

Receptor CD36 – spojnice mezi zánětem, lipidovým metabolismem a kardiovaskulárním onemocněním

(The CD36 receptor – the link between inflammation, lipid metabolism, and cardiovascular disease)

Rudolf Poledne, Ivana Králová Lesná

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 1. 2024

Přijat: 10. 1. 2024

Dostupný online: 31. 1. 2024

Klíčová slova:

Ateroskleróza

Receptor CD36

Zánět

SOUHRN

CD36/FAT (translokáza mastných kyselin) hraje centrální roli v kardiovaskulárních onemocněních, má nezměněnou strukturu u různých živočišných druhů. Jeho vyjádření v tukové tkáni, kosterním svalu, játrech a makrofázích arteriální stěny zdůrazňuje tento význam. Kromě fagocytace oxidovaných LDL (oxLDL) receptor CD36 akceleruje prozánětlivý proces v celém organismu. Specifická mikroprostředí tukové tkáně s vysokou koncentrací volných mastných kyselin, inzulinu a glukózy indukuje polarizaci specifickými metabolickými cestami k produkci metabolicky aktivovaných prozánětlivých makrofágů (MAPIM) s výraznou expresí CD36. Proporce MAPIM v lidské tukové tkáni výrazně koreluje se dvěma hlavními rizikovými faktory kardiovaskulárních nemocí – hypercholesterolemií a obezitou. Polarizace MAPIM v tukové tkáni je dána složením mastných kyselin fosfolipidů celulórní membrány a vzrůstá s proporcí palmitátu a palmitoleátu a naopak klesá s proporcí n-3 mastných kyselin, zejména kyseliny α -linolenové a eikosapentaenové. Při analýze tohoto vlivu odděleně v adipocytech a makrofázích jsme prokázali, že adipocyty tvoří vhodné mikroprostředí polarizace (s podobnými vztahy k mastným kyselinám celulórní membrány). Naproti tomu polarizace vlastních makrofágů je určena kompeticí nasyceného palmitátu a cholesterolových molekul v raftu celulórní membrány. CD36 hraje klíčovou roli v rozvoji aterosklerózy pohlcováním oxLDL, tvorbou tukových proužků a pěnových buněk až ke vzniku komplikovaných lézí. Nedostatek receptorů CD36 brzdí aterogenní proces jak v experimentu, tak u osob s jeho genetickým snížením. Komplexní role CD36 v zánětu, lipidovém metabolismu a angiogenezi hraje klíčovou roli v celulórní a orgánové komunikaci s aktivací aterogenního procesu.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

The CD36/FAT (fatty acid translocator) receptor is a crucial player in cardiovascular diseases, featuring a consistent structure across species. Its expression in adipose tissue, skeletal muscle, liver, and arterial wall macrophages underscores its importance. Beyond scavenging oxidized LDL (oxLDL), CD36 accelerates the pro-inflammatory processes in all these organs. Specific microenvironments of adipose tissue with high concentrations of free long-chain fatty acids, insulin, and glucose induce polarization by tissue-specific pathways producing metabolically activated pro-inflammatory macrophages (MAPIMs) with high CD36 expression. The proportion of MAPIMs in human adipose tissue correlates significantly with the two main risk predictors of cardiovascular diseases – hypercholesterolemia and obesity. Polarization of MAPIMs in adipose tissue is defined by the fatty acid composition of cell membrane phospholipids, and increases with the proportion of palmitic, and mainly palmitoleate, fatty acids and decreases with the presence of n-3 polyenic fatty acids, specifically α -linolenic and eicosapentaenoic fatty acids. When analysing this effect separately for adipocytes and macrophages, we found that adipocytes create a microenvironment (with a relationship similar to the effects of individual fatty acids of membrane phospholipids) beneficial for pro-inflammatory polarization. On the contrary, macrophage polarization is related to the competition of unsaturated palmitate and cholesterol molecules in the membrane raft.

CD36 is crucial for the development of atherosclerosis within the arterial wall, scavenging oxLDL producing fatty streaks and foam cells until the formation of complicated atherosclerotic lesions. CD36 deficiency attenuates atherosclerotic lesion development both in experimental models and individuals with genetic defects of this receptor. The complex role of CD36 in inflammation, lipid metabolism, and angiogenesis makes it a key player in cell- and organ-level communication, activating the atherogenic process.

Keywords:

Atherosclerosis

CD36 receptor

Inflammation

Adresa pro korespondenci: Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc., Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: rudolf.poledne@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.005

Úvod

Jedním z mnoha specifických receptorů na povrchu buňky je scavengerový receptor CD36, který je také nazýván translokáza mastných kyselin (fatty acid translocase, FAT). Domníváme se, že tato molekula hraje významnou roli v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a je pro kardiologii zajímavá. CD36 má velmi konzistentní strukturu od mušky drozofila přes myš až k člověku. Tato významně dlouhá neměnnost struktury naznačuje mimořádný význam této molekuly. CD36 se skládá ze 471 aminokyselin, z nichž je převážná část umístěna mimo buňku a jen deset je ve vnitřním cytoplazmatickém prostoru. Převážná většina dat výzkumu receptoru CD36 je získána v *in vitro* studiích a experimentech na zvířecích modelech. Již nejstarší data z počátku 90. let minulého století dokumentují účast tohoto receptoru při přeměně monocytu vstupujícího do arteriální stěny na pěnovou buňku typickou pro aterosenní plát. Receptor CD36 se vyskytuje na cirkulujících monocitech a v endoteliálních buňkách, najde se ale v řadě orgánů, z nichž nejvíce je v tukové tkáni, kosterním svalu, játrech a makrofázích v arteriální stěně.

Receptor CD36 v játrech

Nealkoholické ztukovatění jater (non-alcohol fatty liver disease, NAFLD) je v současné době nejčastější jaterní chorobou¹ a při současné přítomnosti obezity a diabetu dosahuje prevalence této choroby až 55 %. Zánět endoplazmatického retikula při hromadění mastných kyselin intracelulárně je způsoben oxidačním stresem a peroxidací.² Základní příčinou je zvýšená koncentrace volných mastných kyselin v cirkulaci a jejich akcelero- vaný transport do hepatocytů receptorem CD36/FAT.³ Význam tohoto receptoru je zdůrazněn tím, že různá koncentrace mastných kyselin v játrech odpovídá koncentraci volného cirkulujícího receptoru.^{4,5} Akcelero- vaný transport mastných kyselin do hepatocytů, jejich lokální syntéza a omezený výdej ve formě VLDL jsou příčinou jaterní steatózy postupující k jaterní steatohepatitidě a při negativním průběhu výsledně až ke karcinomu jater. Přitom prokázané změny nejsou omeze- ny pouze na hepatocyty, ale také na Kupferovy buňky a makrofágy zachycené v játrech z cirkulace.⁶ Na rozdíl od prosté steatózy s probíhajícím oxidačním stresem a zánětu vede k progresi na NAFLD spojení s hepato- apoptózou a fibrózou.⁷ K patologii vedle transportu volných mastných kyselin prostřednictvím receptoru CD36 přispívají také lokálně syntetizované volné mas- né kyseliny. Vedlejším negativním vlivem hromadění volných mastných kyselin v hepatocytu je snaha buňky se zbavit nadbytku hromaděných triglyceridů zvýšenou produkcí VLDL. Bohužel za této situace zvýšený intrace- lulární obsah triglyceridů vede k tvorbě VLDL bohatých na triglyceridy a jejich následný intravazální metaboli- smus je zpomalen za vzniku remnantních lipoproteinů. Recentně bylo prokázáno, že právě kombinace zvýšené koncentrace remnantních lipoproteinů a prozánětlivého stavu je největším rizikem kardiovaskulárního one- mocnění.⁸

Receptor CD36 v kosterním svalu a srdci

Význam receptoru CD36 v angiogenezi a lipidovém metabolismu byl popsán již na začátku tisíciletí.⁹ Klíčová role této translokázy mastných kyselin a současně specifického receptoru pro CD36 na povrchu makrofágů byla recentně souhrnně popsána.¹⁰ CD36 v první fázi přenáší volné mastné kyseliny z cirkulujícího komplexu s albuminem do intracelulárního prostoru svalové buňky.¹¹ Intracelulární transport mastných kyselin je zajišťován dvěma proteiny – proteinem vázajícím mastné kyseliny (fatty acid binding protein, FABP) a proteinem transferujícím mastné kyseliny (fatty acid transfer protein, FATP).¹⁰ Transport dlouhých řetězců mastných kyselin k vnější membráně svalových mitochondrií zajišťují tyto dva proteiny. V místě vnější membrány mitochondrií pak exprimovaný receptor CD36 přesouvá zdroj energie do vnitřního prostoru mitochondrií.¹² Expresí CD36 ve svalové buňce je stimulována vysokotukovou dietou a fyzickou aktivitou.^{13,14} Vliv těchto rozdílných fyziologických podnětů na expresi FAAS/CD36 ve svalové buňce je spojen se zvýšením koncentrace volných mastných kyselin účinkem lipoproteinové lipázy na chylomikrony a současně vlivem hormon-senzitivní lipázy mobilizující volné mastné kyseliny z adipocytů. Syntéza, aktivita a lokalizace proteinu CD36 ve svalové buňce akcelero- uje transport mastných kyselin do svalu a dodává substrát mitochondriím pro tvorbu adenosintrifosfátu (ATP). Řada metabolických studií ukazuje zvýšení mRNA receptoru CD36 po cvičení a vysokotukové dietě rozdílné mezi štíhlými a obézními jedinci, je tedy pravděpodobné, že regulace syntézy receptoru CD36 na povrchu svalové buňky může přispívat k patologii lidské obezity.

Nejsou pochopitelně žádná data prokazující vliv cvičení na expresi receptoru CD36 v lidském myokardu. Není ale důvod předpokládat, že transport mastných kyselin a jejich oxidace se v srdci člověka výrazně liší od kosterního svalu a v případě myokardu reprezentuje až 80 % jeho potřebné energie. Je zajímavé, že reakce žen na zvýšení fyzické zátěže vykazuje výrazně nižší odpověď mRNA receptoru CD36,¹⁵ což autoři vysvětlují rozdíly v typu svalových vláken mužů a žen.¹⁶ Údaje o vlivu proteinu CD36 v srdečním svalu jsou omezeny prakticky pouze na studium experimentálních modelů. Obecně platí, že 70–90 % energie normálně fungujícího srdce v experimentálním modelu pochází z mastných kyselin.¹⁷ Transport mastných kyselin přes celulární membránu myocytů zajišťuje i zde právě receptor CD36 (jako translokáza). Na myším CD36 KO (knock-out) modelu byl prokázán výrazně snížený transport mastných kyselin do myokardu se současným zvýšením utilizace glukózy v srdci.¹⁸ Nedostatek mastných kyselin v myokardu u této genetické poruchy způsobuje změnu produkce katecholaminů a snižuje rozsah experimentálně vyvolaného srdečního selhání. Na obdobném modelu potkana se ukázalo, že vysokotuková dieta snižuje množství receptoru CD36 v srdci a akcelero- uje transport glukózy do srdečního svalu.¹⁹ Základní význam receptoru CD36 v srdečním svalu je v úzké spolupráci s FATP při transportu volných mastných kyselin z albuminu do intracelulárního prostoru.²⁰ Mastná kyselina ve formě acetylkoenzymu A (acetylCoA) je pak na vnější membráně mitochondrií pomocí karnitinu přenesena do vnitřního prostoru mitochondrie k oxidaci a produkci ATP.

Receptor CD36 v tukové tkáni

Vzhledem k významu receptoru CD36 pro lipidový metabolismus a výměnu mastných kyselin mezi buňkou a intercelulárním prostředím je exprese tohoto receptoru v tukové tkáni věnována velká pozornost. Právě v této tkáni je patrná duální funkce tohoto receptoru: probíhá zde jak vychytávání mastných kyselin s dlouhým řetězcem (zejména adipocyty) a vychytávání LDL (zejména oxidativně změněných), tak stimulace imunitních drah se vztahem k metabolickým komplikacím obezity. Receptor CD36 i na povrchu adipocytů funguje jako translokáza mastných kyselin akcelerující transport mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Zvýšený intracelulární obsah těchto mastných kyselin může alternativně vést k patologické oxidaci a vzniku volných radikálů²¹ v tukové tkáni.

Jak již bylo uvedeno, CD36 se s vysokou afinitou váže na oxidativně změněné lipoproteiny a na povrch apoptotických buněk. Je zapojen do signalizace vrozeného imunitního systému tzv. DAMPS (danger associated molecular patterns), kdy přítomnost těchto molekulárních sekvencí (glykované, oxidované) informuje o výskytu potenciálně nebezpečných endogenních struktur. Spuštění kaskády imunitních dějů vedoucí k aktivaci nukleárního faktoru kappaB (NFκB) a k uvolnění cytokinů, jako jsou tumor nekrotizující faktor alfa (TNFα), interleukin 6 (IL-6) a další, mění mikroprostředí tukové tkáně, narušuje fyziologické signální dráhy a přispívá k rozvoji inzulinové rezistence. Tyto cytokiny prozánětlivě stimulují adipocyty a zvyšuje se nejen extracelulární koncentrace volných mastných kyselin,²² ale rozvíjí se i dysfunkce lysozomů v adipocytech a další prozánětlivé změny.²³ Prozánětlivé cytokiny uvolněné z makrofágů i adipocytů dále stimulují migraci imunitních buněk do tukové tkáně. Tím dochází k další akceleraci patologické parakrinní smyčky mezi adipocyty a makrofágy podporující rozvoj dysfunkce tukové tkáně.

V *in vitro* studii byl prokázán význam CD36 pro diferenciaci preadipocytů do zralých adipocytů,²⁴ což je děj významný pro funkci tukové tkáně. Vzhledem ke komplexnosti receptoru CD36 a jeho expresi na endotelových buňkách je pravděpodobné, že se spoluúčastní i neovaskularizace nezbytné pro narůstající metabolické nároky hypertrofované tukové tkáně.²⁵ Na zvířecím modelu bylo také prokázáno, že se CD36 aktivně podílí na zajištění metabolických nároků hnědé tukové tkáně.²⁶

Lze tedy shrnout, že CD36 je klíčový multifunkční receptor, jenž propojuje v tukové tkáni metabolismus lipidů, zánět a angiogenezi, a je pravděpodobné, že se spolupodílí na komunikaci na buněčné i orgánové úrovni. Dysfunkce tukové tkáně spojená s obezitou a inzulinovou rezistencí je spojena i s vysokou expresí markeru CD36.

Receptor CD36 v arteriální stěně

Je velmi nepravděpodobné, že by aterosklerózu indukovaly za fyziologické situace LDL částice nesoucí molekuly cholesterolu z jater do extrahepatálních tkání. Podobně jako u jiných patologií hrají i v ateroskleróze hlavní roli volné radikály indukující oxidaci LDL (oxLDL). Za fyziologických podmínek je malé množství vznikajících oxLDL

fagocytováno v Kupferových buňkách, sinusoidálních endotelálních buňkách a cirkulujících makrofázích.²⁷ OxLDL jsou dokonce považovány za signální molekuly,²⁸ které v cirkulujících monocitech mění genovou expresi a stimuluji jejich adhezi k endotelálním buňkám a následně migraci do arteriální stěny. Zda je oxLDL skutečně signální spouštěcí molekula, však lze pouze spekulovat, protože ani jejich intravazální koncentrace, ani koncentrace protilátek proti oxLDL nebyly prokázány jako rizikový faktor aterosklerotické srdeční choroby a ani preventivně podávané antioxidanty (alfa-tokoferol) neprokázaly pozitivní vliv na snížení klinických komplikací aterosklerózy.²⁸

Vše se totiž odehrává až v subendotelálním prostoru velkých a středně velkých arterií s klíčovou rolí receptoru CD36. Ta je prokázána jak na experimentálním modelu CD36 KO myši,²⁹ tak u defektu CD36 u takto postižených subjektů.³⁰ Základem aterosklerotického procesu³¹ je interakce oxLDL a receptoru CD36 na makrofázích a jejich přeměna na pěnové buňky, podobně distálním orgánům,²⁸ jak je popsáno v přechozích částech.

Hyperlipoproteinemie, sterilní zánět, migrace makrofágů a jejich fagocytóza oxLDL vedou ke vzniku tukových proužků pěnových buněk, k aktivaci svalových buněk cévních stěn a finálně ke vzniku komplikovaných lézí. Je velmi pravděpodobné, že scavengerový receptor CD36 odstartuje v subendotelu arterie vychytávání nejen oxLDL částic, ale také současně cholesterolu z remnantních částic vznikajících z lipoproteinů bohatých na triglyceridy. U pacientů s kombinovanou hyperlipoproteinemií koncentrace triglyceridů určuje riziko klinických komplikací aterosklerózy lépe než vlastní koncentrace LDL cholesterolu.³² Kombinace zvýšené koncentrace remnantních lipoproteinů a zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) se recentně ukazuje jako největší riziko aterosklerotické choroby srdeční.⁸

CD36 hraje také podstatnou roli v metabolismu tuků v dietě, což je prokázáno na osobách s deficiencí CD36. Tyto osoby mají v důsledku nižší koncentrace CD36 v hypothalamu³³ zvýšenou preferenci k tučným jídlům.³⁴ Navíc nejsou schopny vytvořit zásobní pohotovost triglyceridů v srdci³⁵ a signalizují změny celkových triglyceridů v tkáních a snížení koncentrace volných mastných kyselin v séru.³⁶

Navíc k funkci scavengerových receptorů CD36 eliminujících oxidované LDL částice z mezibuněčných prostor cévních stěn se projevuje i regulační vliv tohoto receptoru. Akcelerovaný transport volných mastných kyselin do makrofágů v cévní stěně mění oxidační cestu v mitochondriích těchto buněk. Místo oxidační cesty produkující energii v mitochondriích se metabolická cesta mění na produkci peroxidu vodíku a volných radikálů.⁷ Tato změna vede k akceleraci prozánětlivé charakteristiky v subendotelálním prostoru arteriální stěny. Současně oxidované LDL částice stimulují eozinofily ve stejném prostředí, což prokazatelně mění polarizaci makrofágů z protizánětlivého fenotypu M2 na zánětlivý M1.³⁷

V rámci studia role prozánětlivého stavu v iniciálních fázích aterosklerózy jsme v několika návazných studiích analyzovali polarizaci makrofágů v tukové tkáni osob bez klinických manifestací aterosklerózy. Jednoznačně jsme prokázali existenci specifické subpopulace makrofágů s velmi vysokou expresí znaku CD36. Specifické mikro-

prostředí v tukové tkáni s vysokou koncentrací volných mastných kyselin, inzulínu a glukózy indukuje polarizaci tkáňově specifickou cestou vedoucí ke vzniku tzv. metabolicky aktivovaných makrofágů (metabolically activated proinflammatory macrophages, MAPIM). Proporce těchto makrofágů s vysokou expresí CD36 v tukové tkáni významně koreluje s přítomností nejvýznamnějších rizikových faktorů KVO – hypercholesterolemie a obezity.³⁸ Tento děj je zřejmě reverzibilní, neboť užívání statinů vedlo k snížení zastoupení takto stimulovaných makrofágů.³⁹ Na druhou stranu intercelulární prostředí tukové tkáně s vysokým zastoupením makrofágů s vysokou expresí CD36 tukové tkáně neovlivnilo v *in vitro* experimentu kapacitu reverzního transportu cholesterolu.

Zejména vztah proporce MAPIM ke koncentraci cirkulujících lipoproteinů byl prokázán jak ve viscerální, tak v perivaskulární tukové tkáni.^{40,41} Je velmi pravděpodobné, že na tomto vztahu participuje zejména přímý přenos volného cholesterolu na celulární membránu.⁴² Celulární membrána hraje v polarizaci makrofágů tukové tkáně významnou roli, jak ukázala analýza spektra mastných kyselin ve fosfolipidech celulárních membrán celé tukové tkáně. Proporce MAPIM signifikantně vzrůstá s proporcí kyseliny palmitové a zejména palmitolejové a naopak klesá s přítomností n-3 polyenových mastných kyselin – kyselinou α -linolenovou a eikosapentaenovou a proporcí n-3/n-6 PUFA.⁴³ V následujícím experimentu jsme hledali odpověď na otázku, zda tato polarizace souvisí s celulární membránou adipocytu nebo makrofágů. Ukázalo se, že vlastní prostředí adipocytů může ovlivňovat polarizaci obdobně jako v celé tukové tkáni. Zcela jiná situace byla u buněčných membrán makrofágů, kde nebyly nalezeny žádné podobné vztahy k polarizaci makrofágů jako v celé tukové tkáni a adipocytech. Naopak, proporce MAPIM signifikantně klesala se zastoupením nasycené mastné kyseliny palmitové bez dalšího vlivu ostatních analyzovaných mastných kyselin. Na základě současných znalostí o struktuře raftů celulární membrány lze tato data vysvětlit vytěšňováním palmitátu molekulami cholesterolu. Tento model předpokládá kompetici molekuly nasycené mastné kyseliny a volného cholesterolu, dvou molekul, které jsou určující pro současnou koncepci raftu celulární membrány.⁴² Naše studie chování tukové tkáně *in vivo* však neposkytuje dostatečné údaje pro potvrzení tohoto modelu.

Role receptoru CD36 v chronickém zánětu

I když není znám mechanismus, kterým CD36 stimuluje aktivaci toll-like receptorů (TLR), je prokázáno, že komplex CD36 – TLR4 – TLR6 aktivuje transkripci nukleárního faktoru κ B.⁴⁴ Tato aktivace spustí sterilní zánětlivou změnu makrofágů a jejich stimulaci proteinem 3 vázajícím nukleotid (inflamazomem) a vysvětluje účast receptoru CD36 v centrálním zánětu.

Na druhou stranu monocyty periferní krve zdravých jedinců mají intracelulárně jistý obsah důležitého protizánětlivého cytokinu IL-10 a jeho produkce je v lineárním vztahu k expresi CD36 na povrchu monocytů.⁴⁵ To znamená, že receptor CD36 má vedle důležité prozánětlivé aktivity současně také vliv protizánětlivý. Řada experimen-

tálních modelů (pro přehled)³¹ skutečně ukazuje, že CD36 v návaznosti na různé ligandy může mít jak zánětlivý, tak protizánětlivý vliv. Jeho fyziologická funkce fagocytovat oxLDL a dalších prozánětlivých molekul v určitém fyziologickém rozmezí a až akcelerace růstu volných radikálů vede k proaterogennímu vlivu receptoru CD36.

Závěr

Receptor CD36/FAT hraje důležitou kardiometabolickou roli v mnoha orgánech. Vede ke kumulaci lipidů v játrech, ovlivňuje energetický mechanismus srdce a svalů a indukuje prozánětlivou aktivitu tukové tkáně. Jeho přítomnost je klíčová v subendoteliálním prostoru arterií, kde za fyziologických okolností, při nepřítomnosti rizikových faktorů aterosklerózy, může hrát i protektivní antioxidační roli. Při zvýšeném kardiovaskulárním riziku a vyšší nabídce oxLDL je fagocytóza makrofágy prostřednictvím CD36 pozitivní proces, který ale finálně vede k iniciaci a propagaci aterogenního procesu, vzniku komplikovaných lézí a klinickým komplikacím.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že neexistuje žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-01-00022. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden podle etických standardů. Výzkum byl schválen Etickou komisí při Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní Thomayerovou nemocnicí s multicentrickou působností pod jednacím číslem G-19-29 dne 12. 6. 2019.

Informovaný souhlas

Účast pacientů ve studii byla dobrovolná a anonymní. Pacienti podepsali informovaný souhlas.

Literatura

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793–801.
2. Chen Z, Tian R, She Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2020;152:116–141.
3. Hajri T, Abumrad NA. Fatty acid transport across membranes: relevance to nutrition and metabolic pathology. *Annu Rev Nutr* 2002;22:383–415.
4. Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes* 2007;56:2863–2871.
5. Aguer C, Mercier J, Man CY, et al. Intramyocellular lipid accumulation is associated with permanent relocation *ex vivo* and *in vitro* of fatty acid translocase (FAT)/CD36 in obese patients. *Diabetologia* 2010;53:1151–1163.
6. Niu B, He K, Li P, et al. SIRT1 upregulation protects against liver injury induced by a HFD through inhibiting CD36 and the NF- κ B pathway in mouse kupffer cells. *Mol Med Rep* 2018;18:1609–1615.

7. Hirsova P, Gores GJ. Death Receptor-Mediated Cell Death and Proinflammatory Signaling in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015;1:17–27.
8. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Dual elevated remnant cholesterol and C-reactive protein in myocardial infarction, atherosclerotic cardiovascular disease, and mortality. *Atherosclerosis* 2023;379:117141.
9. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001;108:785–791.
10. Ramos-Jiménez A, Zavala-Lira RA, Moreno-Brito V, et al. FAT/CD36 Participation in Human Skeletal Muscle Lipid Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022;12:318.
11. Schenk S, Horowitz JF. Coimmunoprecipitation of FAT/CD36 and CPT I in skeletal muscle increases proportionally with fat oxidation after endurance exercise training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E254–E260.
12. Smith BK, Jain SS, Rimbaud S, et al. FAT/CD36 is located on the outer mitochondrial membrane, upstream of long-chain acyl-CoA synthetase, and regulates palmitate oxidation. *Biochem J* 2011;437:125–134.
13. Baker PR, 2nd, Boyle KE, Koves TR, et al. Metabolomic analysis reveals altered skeletal muscle amino acid and fatty acid handling in obese humans. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2015;23:981–988.
14. Frandsen J, Sahl RE, Rømer T, et al. Extreme duration exercise affects old and younger men differently. *Acta Physiol (Oxf)* 2022;235:e13816.
15. Kiens B, Roepstorff C, Glatz JF, et al. Lipid-binding proteins and lipoprotein lipase activity in human skeletal muscle: influence of physical activity and gender. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97:1209–1218.
16. Lundsgaard AM, Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism – molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:195.
17. Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovasc Res* 2017;113:411–421.
18. Umbarawan Y, Syamsunarno M, Koitabashi N, et al. Myocardial fatty acid uptake through CD36 is indispensable for sufficient bioenergetic metabolism to prevent progression of pressure overload-induced heart failure. *Sci Rep* 2018;8:12035.
19. Zhang H, Xiao Y, Nederlof R, et al. NLRX1 Deletion Increases Ischemia-Reperfusion Damage and Activates Glucose Metabolism in Mouse Heart. *Front Immunol* 2020;11:591815.
20. Muscella A, Stefàno E, Lunetti P, et al. The Regulation of Fat Metabolism During Aerobic Exercise. *Biomolecules* 2020;10:1699.
21. Matsuzawa-Nagata N, Takamura T, Ando H, et al. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism* 2008;57:1071–1077.
22. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2062–2068.
23. Luo X, Li Y, Yang P, et al. Obesity induces preadipocyte CD36 expression promoting inflammation via the disruption of lysosomal calcium homeostasis and lysosome function. *EBioMedicine* 2020;56:102797.
24. Christiaens V, Van Hul M, Lijnen HR, et al. CD36 promotes adipocyte differentiation and adipogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:949–956.
25. Bou Khzam L, Son NH, Mullick AE, et al. Endothelial cell CD36 deficiency prevents normal angiogenesis and vascular repair. *Am J Transl Res* 2020;12:7737–7761.
26. Silhavy J, Mlejnek P, Šimáková M, et al. CD36 regulates substrates utilisation in brown adipose tissue of spontaneously hypertensive rats: In vitro study. *PLoS One* 2023;18:e0283276.
27. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963–20966.
28. Zingg JM, Vlad A, Ricciarelli R. Oxidized LDLs as Signaling Molecules. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:1184.
29. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000;105:1049–1056.
30. Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, et al. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *J Clin Invest* 1995;96:1859–1865.
31. Zhao L, Varghese Z, Moorhead JF, et al. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis. *Br Med Bull* 2018;126:101–112.
32. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777–2782.
33. Le Foll C, Dunn-Meynell A, Musatov S, et al. FAT/CD36: a major regulator of neuronal fatty acid sensing and energy homeostasis in rats and mice. *Diabetes* 2013;62:2709–2716.
34. Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, et al. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J Lipid Res* 2012;53:561–566.
35. Tanaka T, Nakata T, Oka T, et al. Defect in human myocardial long-chain fatty acid uptake is caused by FAT/CD36 mutations. *J Lipid Res* 2001;42:751–759.
36. Love-Gregory L, Abumrad NA. CD36 genetics and the metabolic complications of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:527–534.
37. Qin M, Wang L, Li F, et al. Oxidized LDL activated eosinophil polarize macrophage phenotype from M2 to M1 through activation of CD36 scavenger receptor. *Atherosclerosis* 2017;263:82–91.
38. Kralova Lesna I, Petras M, Cejkova S, et al. Cardiovascular disease predictors and adipose tissue macrophage polarization: Is there a link? *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:328–334.
39. Kauerova S, Bartuskova H, Muffova B, et al. Statins Directly Influence the Polarization of Adipose Tissue Macrophages: A Role in Chronic Inflammation. *Biomedicine* 2021;9:1–13.
40. Poledne R, Kralova Lesna I, Kralova A, et al. The relationship between non-HDL cholesterol and macrophage phenotypes in human adipose tissue. *J Lipid Res* 2016;57:1899–1905.
41. Poledne R, Králová Lesná I. Adipose tissue macrophages and atherogenesis – a synergy with cholesterolaemia. *Physiol Res* 2021;70(Suppl4):S535–S549.
42. Paukner K, Králová Lesná I, Poledne R. Cholesterol in the Cell Membrane – An Emerging Player in Atherogenesis. *Int J Mol Sci* 2022;23:533.
43. Poledne R, Malinska H, Kubatova H, et al. Polarization of Macrophages in Human Adipose Tissue is Related to the Fatty Acid Spectrum in Membrane Phospholipids. *Nutrients* 2019;12:8.
44. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol* 2010;11:155–161.
45. Barrett L, Dai C, Gamberg J, et al. Circulating CD14-CD36+ peripheral blood mononuclear cells constitutively produce interleukin-10. *J Leukoc Biol* 2007;82:152–160.