



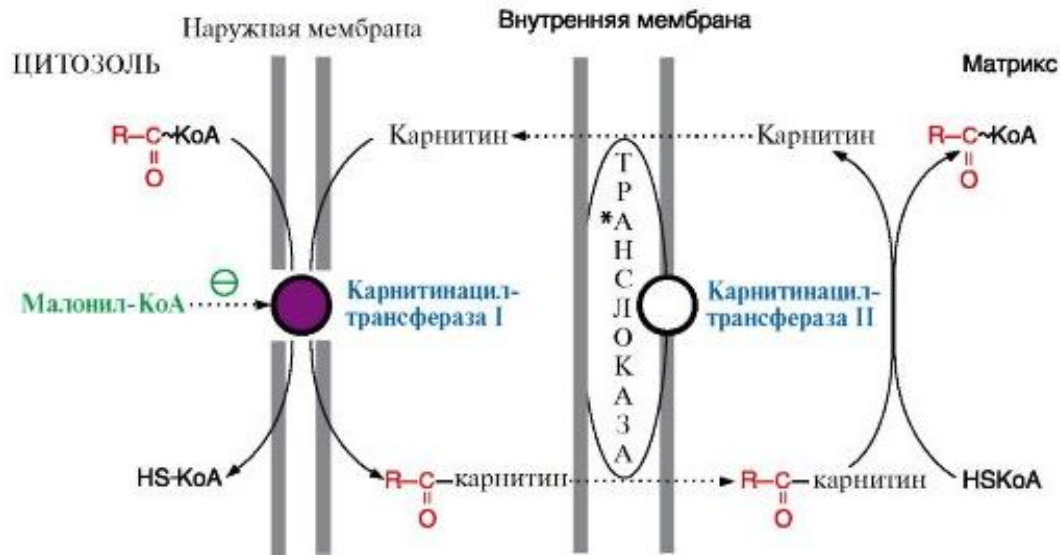
Регуляция и патология липидного обмена

Лекция № 9



Регуляция β -окисления жирных кислот

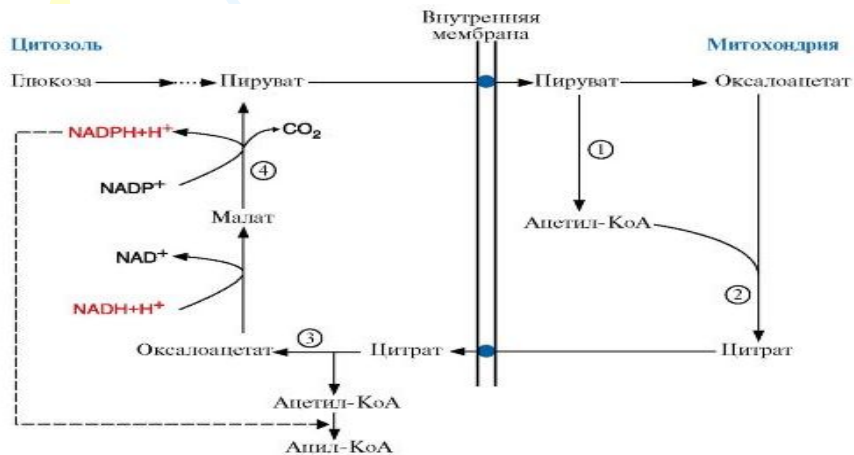
Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
Ацил-КоА + карнитин \rightarrow ацилкарнитин	Ацилкарнитинтрансфераза I	Метаболиты: АМФ, АДФ, карнитин, жирные кислоты, Ацил-КоА (цитозоль) Гормоны: Глюкагон, адреналин	Метаболиты: Малонил-КоА, АТФ, цитрат, Ацил-КоА (митохондрия)



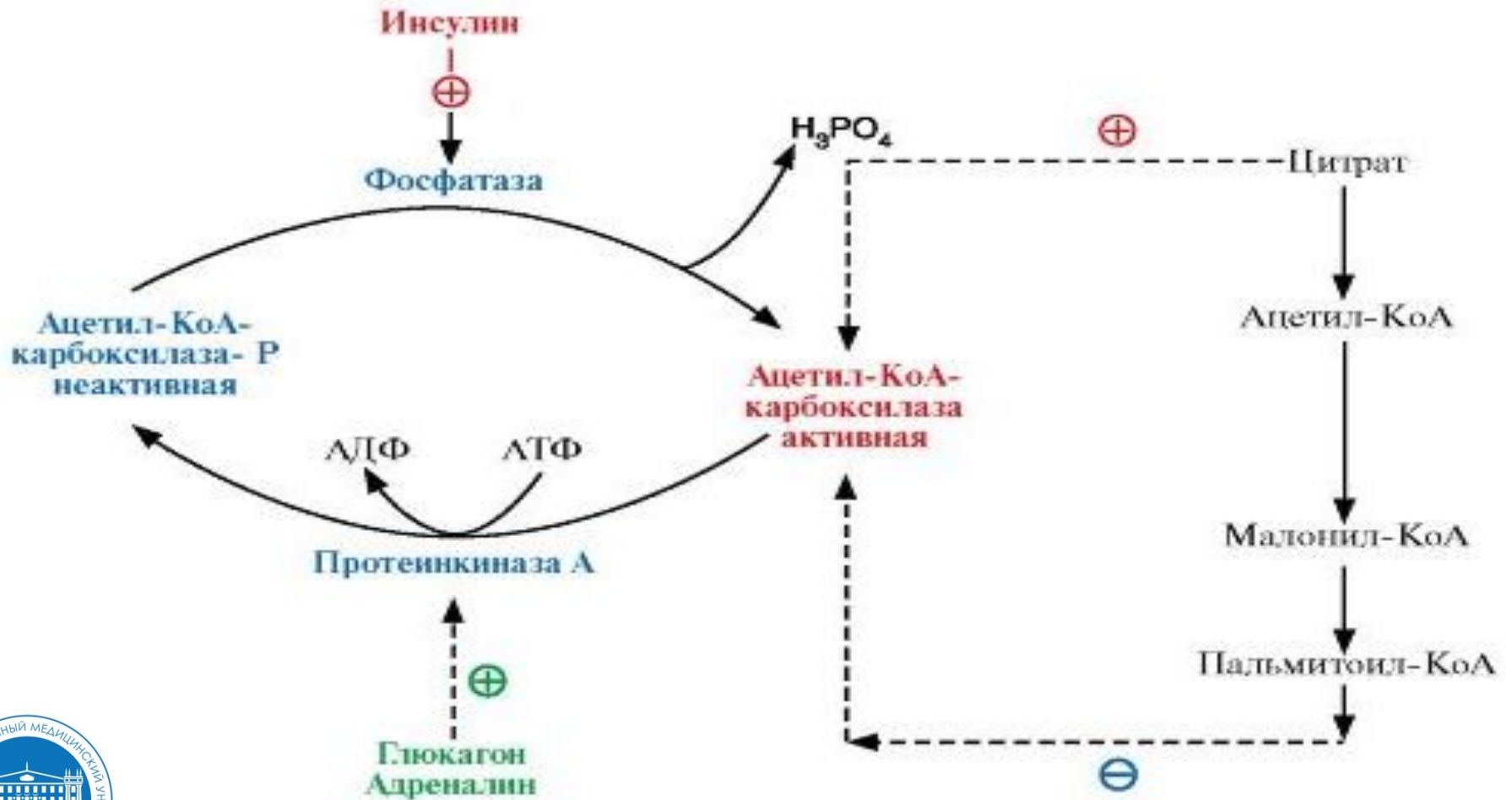


Регуляция синтеза жирных кислот

Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
<p>Ацетил-КоА → Малонил-КоА</p>	<p>Ацетил-КоА- карбоксилаза</p>	<p>Метаболиты: АТФ, Mg²⁺, НАДФН*Н⁺, Малонил-КоА, Ацетил-КоА Цитрат (Глюкоза), Гормоны: Инсулин</p>	<p>Метаболиты: жирные кислоты, АМФ, АДФ, Гормоны: Глюкагон, адреналин (через ц-АМФ-зависимую протеинкиназу катализируют фосфолирирование ацетил- КоА-карбоксилазы и переводят ее в неактивную форму, ингибируя процесс липогенеза)</p>

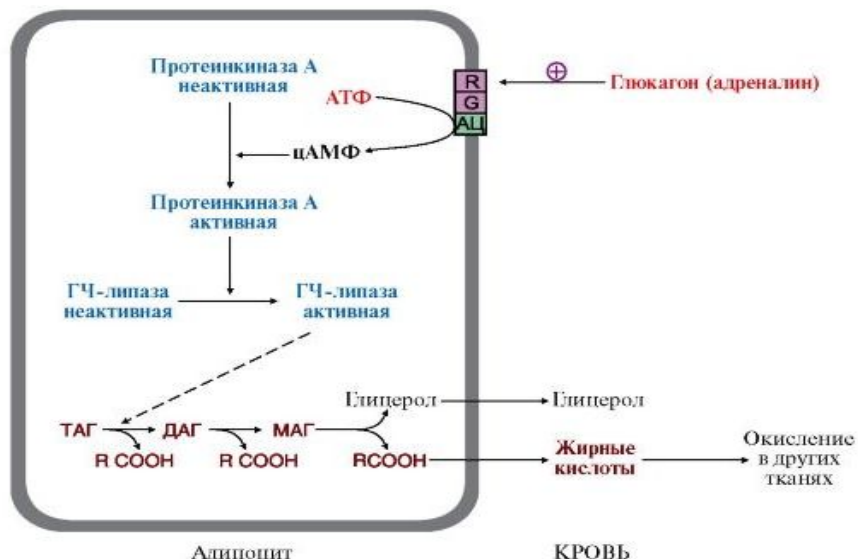


Регуляция ацетил-КоА-карбоксилазы



Регуляция катаболизма триацилглицеролов (мобилизация жира из жировых депо)

Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
ТАГ → Ацил-КоА	Липаза	<p>Через цАМФ и аденилатциклазу: АДФ, АМФ, Гормоны: АКТГ, ТТГ, гормон роста катехоломины (адреналин, норадреналин, глюкагон) Через цАМФ и фосфодиэстеразу: инсулин</p>	<p>Через цАМФ и аденилатциклазу: кетоновые тела, инсулин Через цАМФ и фосфодиэстеразу: гормоны щитовидной железы</p>



Патология липидного обмена

Нарушения переваривания и всасывания

(заболевания поджелудочной железы, печени, желчевыводящих путей, кишечника)

Нарушения межуточного обмена

- Нарушение обмена холестерина
- Сахарный диабет
- Жировая дистрофия печени
- Ожирение
- Гиперлиппротеинемии





Патология липидного обмена при атеросклерозе

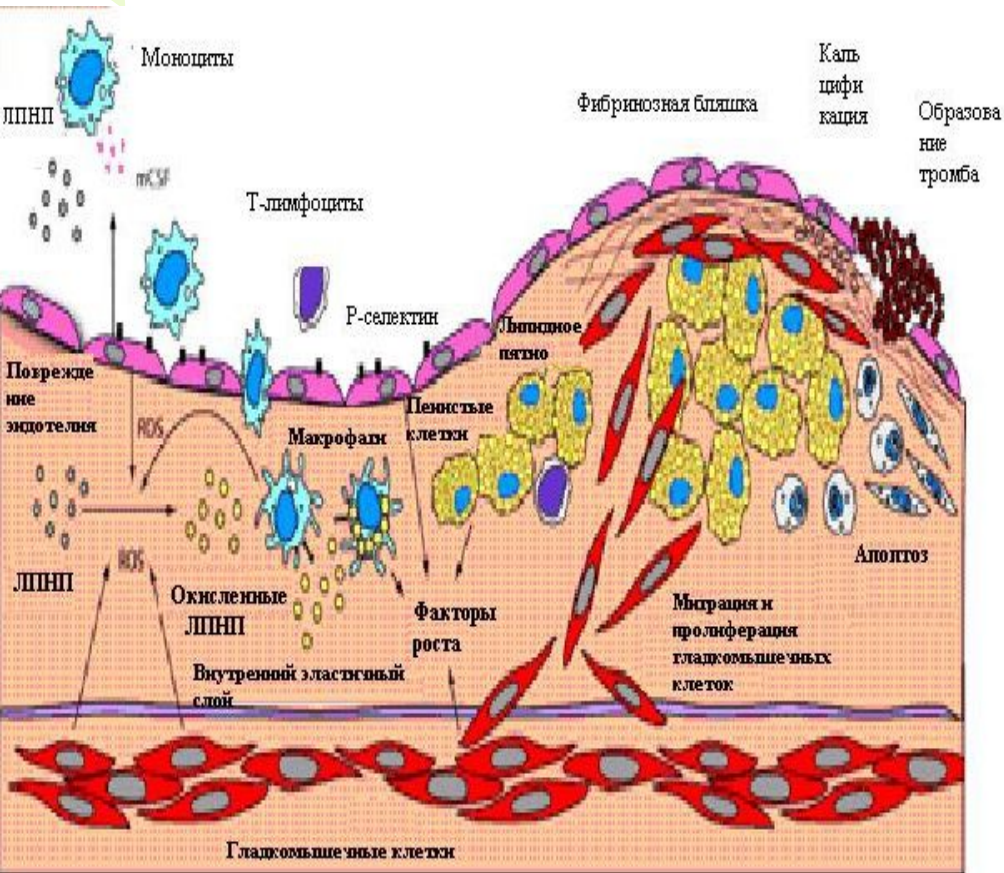


Различают три основные стадии формирования атеросклеротической бляшки (атерогенез):

1. **Образование липидных пятен и полосок (стадия липоидоза).**
2. **Образование фиброзной бляшки (стадия липосклероза).**
3. **Формирование осложненной атеросклеротической бляшки.**



Механизм развития атеросклеротической бляшки



mCSF-колониестимулирующий фактор для макрофагов

ROS-активные формы кислорода

MCP-1-хемоаттрактант для макрофагов белок 1

1. Повышается содержание ЛПНП в крови
2. Повышается время жизни ЛПНП
3. Повышается содержание в крови поврежденных в результате ПОЛ и гликозилирования ЛПНП
4. Понижается поглощение ЛПНП клетками тканей
5. Повышается поглощение ЛПНП макрофагами с помощью сквенджер рецепторов
6. Перегруженные холестерином макрофаги превращаются в «пенистые» клетки
7. «Пенистые» клетки проникают под слой эндотелиальных клеток
8. Повышение количества «пенистых» клеток вызывает повреждение эндотелия
9. На поврежденной поверхности происходит агрегация тромбоцитов

Российское кардиологическое общество

**Национальное общество по изучению атеросклероза
(НОА)**

**Российское общество кардиосоматической реабилитации
и вторичной профилактики (РосОКР)**

**Диагностика и коррекция нарушений липидного
обмена с целью профилактики и лечения
атеросклероза**

**Российские рекомендации
VI пересмотр
Москва 2017 год**





Классификация рекомендаций

Класс I	Рекомендуемое вмешательство, вид терапии несомненно полезны и эффективны
Класс II a	Рекомендуемое вмешательство, скорее всего, полезно и эффективно
Класс II b	Рекомендуемое вмешательство не получило убедительных данных своей эффективности и не сопровождается очевидной пользой
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства, терапии не подтверждена в исследованиях и может принести вред



Уровень доказанности в рекомендациях

Уровень А	Данные получены из рандомизированных клинических исследований
Уровень В	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень С	Рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи



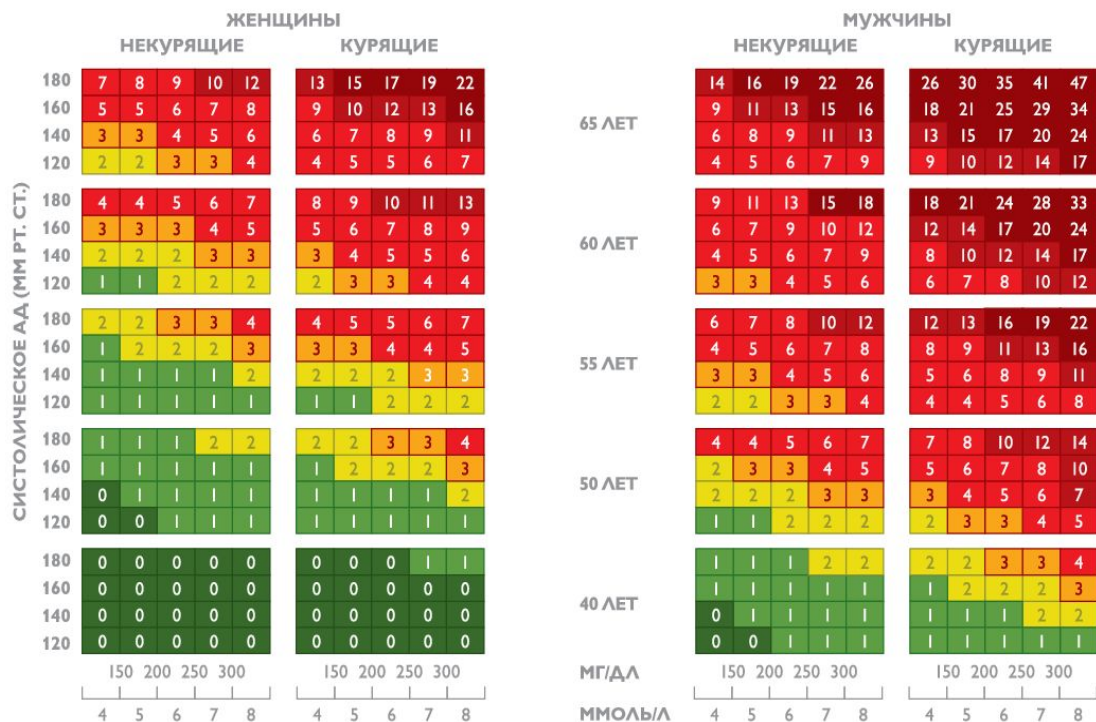
Факторы риска развития атеросклероза

Класс

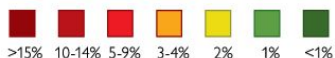
Уровень

Возраст	Мужчины > 40 лет, женщины > 55 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертензия	АД \geq 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,1 и 7,0 ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)	I	C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия, по данным анамнеза	IIa, IIb и III тип	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин \geq 94 см, у женщин \geq 80 см	I	C
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин	I	C

Суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет (Шкала SCORE)



ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН ТАБЛИЦА РИСКА SCORE



Суммарный риск SCORE ≥ 5 считается высоким

Например:

— если вы мужчина, 50 лет, курящий, с уровнем систолического (верхнего) АД 160 мм рт.ст. и уровнем общего холестерина 5 ммоль/л, то ваш риск по Шкале SCORE — 6%, т. е. **ВЫСОКИЙ**.

— Если вы откажетесь от курения, то ваш риск по Шкале SCORE уменьшится вдвое и составит 3%, т. е. риск станет **УМЕРЕННЫМ**.

— Если, бросив курить, вы еще и достигните целевых уровней артериального давления, т. е. менее 140/90 мм рт.ст. — риск по Шкале SCORE составит 1%, т. е. ваш риск — **НИЗКИЙ**.

ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН ШКАЛА ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА



Для людей моложе 40 лет рекомендуется пользоваться Шкалой относительного риска. Шкала используется безотносительно пола и возраста человека и учитывает три фактора: систолическое (верхнее) артериальное давление, уровень общего холестерина и факт курения. Технология ее использования аналогична таковой для основной Шкалы SCORE.

Однозначных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний не существует, однако установлены предрасполагающие факторы. Их принято называть факторами риска.

Факторы риска взаимосвязаны и усиливают действие друг друга, поэтому врачи определяют суммарный сердечно-сосудистый риск. Сделать это можно по Шкале SCORE, которая применяется во всех европейских странах, в том числе в России.

Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) позволяет оценить риск смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет. Рекомендуется использовать Шкалу SCORE для людей в возрасте 40 лет и старше.

Для определения сердечно-сосудистого риска по Шкале SCORE необходимо знать возраст и пол человека, уровень общего холестерина и уровень систолического (верхнего) артериального давления, а также — курит человек или нет.

Как использовать Шкалу SCORE

Вначале выберите подходящую вам сторону Шкалы. Левая отражает риск для женщин, правая — для мужчин.

Выберите горизонтальные столбцы, соответствующие вашему возрасту (40 лет, 50 лет, 55 лет, 60 лет и 65 лет).

Каждому возрасту соответствуют два столбца: левый столбец относится к некурящим, правый — к курящим. Выберите тот, который относится к вам.

Каждый столбец разделен на четыре горизонтальных строки, соответствующие уровню систолического (верхнего) артериального давления (120 мм рт. ст., 140 мм рт. ст., 160 мм рт. ст., 180 мм рт. ст.), и пять вертикальных столбцов, соответствующих уровню общего холестерина (4 ммоль/л, 5 ммоль/л, 6 ммоль/л, 7 ммоль/л, 8 ммоль/л).

В выбранном вами столбце найдите ячейку, соответствующую вашему уровню систолического (верхнего) артериального давления и уровню общего холестерина. Цифра в данной ячейке указывает на ваш суммарный сердечно-сосудистый риск.

Риск менее 1% считается НИЗКИМ
в пределах ≥ 1 до 5% — УМЕРЕННЫМ
 ≥ 5 до 10% — ВЫСОКИМ
 $\geq 10\%$ — ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ

Пользуясь этой Шкалой, вы можете определить, насколько ваш сердечно-сосудистый риск выше минимального. Минимальный сердечно-сосудистый риск имеют некурящие люди с уровнем артериального давления 120/80 мм рт. ст. и общего холестерина — 4 ммоль/л.





Категории риска

Выделяют 4 категории сердечно-сосудистого риска:

- **очень высокий,**
- **высокий,**
- **умеренный**
- **низкий**

Типы гиперлипидемии в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения представлены в табл.

Она позволяет определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии.

Так, IIa, IIb и III типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы «относительно» атерогенными.



Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none">• Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий.• Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации.• СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП).• ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²).• 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none">• Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности, холестерин > 8 ммоль/л (потенциальная семейная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.• Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки в любой локализации.• Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1 типа могут быть с низким или умеренным риском).• Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²).• 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$
Умеренный (средний) риск	<ul style="list-style-type: none">• 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none">• 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек.

* Под осложненной бляшкой подразумевается наличие гипоехогенности и/или шероховатой, изъязвленной поверхности.



Классификация гиперлипидемии (ВОЗ)

Фенотип	Повышение липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Относительная частота в %
I	ХМ	ТГ	< 1
IIa	ЛНП	ХС	10
IIb	ЛНП и ЛОНП	ХС и ТГ	40
III	ЛНП	ТГ и ХС	< 1
IV	ЛОНП	ТГ	45
V	ХМ и ЛОНП	ТГ и ХС	5



Цели для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Курение	Полный отказ от курения в любой форме
Диета	Ограничение жиров < 30%, насыщенных жиров
Умеренная физическая активность	2,5–5 часов в неделю или 30–60 минут в день
Масса тела	Индекс массы тела 18–25 кг/м², окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)
Артериальное	< 140/90 мм рт. ст.
Сахарный диабет	Гликированный гемоглобин 6–7%



Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска

Параметр	Умеренный и низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	$< 5,0$	$< 4,5$	$< 4,0$
ХС ЛНП*	$< 3,0$	$< 2,5$	$\leq 1,5$
ХС ЛВП	ХС ЛВП мужчины $> 1,0$; женщины $> 1,2$		
ТГ	$\leq 1,7$		
Лп(а), мг/дл**	< 50		

Значения всех липидов представлены в ммоль/л, за исключением Лп(а).

* Уровень ХС ЛНП рассчитывается по формуле Фридвальда.



Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	II a	C



Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛНП

Риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛНП (ммоль/л)				
	< 1,5	1,5–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	≥ 4,9
< 1 низкий					
Класс / уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 и < 5 умеренный					
Класс / уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 и < 10 высокий					
Класс / уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 очень высокий*риск (* у больных ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС)					
Класс / уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	Лечение не требуется				
	Изменение образа жизни и, возможно (по решению врача), назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут				
	Изменение образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии				



Влияние изменения образа жизни на уровень липидов

(адаптировано из Европейских рекомендаций 2016 г.)

	Класс	Уровень
Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП		
Снижение потребления с пищей насыщенных жиров и трансжиров	+++	A
Увеличение в рационе продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A
Снижение потребления с пищей холестерина	++	B
Прием продуктов, обогащенных фитостеролами	+++	A
Снижение избыточной массы тела	+	B
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	A
Добавление в рацион красного дрожжевого риса	+	B



Влияние изменения образа жизни на уровень липидов

(адаптировано из Европейских рекомендаций 2016 г.)

	Класс	Уровень
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+++	A
Исключение алкоголя	+++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B



Влияние изменения образа жизни на уровень липидов

(адаптировано из Европейских рекомендаций 2016 г.)

	Класс	Уровень
Изменения образа жизни для для повышения уровня ХС ЛВП		
Снижение потребления трансжиров	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+	C
Прекращение курения	+	B
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+	C



Возможные причины гипертриглицеридемии

Повышение общего холестерина, ХС ЛНП

Гипотиреоз

Нефротический синдром

Холестаза

Прогестины, анаболические стероиды, ингибиторы протеаз

Повышение триглицеридов

Ожирение

Сахарный диабет 2 типа

Избыточное употребление алкоголя

Избыточное потребление простых углеводов

Хроническая почечная недостаточность

Гипотиреоз

Беременность, эстрогены, контрацептивы

Аутоиммунные заболевания

Кортикостероиды, ингибиторы протеаз



Основные наследственные (генетические) дислипидемии

Дислипидемия	Дефект гена	Повышение липидов или липопротеидов	Клинические признаки	Встречаемость
Семейная гиперхолестеринемия	ХС ЛНП	ХС ЛНП	Ксантоматоз сухожилий, ранний атеросклероз	1/250 Гетерозиготная 1/300 000 гомозиготная
Семейная гиперхиломикронемия	LPL, APOC2	Хиломикроны	Эруптивные ксантомы, гепатоспленомегалия, панкреатиты	1/1 000 000
Наследственный дефицит печеночной липазы	Печеночная липаза	Ремнанты ЛОНП (ЛШП)	Ранний атеросклероз, панкреатиты	1/10 000
Бета-ситостеролемия	APOE	Хиломикроны, ремнанты ЛОНП	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз	1/1 000 000



Основные наследственные (генетические) дислипидемии (продолжение)

Дислипидемия	Дефект гена	Повышение липидов или липопротеидов	Клинические признаки	Встречаемость
Семейная дисбеталипопротеинемия	АРОЕ	Хиломикроны, ремнанты ЛОНП	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз	1/10 000
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Модифицирующие гены	ХС ЛНП, ЛОНП	-	1/200
Болезнь Tangier Семейная гипоальфа-липопротеинемия	АВСА-1	Снижение ХС ЛВП	Гепатоспленомегалия, увеличение небных миндалин, ИБС	1/1 000 000



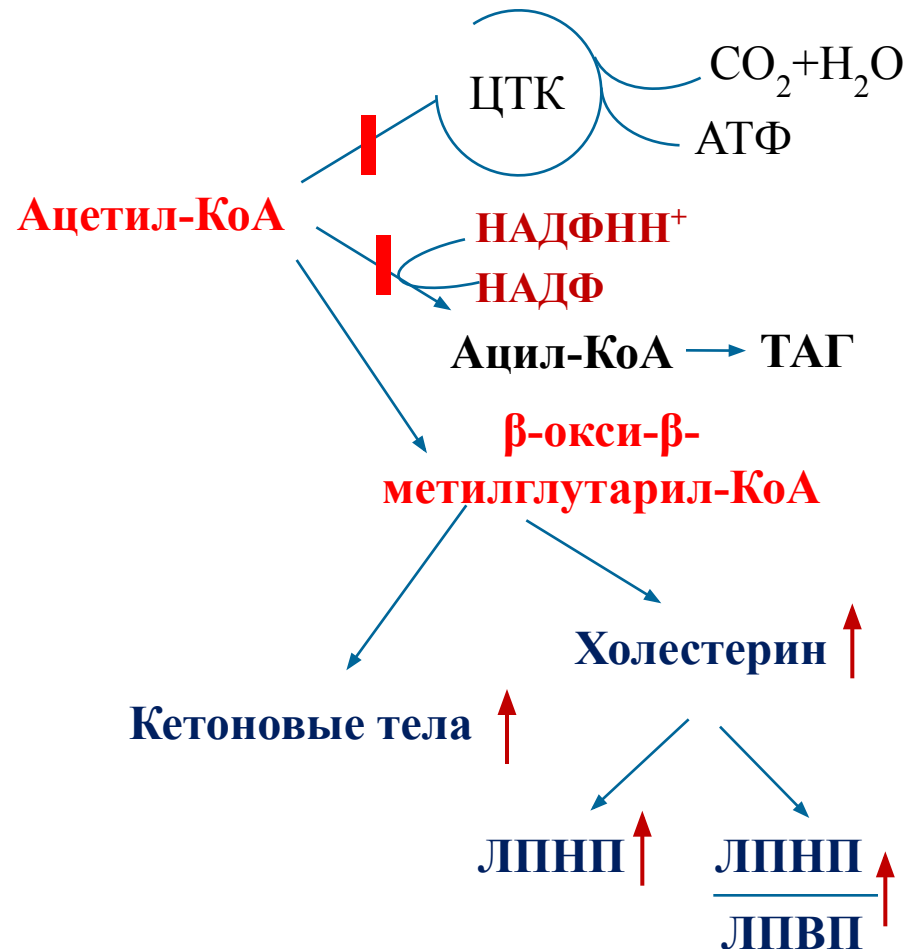
Патология липидного обмена при сахарном диабете





Биохимические нарушения при сахарном диабете

1. Гипергликемия
2. Глюкозурия, полиурия
3. Отрицательный азотистый баланс
4. Гиперосмотическая дегидратация
5. Холестеринемия
6. Увеличение содержания ЛПНП
7. Увеличение коэффициента атерогенности
8. Ускорение развития атеросклероза
9. Кетонемия, кетонурия
10. Кетоацидоз





Механизм развития жировой инфильтрации печени



**Ожирение – это увеличение
отложения жира в
адипоцитах по сравнению с
нормой.**



Характеристика содержания жира в организме

Индекс Кетле

$$\text{ИМТ (индекс массы тела)} = \frac{\text{Масса, кг}}{\text{Рост, м}^2}$$

Норма – 19 – 24,9 кг/м²

Избыточный вес – 25 – 26,9 кг/м²

Ожирение – 27 – 29,9 кг/м² - **I степень**
> 30 кг/м² - **II, III степень**

Формула Лоренца

$$\text{Идеальная масса тела} = (\text{Рост} - 100) - \frac{(\text{Рост} - 150)}{2}$$

Формула Брока (расчет идеальной массы)

до 40 лет – **Рост (см) – 110**

после 40 лет – **Рост (см) – 100**

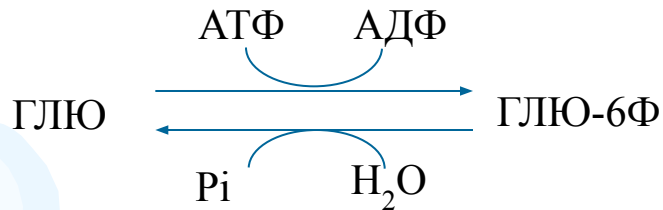
астеники – (-) 10%

гиперстеники – (+) 10%

Причины развития ожирения

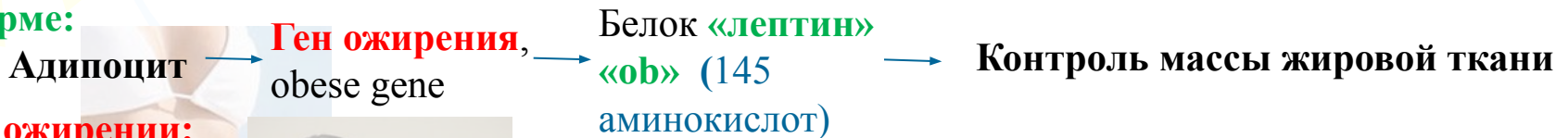
Первичное ожирение

1. **Алиментарный дисбаланс** (избыточная калорийность по сравнению с расходами энергии)
2. **Состояние гипоталамуса** (центр аппетита/центр насыщения)
3. **Генетические факторы**
 - 3.1. Разница функционирования **бесполезных циклов**



- 3.2. Более прочное **сопряжение** дыхания и окислительного фосфорилирования
- 3.3. Разное соотношение аэробного и анаэробного **гликолиза**
- 3.4. Наличие **гена ожирения**

В норме:



При ожирении:

- А. Мутация в гене ожирения** → Снижение синтеза лептина (или дефект структуры белка) →
→ Снижение концентрации нормального лептина → Сигнал о недостаточное запаса ТАГ →
→ Повышение аппетита → Повышение массы тела

- Б. Снижение чувствительности рецепторов к лептину**

Пути развития ожирения

Вторичное ожирение

1. «Метаболический синдром» - комплекс заболеваний (сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь и т.д., в крови повышено содержание жирных кислот, холестерина, ТАГ)
2. Эндокринные нарушения: (липолитические гормоны (СТГ, адреналин, глюкагон, половые), инсулинома).
3. Изменение состояния гипоталамуса (стрессовые состояния, интенсивные физические нагрузки, возраст)

Объединяет все причины дальнейшие механизмы развития ожирения:

Избыток потребления высококалорийной пищи →

избыток выработки **инсулина** →

→ повышение активности **ТАГ-синтазы** со снижением выработки

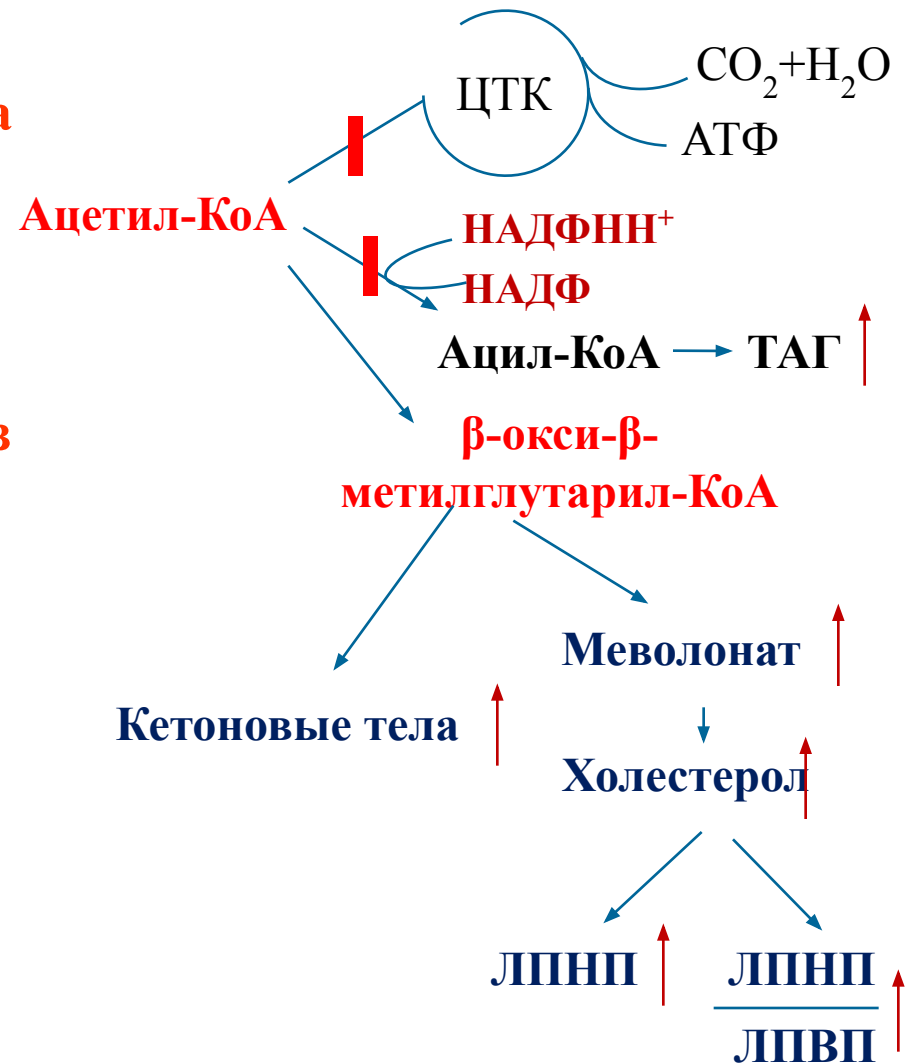
липолитических гормонов и снижением активности липазы

жировых депо → отложение **ТАГ** в адипоцитах (**ожирение**)



Биохимические основы последствий ожирения

1. Сахарный диабет.
2. Ишемическая болезнь сердца
3. Ускорение развития атеросклероза (холестеринемия, липопротеинемия, увеличение содержания ЛПНП, коэффициента атерогенности)
4. Кетонемия, кетонурия, кетоацидоз
5. Повышение риска к развитию онкологии.
6. Повышенная склонность к инфекционным заболеваниям (вторичный иммунодефицит).
7. Поражение суставов.



Коррекция ожирения

1. Правильно построенный пищевой рацион (сбалансированный, постепенное снижение калорий)

$$\frac{1 \text{ кг ТАГ} - 8750 \text{ ккал}}{\text{для потери 10 кг (87 500 ккал)}}$$



Если потребности суточные составляют **2700 ккал**, а потреблять пищи на **2400 ккал** то эти 10 кг можно потерять за 42 недели, если **2100 ккал** - за 21 неделю, **1800 ккал** - за 14 недель.

2. Постепенное увеличение физической нагрузки



Благодарю за внимание

