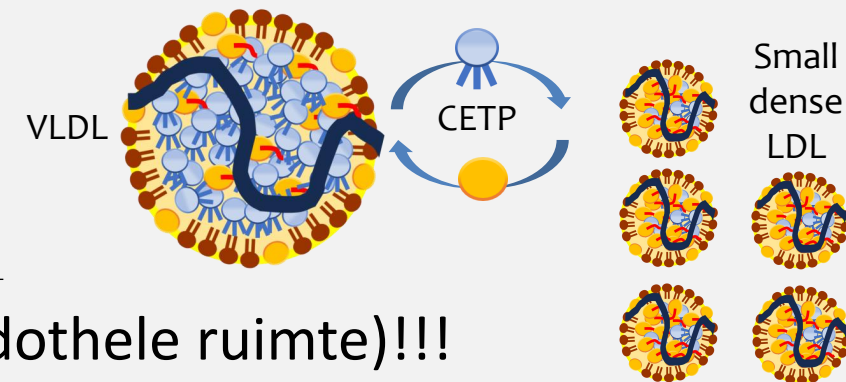


01. Synthese

Gesynthetiseerd in lever (40%) of 'ontstaan' uit VLDL-IDL (60%)

03. Deeltjesgrootte

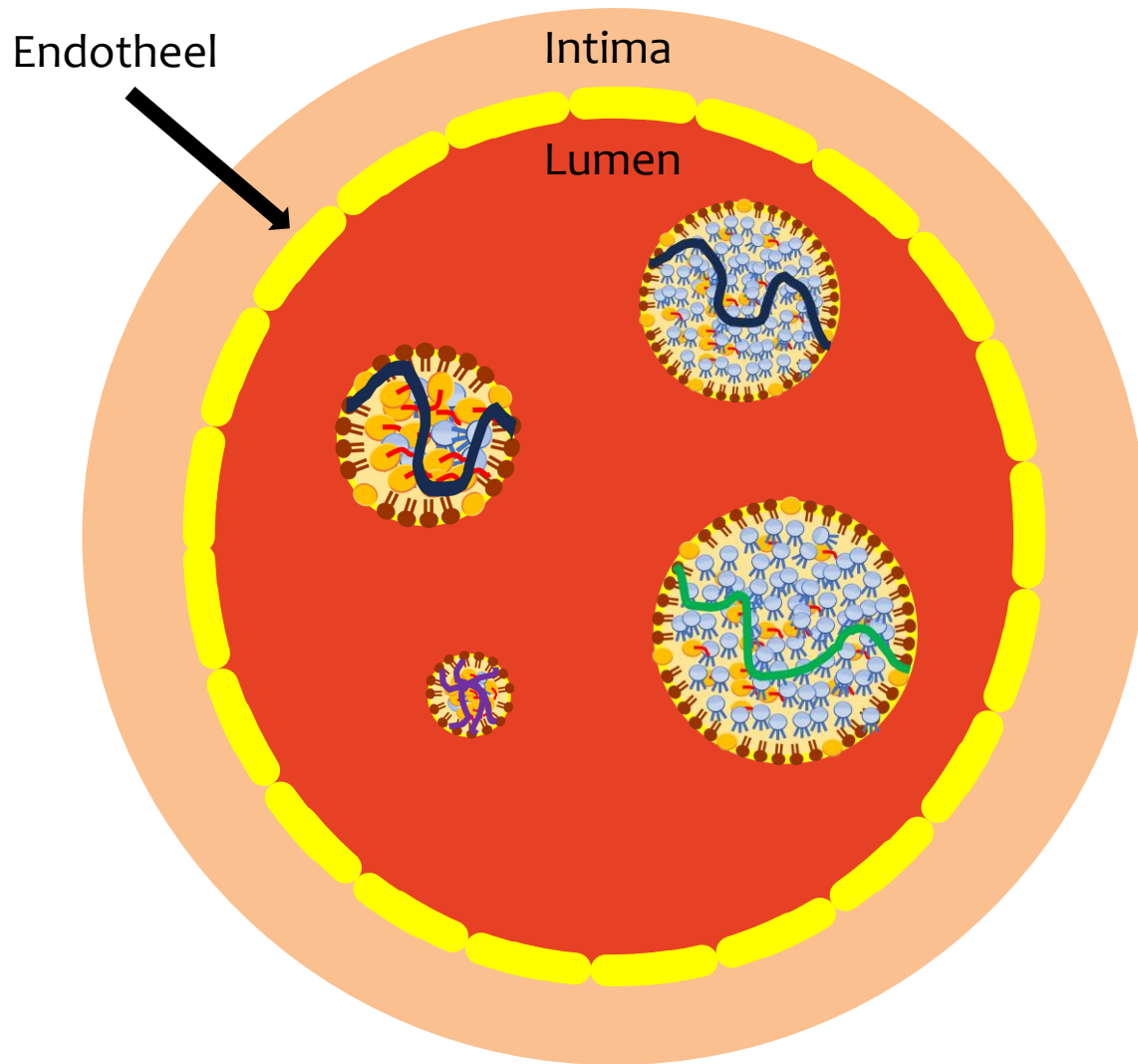
Leefstijl: veel TG => VLDL aanmaak en uitwisseling van TG en CE (via CETP) met LDL => Veel *Small dense LDL's*



LDL

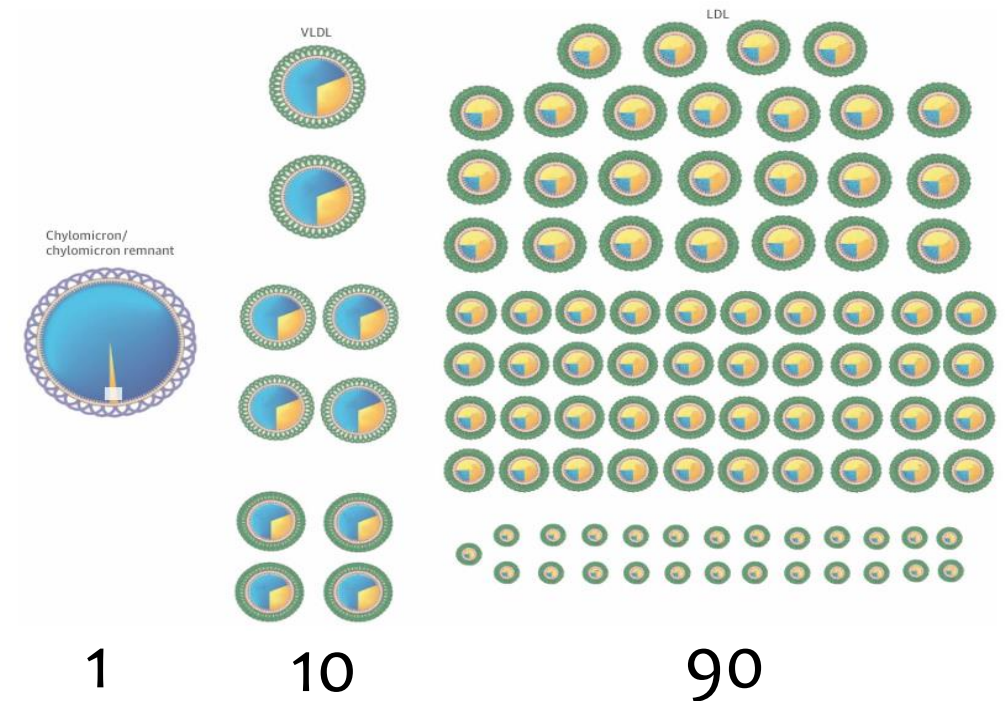
04. Bloedvat

Afgifte van cholesterol aan bloedvat (= subendothele ruimte)!!!

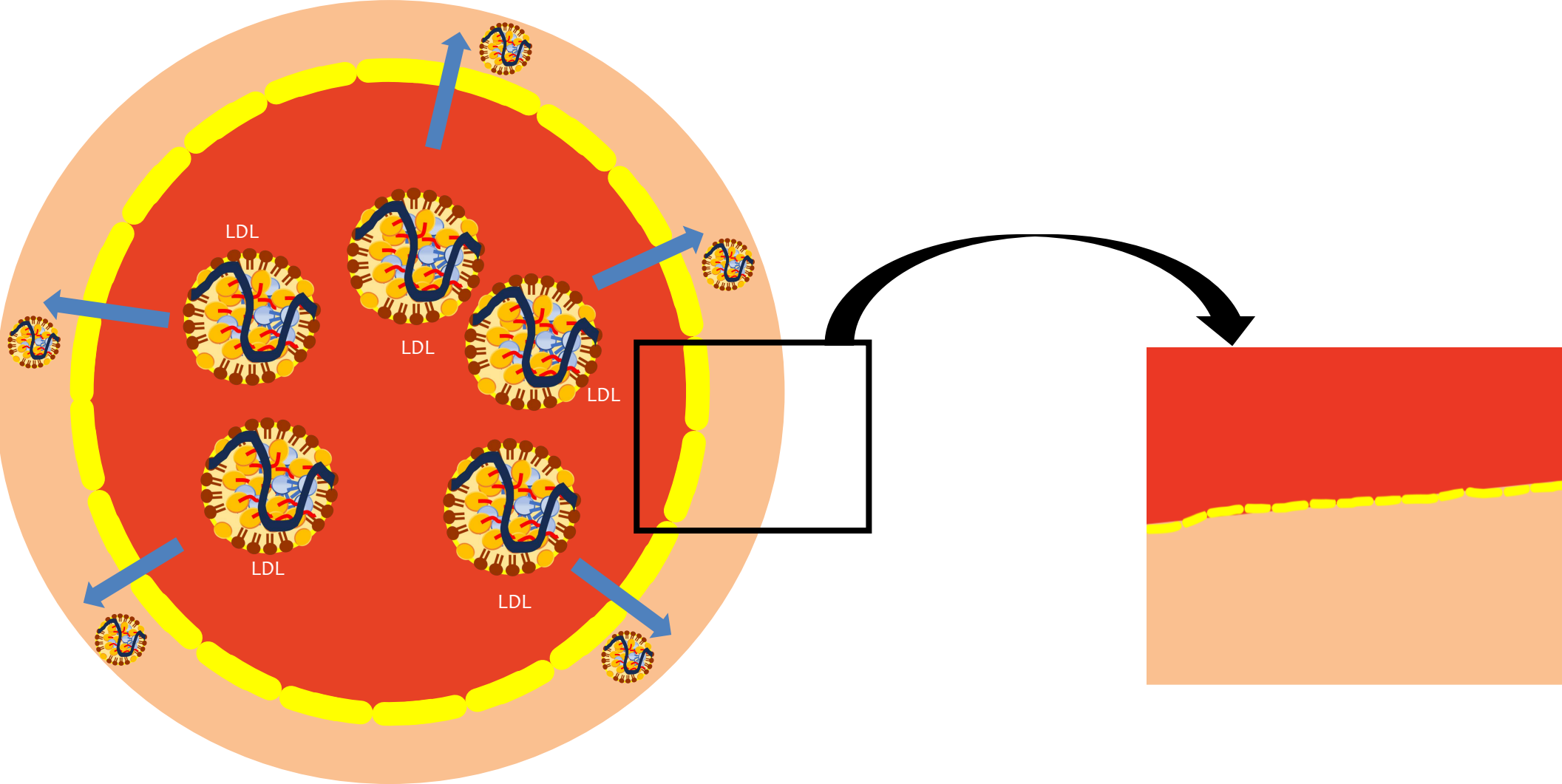


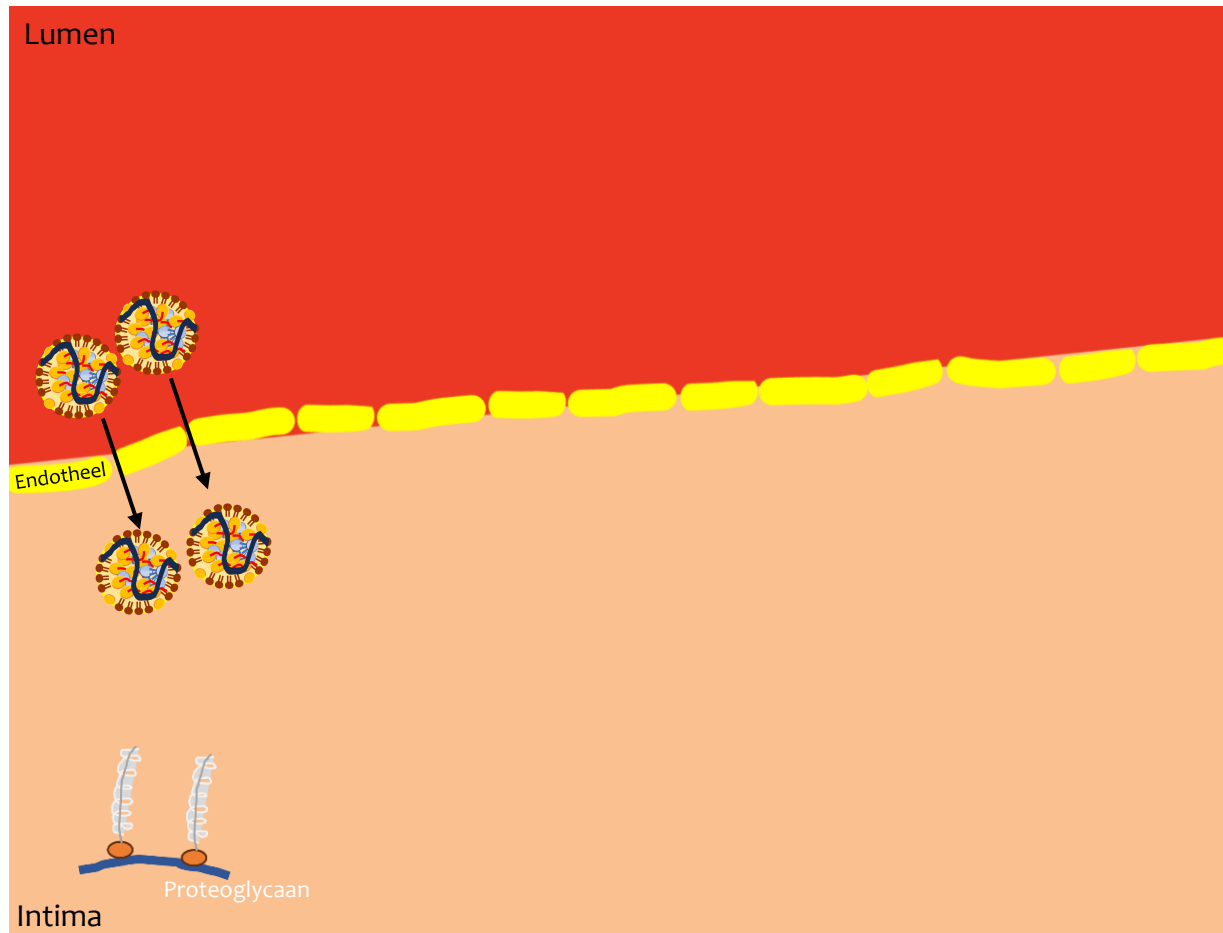
- Het initiërende proces bij aderverkalking is de subendothelale **retentie** van apolipoproteïne B-lipoproteïnen.
- Vanwege de zeer lange verblijftijd van het plasma (2-5 dagen) => 90-95% zijn **LDL**

Figure 2. Relative Numbers of Apolipoprotein B Particles in Plasma in the Postprandial Period



Atherosclerose: inzoomen

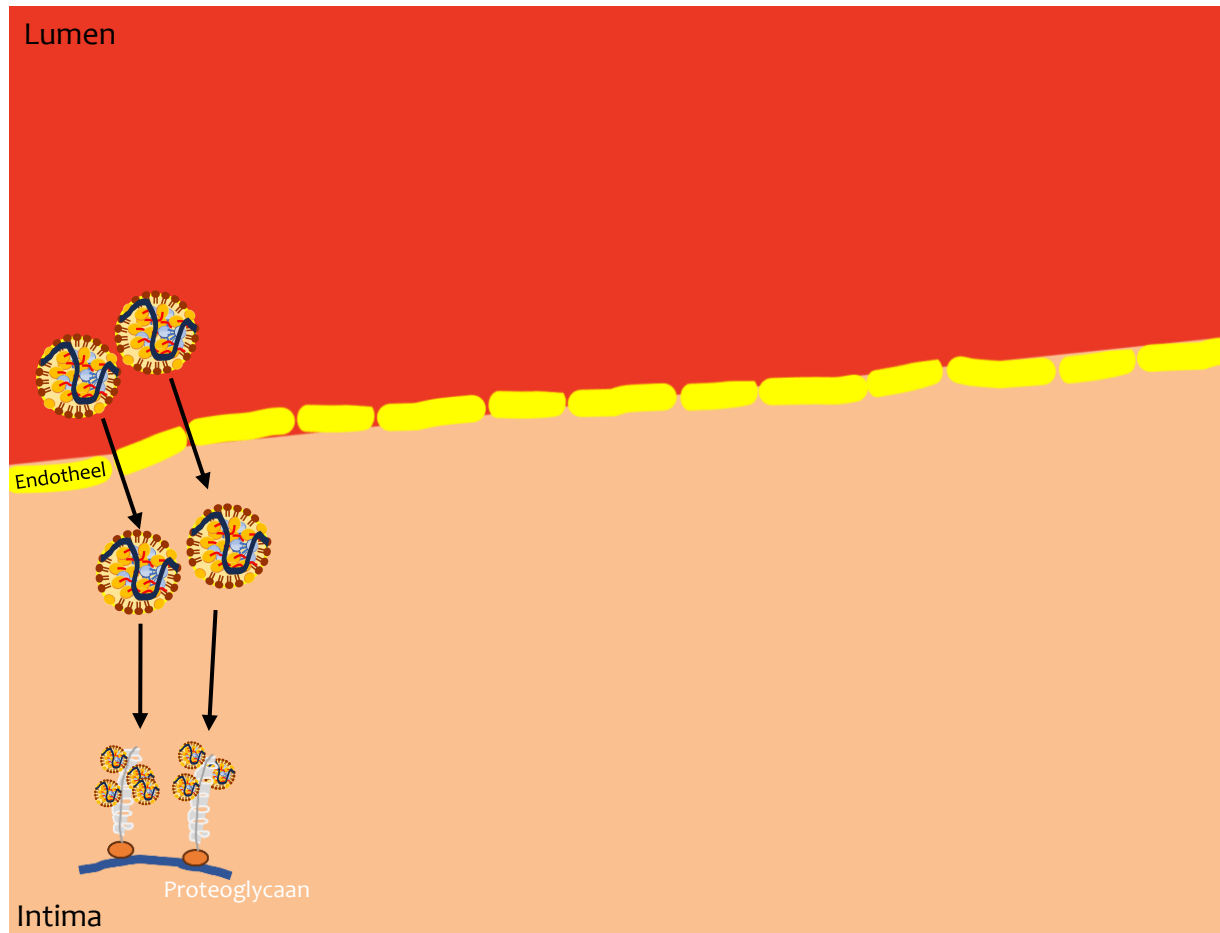




ApoB-bevattende lipoproteïnen (vooral LDL) gaan, **wanneer ze in overmatige aantallen zijn**, door het endotheel en leveren het noodzakelijke middel van atherogenese - "cholesterol" aan de arteriële intima.

LDL-cholesterol-deeltjes zijn heterogeen in grootte en samenstelling. De affiniteit van LDL om te binden aan proteoglycanen varieert afhankelijk van de eigenschappen van de LDL-deeltjes.

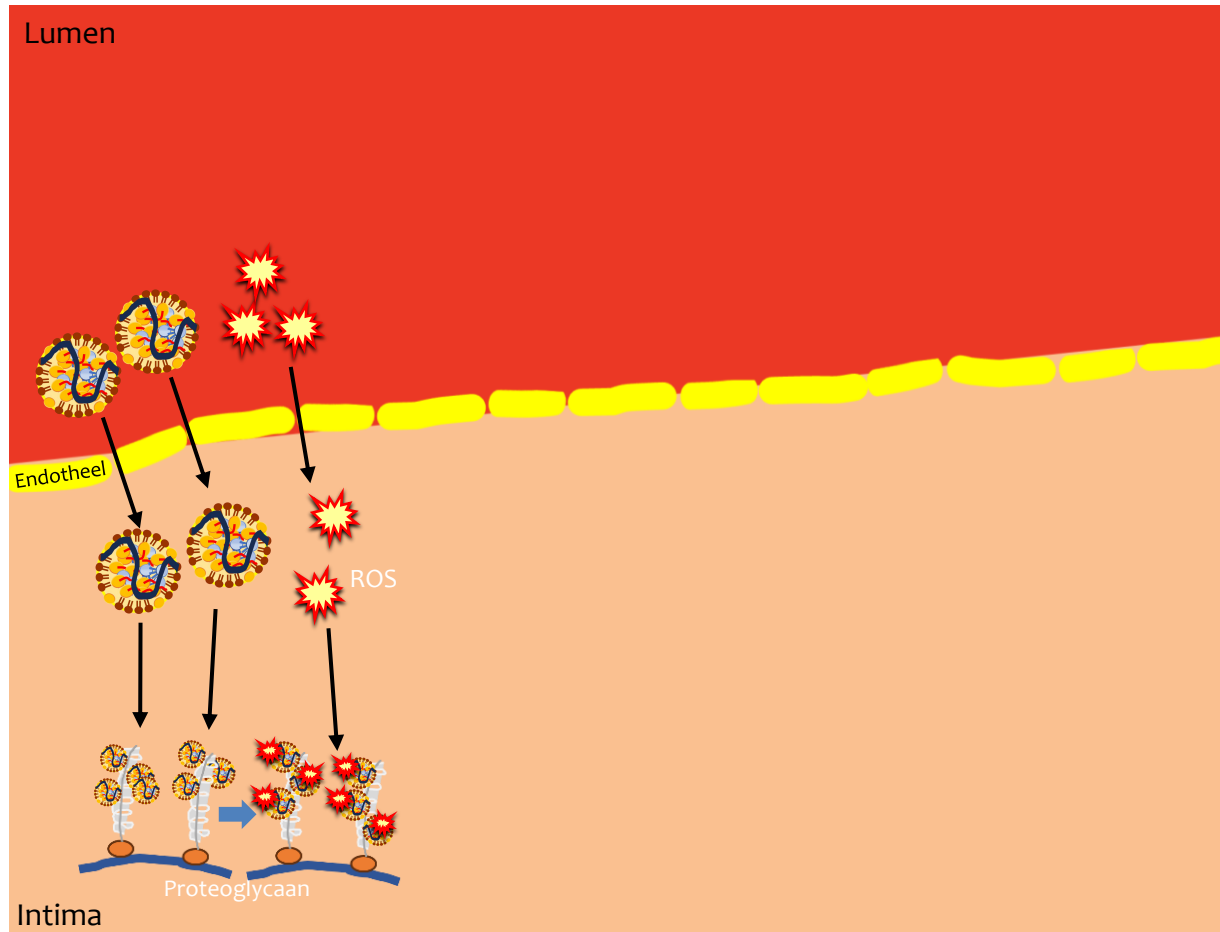
- Small dense LDL-deeltjes hebben een hogere affiniteit voor proteoglycaan-binding
- Small dense LDL-deeltjes zijn ook vatbaarder voor oxidatieve modificatie



ApoB-bevattende lipoproteïnen (vooral LDL) gaan, **wanneer ze in overmatige aantallen zijn**, door het endotheel en leveren het noodzakelijke middel van atherogenese - "cholesterol" aan de arteriële intima.

LDL-cholesterol-deeltjes zijn heterogeen in grootte en samenstelling. De affiniteit van LDL om te binden aan proteoglycanen varieert afhankelijk van de eigenschappen van de LDL-deeltjes.

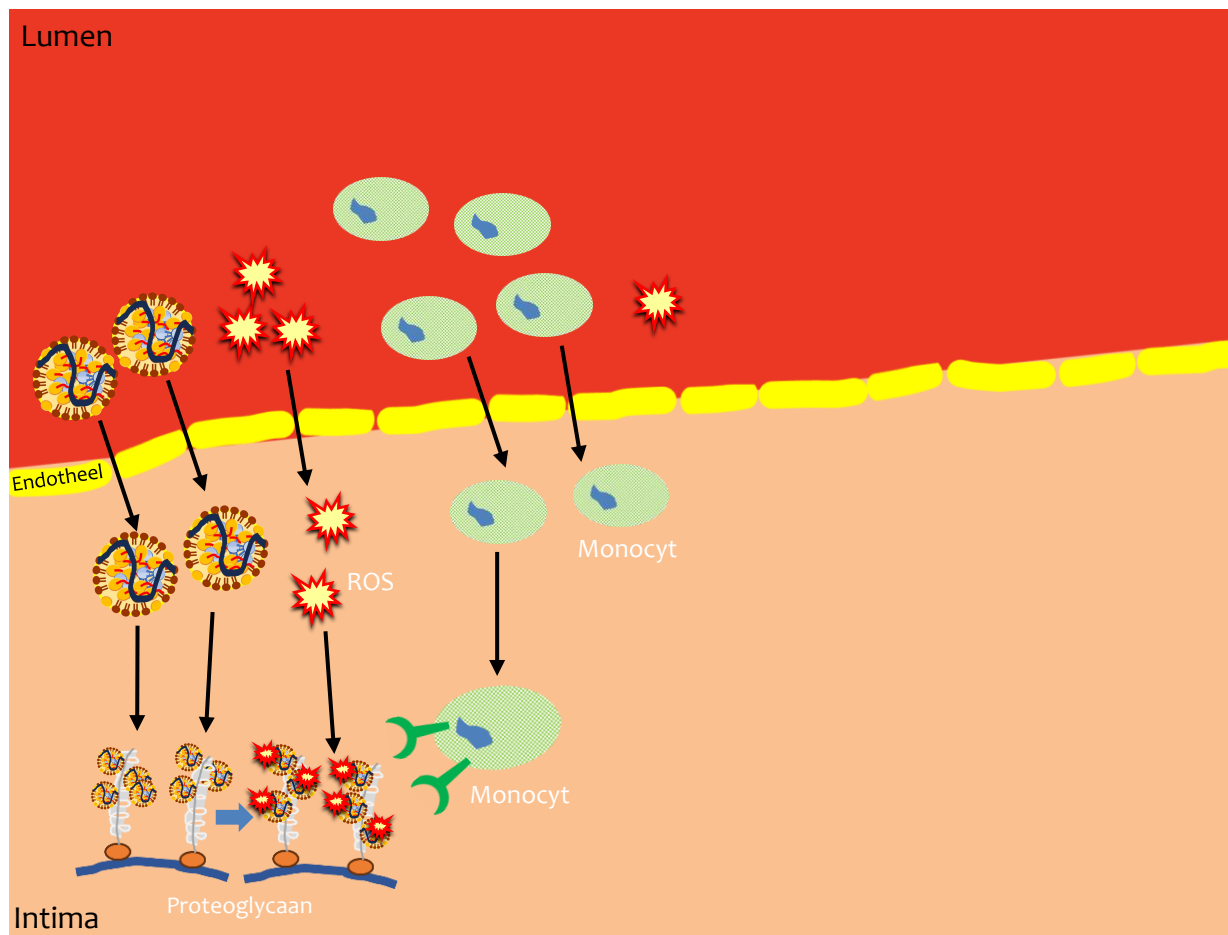
- Small dense LDL-deeltjes hebben een hogere affiniteit voor proteoglycaan-binding
- Small dense LDL-deeltjes zijn ook vatbaarder voor oxidatieve modificatie



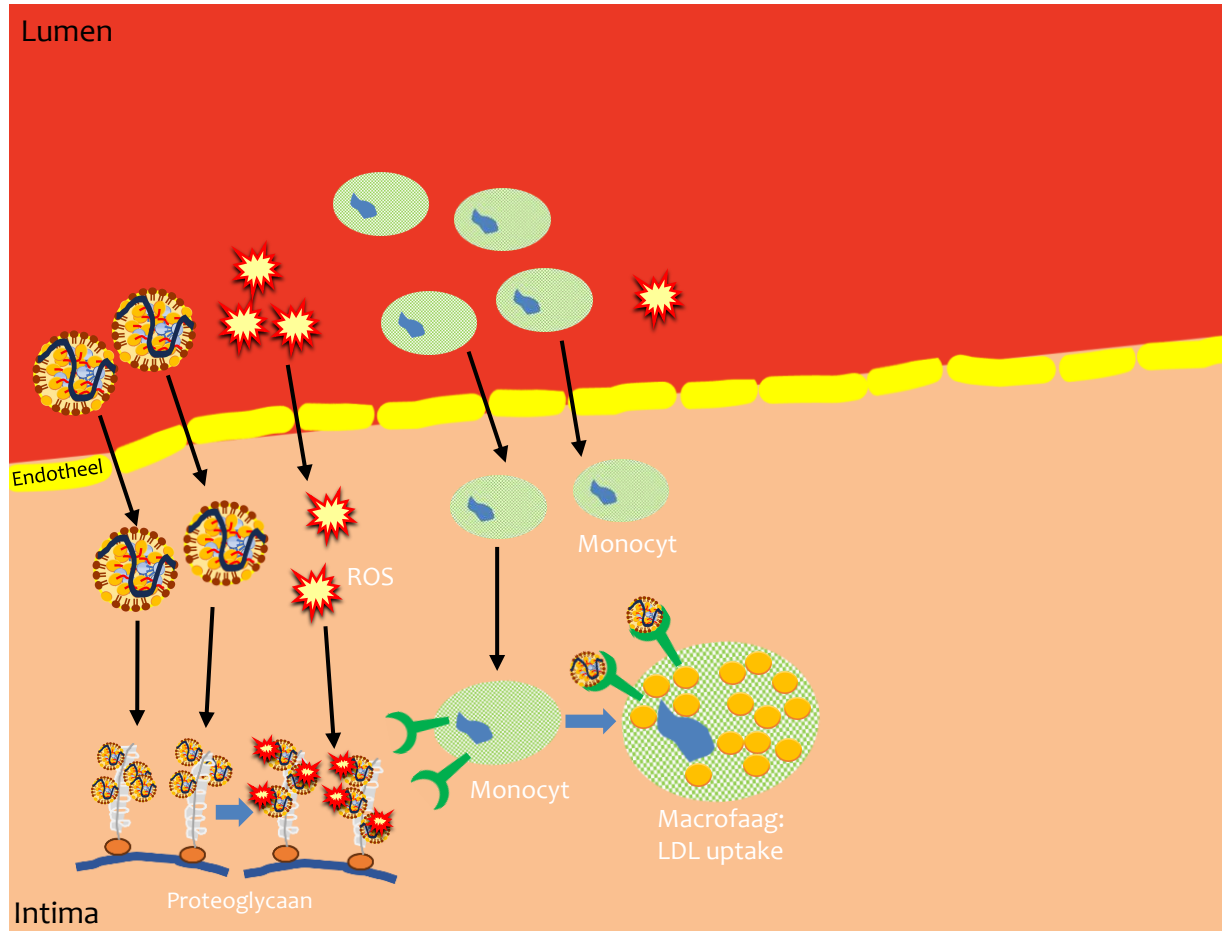
ApoB-bevattende lipoproteïnen (vooral LDL) gaan, **wanneer ze in overmatige aantallen zijn**, door het endotheel en leveren het noodzakelijke middel van atherogenese - "cholesterol" aan de arteriële intima.

LDL-cholesterol-deeltjes zijn heterogeen in grootte en samenstelling. De affiniteit van LDL om te binden aan proteoglycanen varieert afhankelijk van de eigenschappen van de LDL-deeltjes.

- Small dense LDL-deeltjes hebben een hogere affiniteit voor proteoglycaan-binding
- Small dense LDL-deeltjes zijn ook vatbaarder voor oxidatieve modificatie

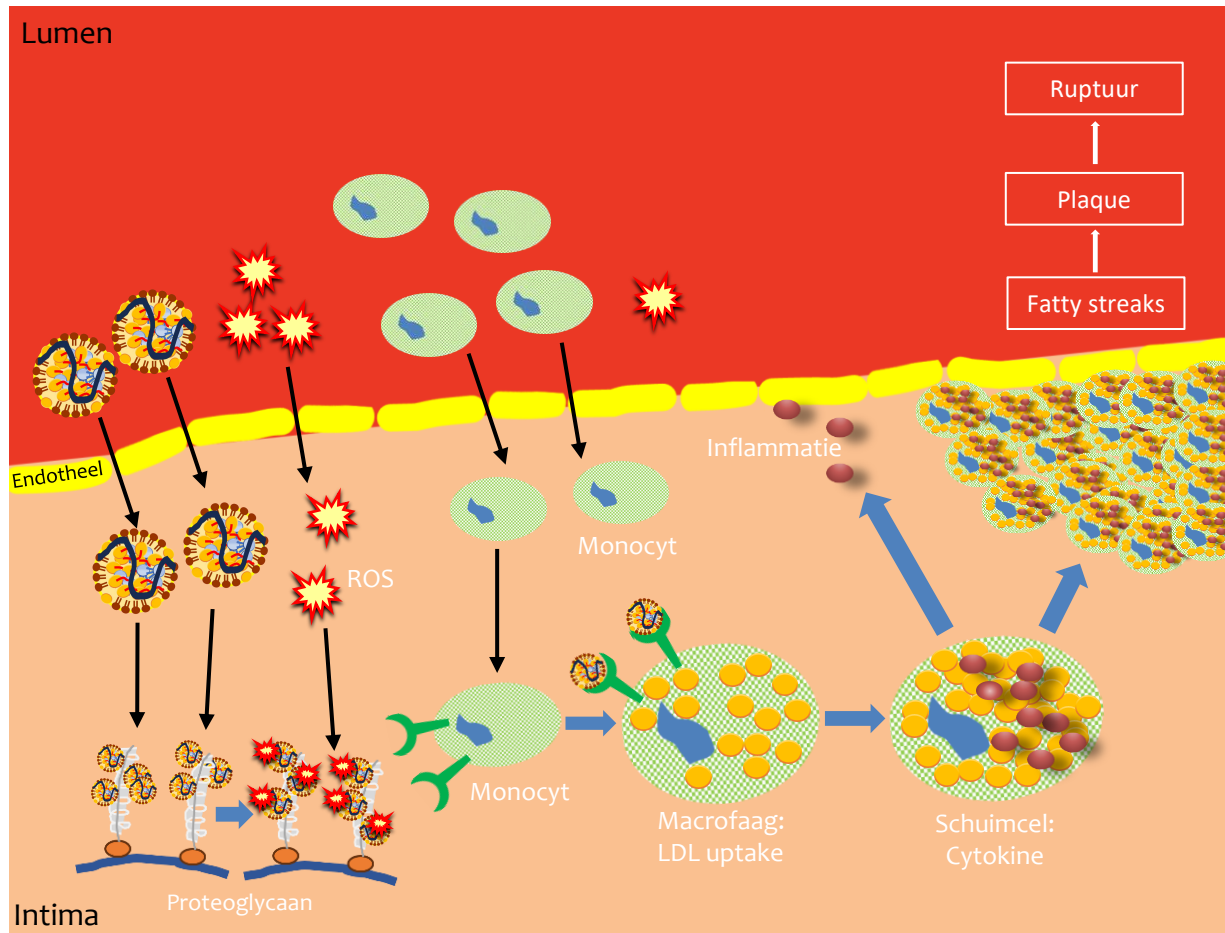


Vanaf dat moment begint chronische ontstekingsproces door de komst van **monocyt** die deze deeltjes begint 'op te eten'.



Vanaf dat moment begint chronische ontstekingsproces door de komst van **monocyt** die deze deeltjes begint 'op te eten'.

Atherosclerose ontstaat pas wanneer deze deeltjes 'opgegeten' worden door deze monocyt en vervolgens **macrofagen** worden als ze deze cholesterolrijke ApoB (=LDL-p) internaliseren.

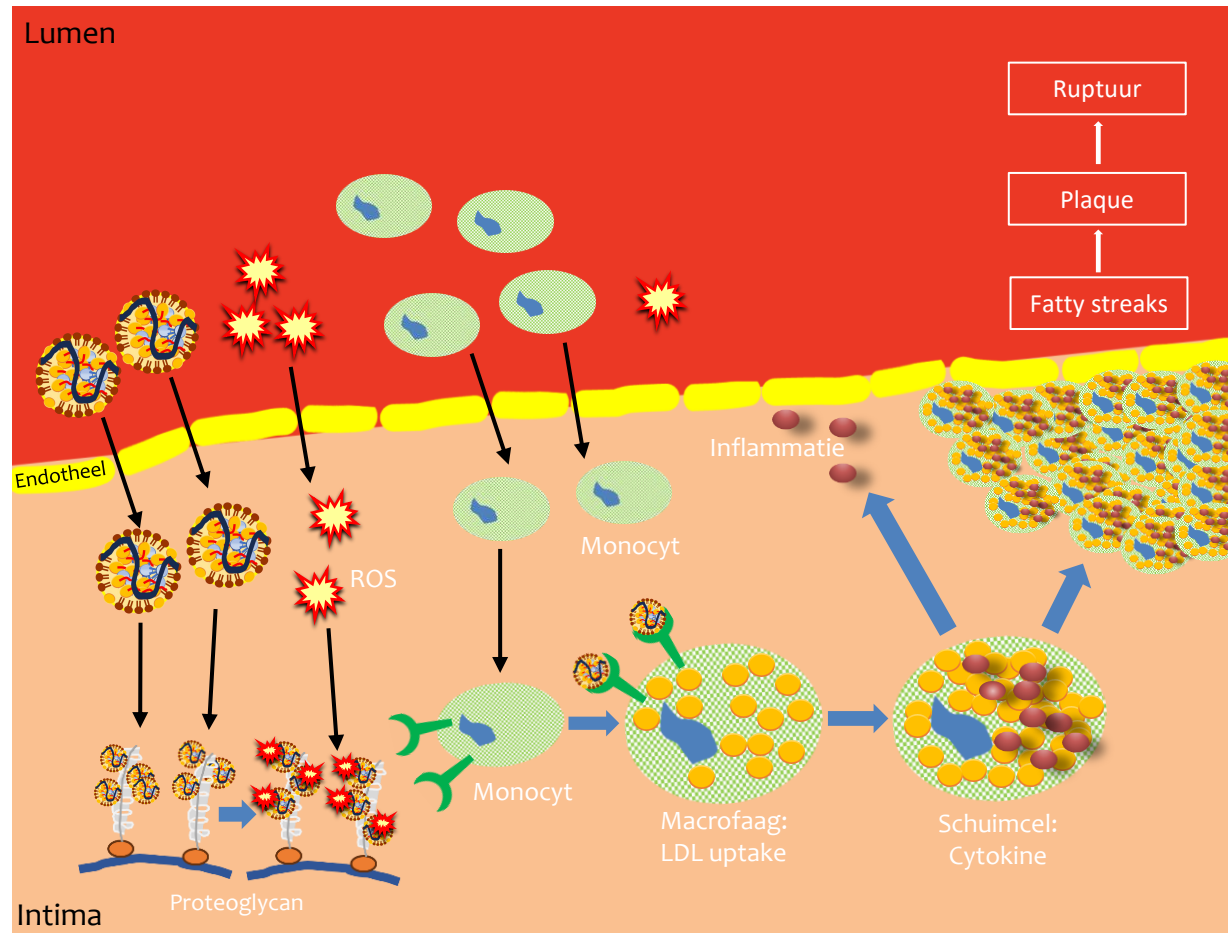


De volgende stap is dat de macrofagen **schuimcellen** zijn geworden.

Deze schuimcellen maken en geven inflammatoire cytokines af wat zorgt voor het 'afbreken' van het endotheel. Maar deze endothele dysfunctie kan er al zijn door **insuline resistentie**, diabetes, hoge bloeddruk, roken, lage graag ontsteking,... De situatie verergert!

De schuimcellen groeien in aantal, gaan samen klonten en hierbij ontstaan 'fatty streaks', vervolgens plaques en ruptuur.

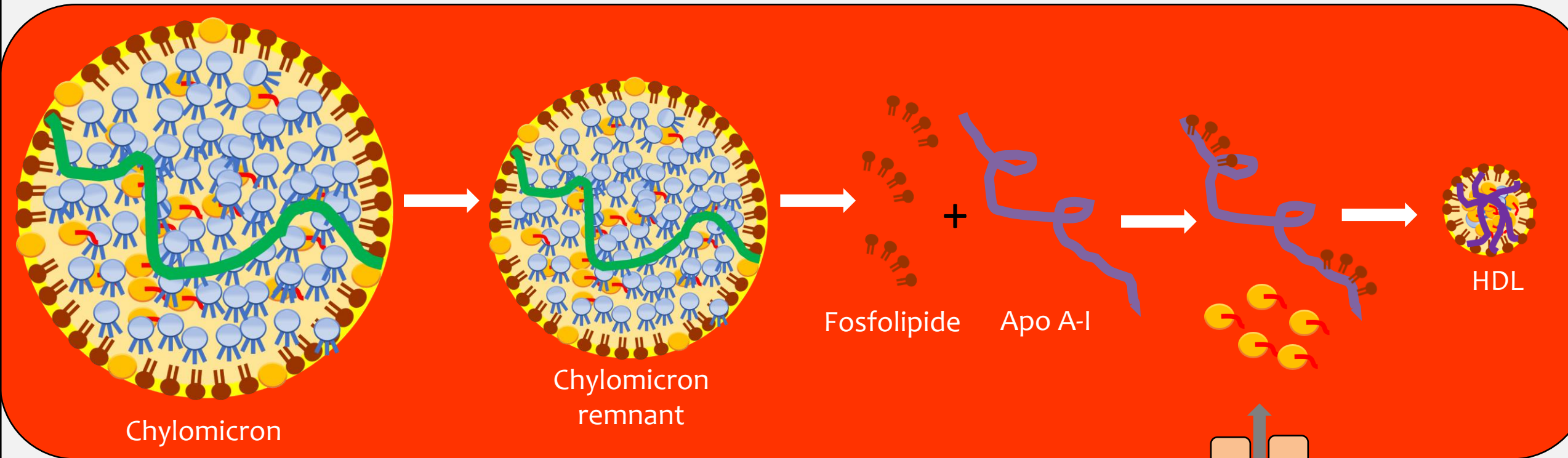
Conclusie: atherosclerose



- Er is een grote variatie in de compositie (door CETP) van LDL-deeltjes: LDL-c komt niet overeen met LDL-p
- Wat het binnendringen veroorzaakt, is niet de cholesterol-concentratie van het deeltje (LDL-C), maar eerder het aantal deeltjes (LDL-P)
- Aantal deeltjes; ApoB wordt **mogelijk** een betere voorspeller tov LDL-c voor het beoordelen van het risico op atherosclerotische hart- en vaatziekten, vooral bij specifieke subgroepen van patiënten:
 - diabetes mellitus
 - met cardiometabole risicofactoren (obesitas, metabool syndroom, insulineresistentie en hypertensie) en hoge triglyceridenspiegels en zeer lage LDL-cholesterolwaarden.

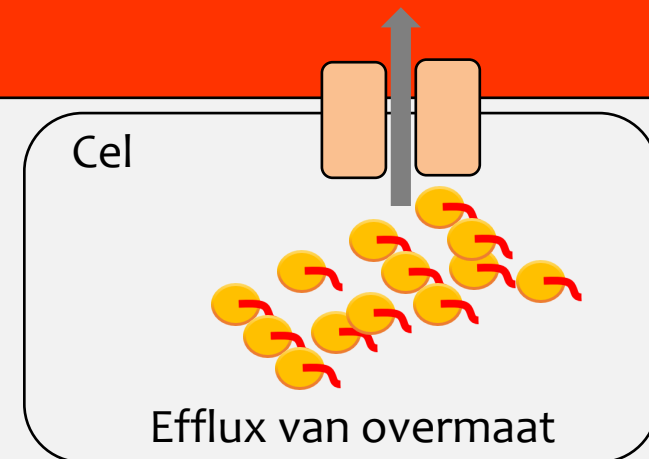
01. HDL vorming

Ontstaat in bloed door klontering van fosfolipiden (uit krimpde Chylomicron/VLDL) met Apolipoproteïne A-I en vervolgens overmaat cholesterol ophalen bij cellen



02. Cholesterol ophalen

Wanneer cellen teveel cholesterol hebben, zorgen ze voor efflux uit cel ter voorkoming kristallisatie en celdood. Ze halen ook cholesterol op bij foamcellen in bloedvat



03. Afgifte Cholesterol

ONDANKS DAT ALLE CELLEN ZELF CHOLESTEROL KUNNEN MAKEN, HEEFT DE EVOLUTIE GEZORGD VOOR RESERVE-AANVOER! HDL is het enige lipoproteïne die deze taak heeft.

1

Vetcellen: OPSLAG

2

Bijnier: RESERVE*
cortisol

3

Gonaden: RESERVE*
progesteron

4

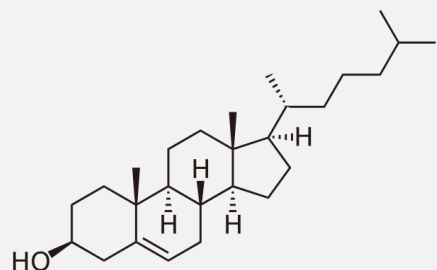
Darm: AFVAL

5

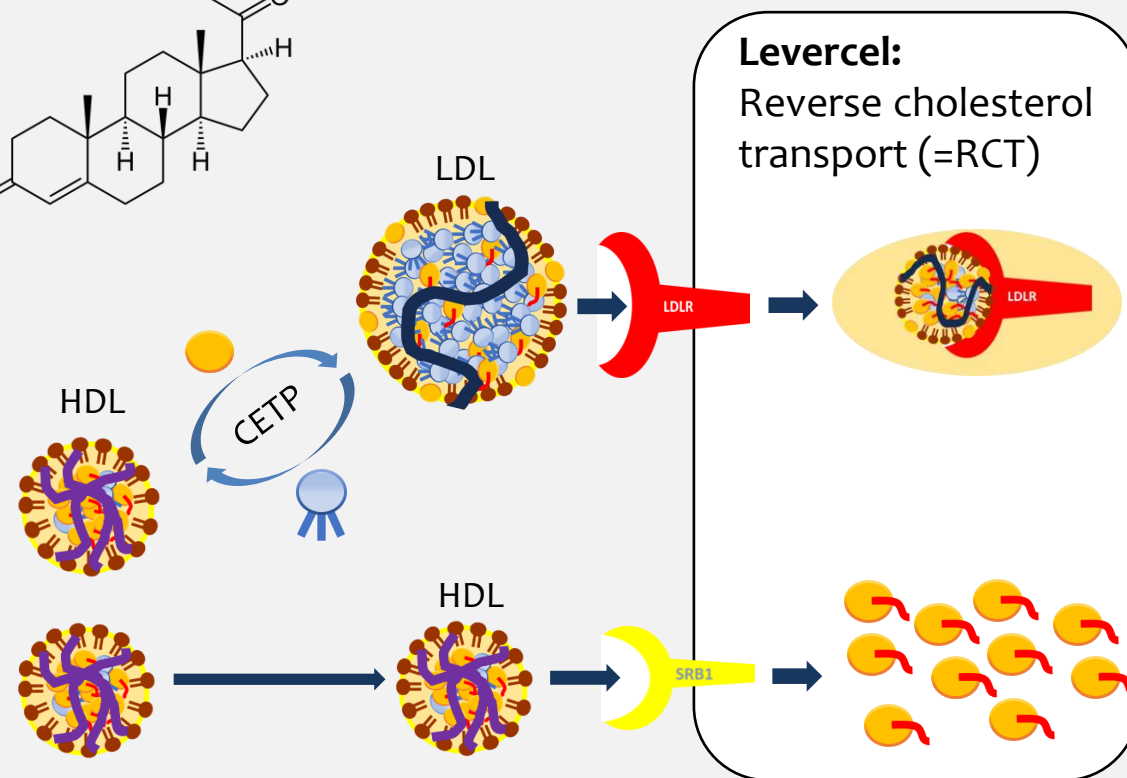
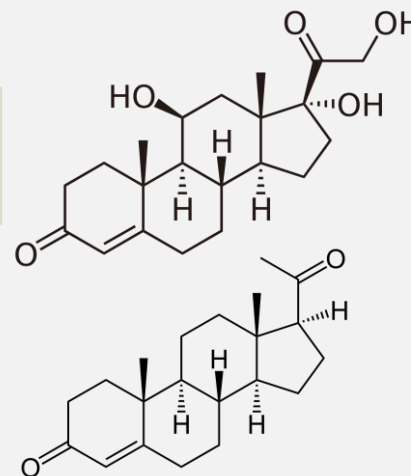
LDL: RECYLCE
Indirect RCT

6

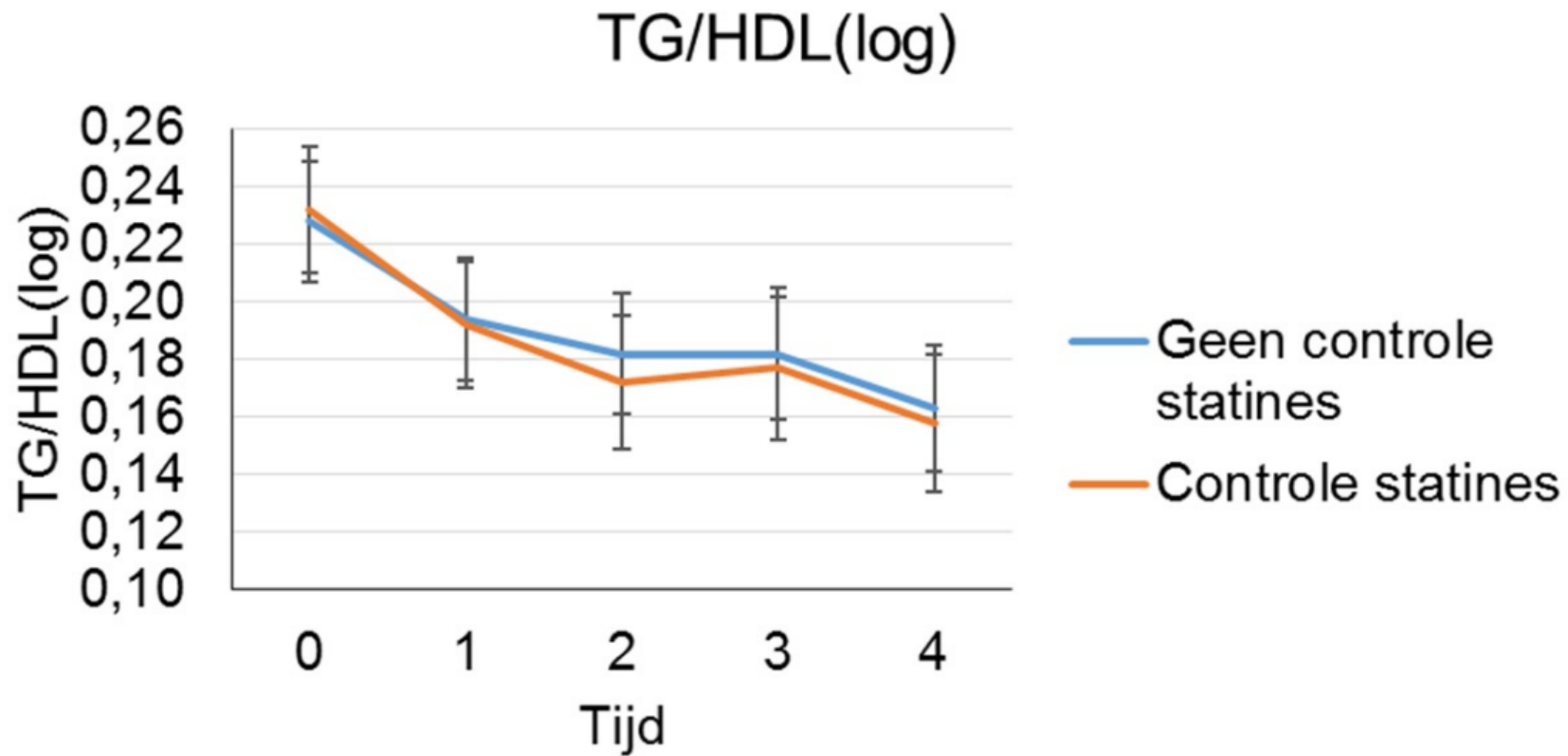
Lever: RECYLCE
Direct RCT



Cholesterol



Triglyceriden/HDL



Triglyceriden/HDL

What levels are optimal?

Dr. D'Agostino:

Optimal: <1:1

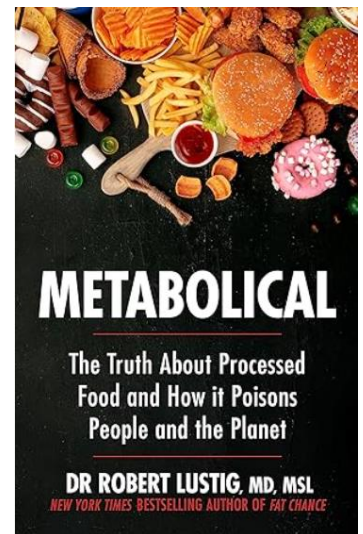
Normal: 1:1–2:1

High Risk : >2:1

Dr. Maloof: Healthy Range: 1:1 (0.5:1–1.4:1) Less than 1:1 means you are insulin-sensitive which is optimal. Above 1.9:1 indicates early insulin resistance. Above 2.9:1 indicates significant insulin resistance.

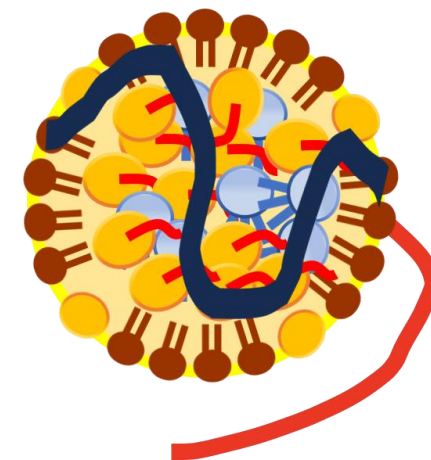
Dr. Hyman: Optimal triglyceride-to-HDL ratio is <4:1. Abnormal is >4:1.

Dr. Lustig: For reasons that are completely unclear, race matters with triglyceride levels. If the triglyceride-to-HDL ratio is over 2.5:1 in Caucasians or over 1.5:1 in African Americans, that's a correlate of metabolic syndrome.

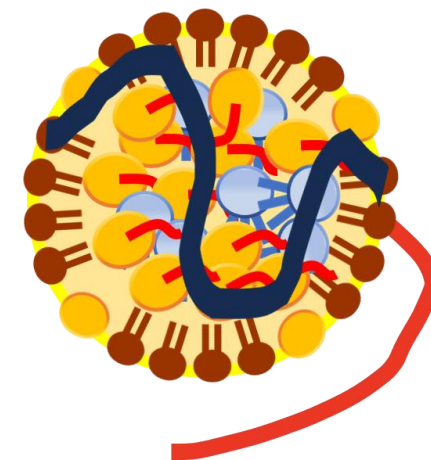


LP(a): een totaal onafhankelijke risicofactor

- Lp(a) is van nature trombogeen. En het is **oxideerbaar** en als het in die hoedanigheid door de glycocalyx in het endotheel komt atherogeen, pro-klontering of pro-trombotisch met snellere formatie van een plaque.
- Lp(a) heeft grotere kans om vast te gaan zitten ivm de **geoxideerde vracht**.
- Lp(a)-concentratie vooral genetisch bepaald => daarom hoef je deze test maar **eenmalig** te doen in je leven.
 - Niet te beïnvloeden door leefstijl (zover bekend)
 - (PCSK9 remmers zou tot 25% verlaging kunnen veroorzaken!?!)



1. Het is nog niet behandelbaar, niet met leefstijl en niet met medicatie dus meting vnl ihkv wetenschap
2. Iedereen kan het in principe aanvragen, het staat zelfs al in de ESC richtlijn maar in de praktijk wordt het dus weinig bepaald (wat is immers de klinische toepassing in het ziekenhuis?)
3. De reden om het te bepalen is dat indien LP(a) hoog is, je mensen kunt adviseren om extra goed op hun leefstijl te letten, want daar kun je wél wat mee ...



Maar beleid (van Remko) is dus: iedereen eens in zijn leven een Lp(a) bepaling. *Prognostisch!*

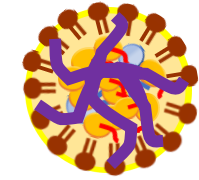
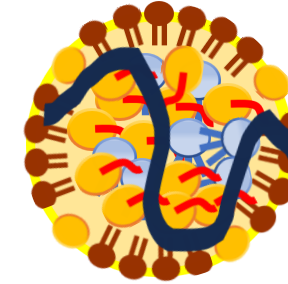
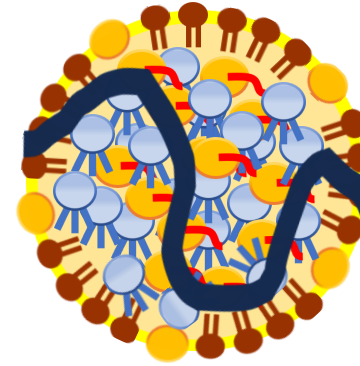
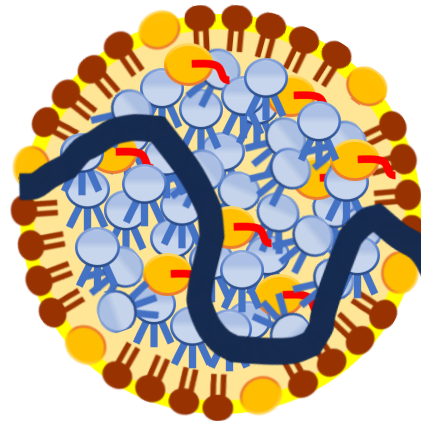
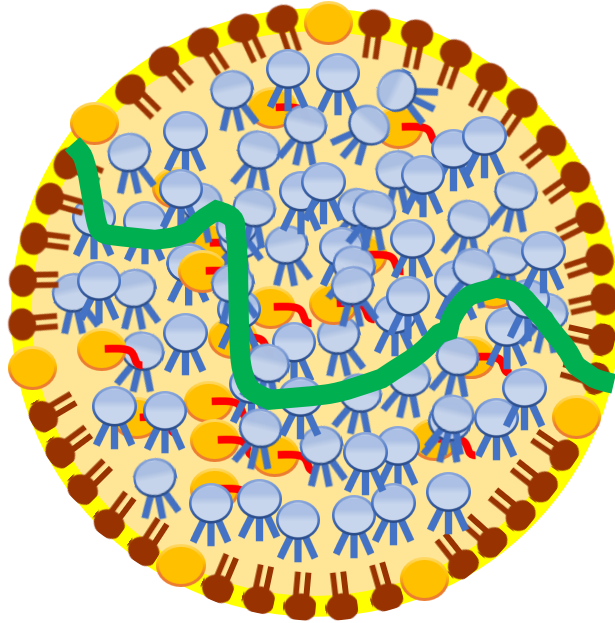
Chylomicron (B-48)

VLDL (B-100)

IDL (B-100)

LDL (B-100)

HDL (Apo A-I)



- **Chylomicronen** en **VLDL** vervoeren triglyceriden naar spieren (energie) en het restant naar vetcellen (opslag).
- **HDL** ontstaat in bloedbaan en vervoeren cholesterol naar andere organen naar bijnier, vetcellen en uiteindelijk naar de lever of darm.
- **LDL** vervoert ook cholesterol naar de lever (hergebruik) maar wanneer zij in overmaat aanwezig zijn, dan zullen ze de slagaderwand binnendringen.
- **Leefstijl** draagt bij aan oxidatie van LDL => inflammatie en atherosclerose

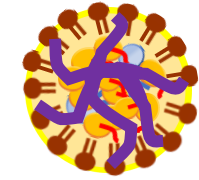
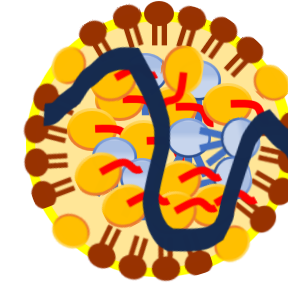
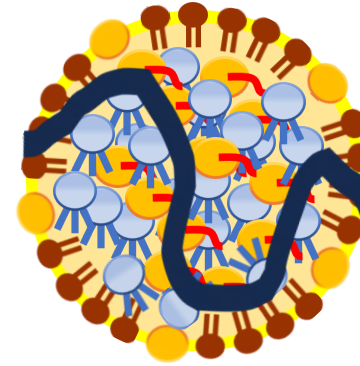
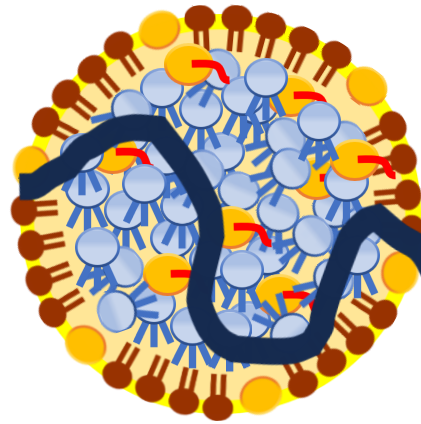
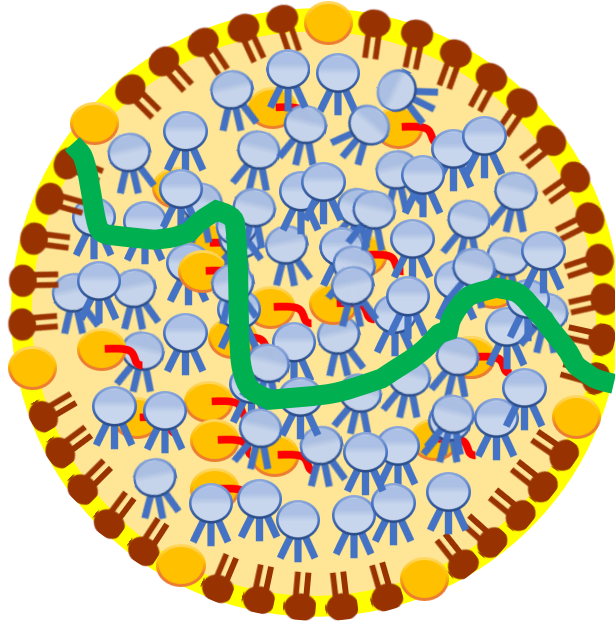
Chylomicron (B-48)

VLDL (B-100)

IDL (B-100)

LDL (B-100)

HDL (Apo A-I)



- **Hoe groter het aantal** apoB-deeltjes in de bloedbaan, hoe groter het aantal apoB-deeltjes dat de vaatwand zal binnendringen en gaan vastzitten.
- De **kleinere**, cholesterol-arme apoB-deeltjes die de arteriële wand binnendringen, hebben meer kans om vast te zitten dan grotere, cholesterolrijke, apoB-deeltjes
- **Moeten we niet ook het aantal Apo-B deeltjes meten???**

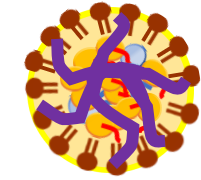
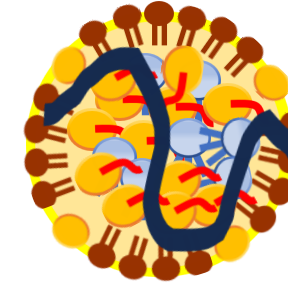
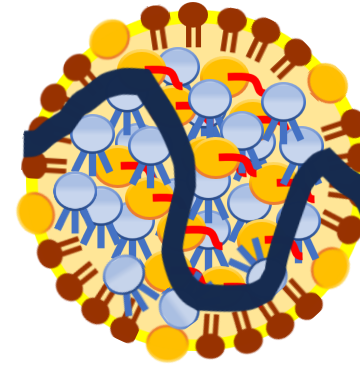
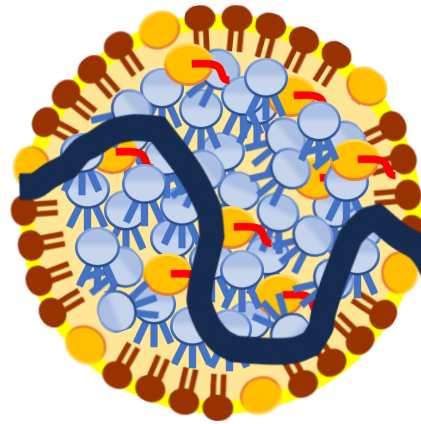
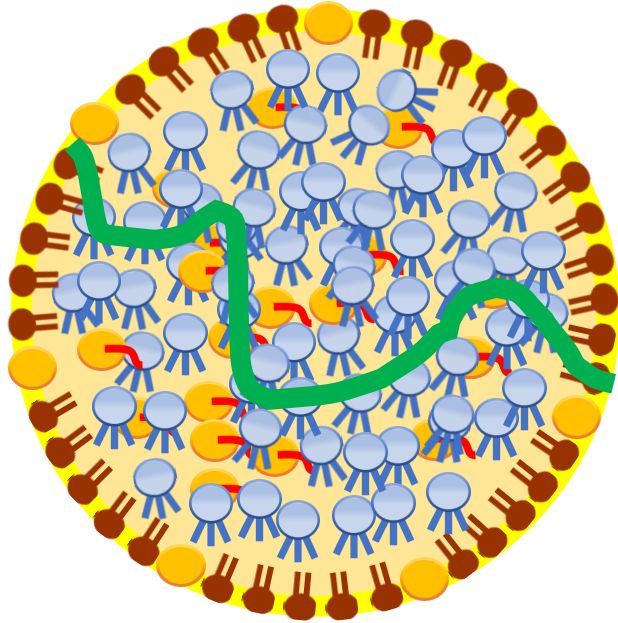
Chylomicron (B-48)

VLDL (B-100)

IDL (B-100)

LDL (B-100)

HDL (Apo A-I)



	Chylomicron	VLDL	IDL	LDL	HDL
TG (%)	90	55	30	15	15
CH (%)	1	10	10	10	5
CE (%)	3	15	35	50	30
Lipoproteïne (%)	1 (1x Apo B-48)	10 (1x Apo B-100)	10 (1x Apo B-100)	20 (1x Apo B-100)	50 (1-5x Apo A-I)
Dichtheid (g/ml)	< 0,93	0,93-1,006	1,006-1,009	1,009-1,063	1,063-1,21
Plasma tijd	± 2u	± 4-6u	± 1-2u	± 2 - 5 dagen	