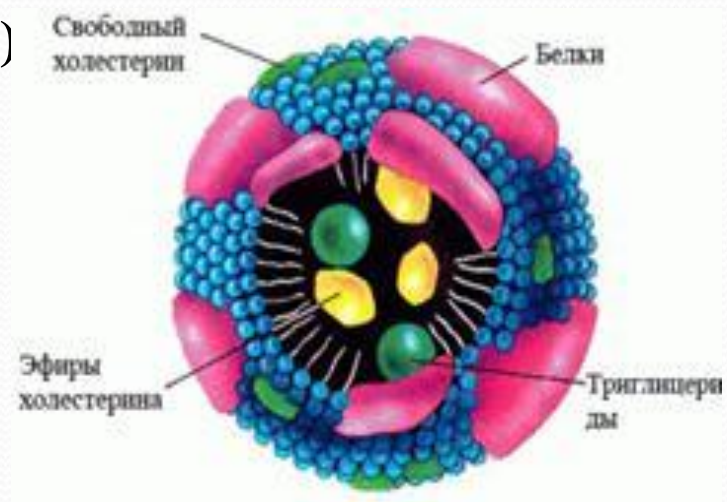


Патофизиология липидного обмена

Жировой или липидный обмен (метаболизм липидов) - это сложный биохимический и физиологический процесс выработки и расщепления жиров (липидов) и жироподобных веществ в организме.

Осуществляется в основном в печени и в жировой ткани.

Нарушения ЛО являются причиной целого ряда заболеваний - АТС, О., эндокринных заболеваний (СД и др.)



Нарушение липидного обмена

Гиперлипидемии

(гиперлипопротеинемии, гиперлипемии) (ГЛ) (обнаруживаются у 10-20% детей и у 40-60% взрослых):

I. Гиперхолестеринемия

- ↑ уровня холестерина (ХС) в плазме крови $> 5,2$ ммоль/л.

II. Гипертриглицеридемия

- ↑ концентрации триглицеридов (ТГ) $> 1,6$ ммоль/л

III. Сочетание гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Классификация ГЛ

I. Первичные (генетически детерминированные) - наследственные ($\approx 30\%$).

Генетические дефекты:

- ферментов, участвующих в метаболизме ЛП,
- рецепторов к апобелкам,
- апобелков, входящих в состав ЛП.

II. Вторичные – приобретенные (возникают при различных заболеваниях).

Гиперлиппротеинемии

Липиды в водной среде нерастворимы; транспортируются в комплексе с белками - липопroteины (ЛП).

**Гиперлиппротеинемии –
↑ в плазме крови липопroteинов одного или
нескольких классов.**

Наибольшее значение имеют первичные (или семейные) гиперлиппротеинемии - развиваются вследствие генетических нарушений обмена липопroteидов, что приводит к ↑ концентрации ХС и ТГ в плазме крови.

В соответствии с общепринятой классификацией (по Фридериксону (D.S. Frederickson и R.J. Levy, 1972), принятая ВОЗ), различают 5 типов гиперлиппротеинемий.

Классификация дислипидемий по Фридериксону, принятая ВОЗ

Тип дислипидемии	Повышение содержания липопротеидов	Повышение содержания липидов	Риск развития атеросклероза
I	ХМ	ТГ, ХС	Не повышен
IIa	ЛПНП	ХС (может быть в норме)	Резко ↑, особенно коронарных артерий
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	ТГ, ХС	То же
III	ЛПОНП и ремнанты ХМ	ТГ, ХС	Значительно ↑, особенно для коронарных и периферических артерий
IV	ЛПОНП	ТГ, ХС (может быть в норме)	Вероятно, повышен для коронарного атеросклероза
V	ХМ и ЛПОНП	ТГ, ХС	Не ясно

Гиперлипопротеинемия I типа

Встречается редко, $\approx$ в 1% случаев.

ГЛ I типа - гиперхиломикронемия.

$\uparrow$ **ХМ** (транспортируют жир к различным тканям, где он утилизируется;
ХМ - основная транспортная форма ТГ)
 $\rightarrow \uparrow$ **ТГ** ($> 11,3$ ммоль/л)

Механизм

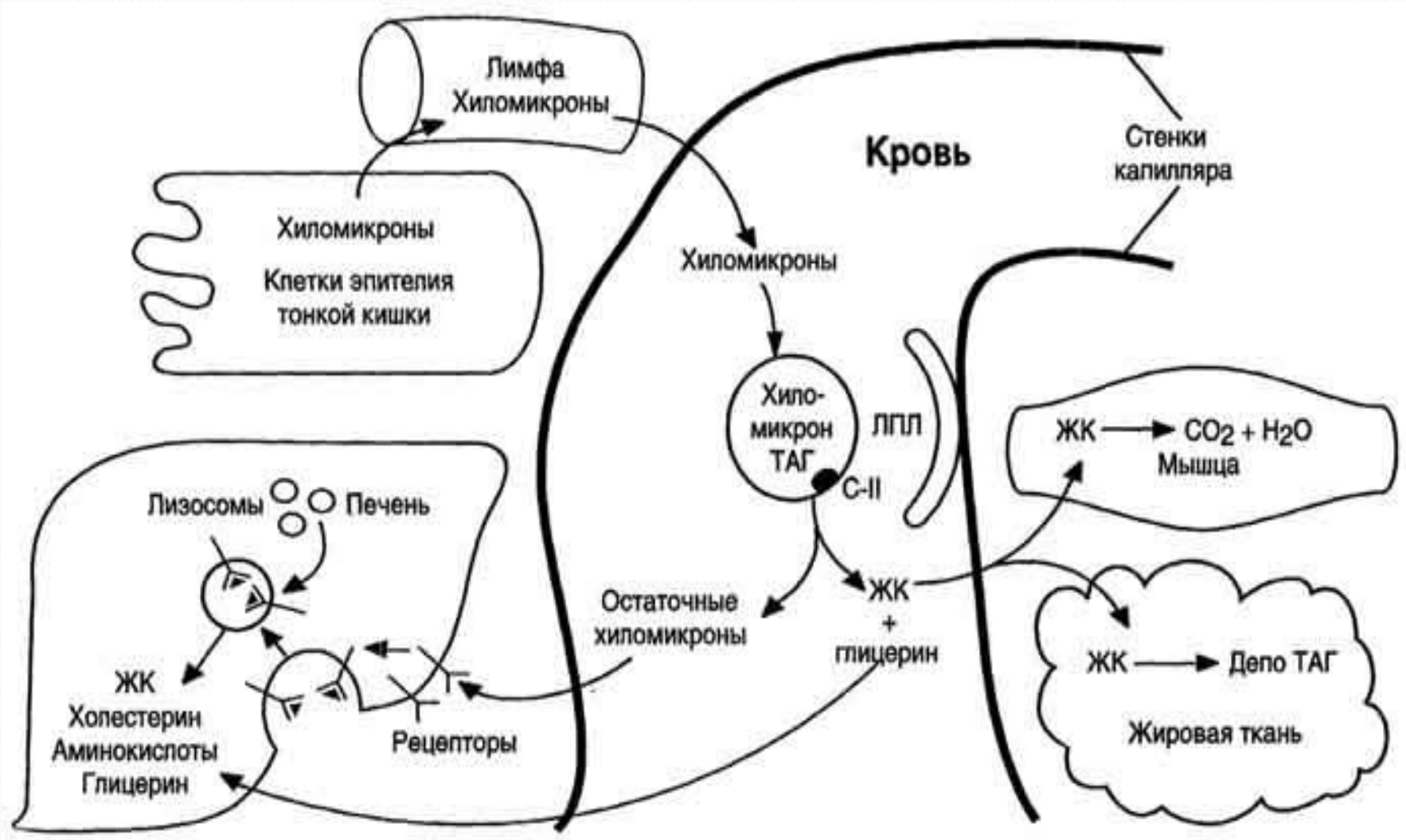
$\downarrow$ (недостаточная активность или отсутствие) ЛПЛ
 $\rightarrow$ ХМ очень медленно выводятся из кровотока и
накапливаются в крови

Клиническое проявление

Панкреатит

(АТС не развивается, поскольку ХМ не атерогенны)

Транспорт липидов в организме (продолжение)



Гиперлипопротейнемия II типа

Распространена широко.

Генетически гетерогенна; делится на 2 подтипа:

- IIa - характеризуется высоким содержанием в крови ЛПНП (на фоне нормального уровня ТГ), и
- IIb - с повышенным уровнем как ЛПНП, так и ЛПОНП (на фоне повышения ТГ).

IIa тип ГЛ

Характеризуется повышенным содержанием в крови ЛПНП - основная транспортная форма ХС (транспортируют две трети всего холестерина плазмы и наиболее богаты им - содержание ХС в них может достигать до 45-50%), который в их составе переносится к клеткам всех тканей) (β-липопротеидов), при нормальном содержании ЛПОНП (пре-β-липопротеидов), обусловлена замедлением метаболизма ЛПНП с элиминацией ХС.

$\uparrow$ ЛПНП $\rightarrow$ $\uparrow$ ХС (в сыворотке крови от 7 до 13 ммоль/л)

Гиперлипипротейнемия IIa типа (продолжение)

Механизм

↓ или (-) рецепторы к апоВ100

(В норме рецептор-опосредованным путем из циркуляции удаляется $\approx 75\%$ ЛПНП).

→ ↑ ЛПНП

Клиническое проявление

АТС:

- гетерозиготная форма – гибель – 30-40 лет;
- гомозиготная форма - смертельный исход **от ИМ, инсультов в молодом возрасте** - до 20 лет.

II б тип ГЛ

$\uparrow$ ЛПНП + $\uparrow$ ЛПОНП (основная транспортная форма для эндогенных ТГ)

$\rightarrow \uparrow$ ХС + $\uparrow$ ТГ

Механизм

(-) апоВ100

(основной белок ЛПОНП, ЛПНП; **взаимодействует с рецепторами ЛПНП**)

Клиническое проявление

- АТС
- Ожирение
- СД2

III тип ГЛ

Этот тип встречается достаточно редко.

При 3 типе (дисбеталипопротеинемия) нарушено превращение ЛПОНП в ЛПНП.

В крови:

- появляются патологические флотирующие ЛПНП (промежуточный класс липопротеидов, содержит очень большое количество ХС) и
- увеличено содержание ХС и ТГ.

Плазма крови мутная, при ее состоянии иногда всплывает слой ХМ.

Механизм

↓ (модификация или отсутствие) апоЕ

(аполипопротеин плазмы крови, входит в состав ХМ и ЛПОНП; обладает высоким сродством к ХС)

→ ↑ ЛПНП (флотирующие) → ↑ ХС + ↑ ТГ

Клиническое проявление

- АТС
- Ожирение
- СД2

IV тип ГЛ

Гиперпре-β-липопротеинемия (гипертриацилглицеролемиа).

Встречается часто ≈ 70% (только у взрослых).

Характеризуется повышенным уровнем ЛПОНП (пре-β-липопротеидов) **при нормальном или сниженном содержании ЛПНП и отсутствии ХМ.**

↑ ЛПОНП → ↑ ТГ

Механизм

? →
→ ↑ ЛПОНП → ↑ ТГ

Клиническое проявление

- Ожирение
- СД2

V тип ГЛ

Гиперпре-β-липопротеинемия с гиперхиломикронемией.

Повышено содержание ЛПОНП, ХМ и ТГ (нередко > 5,65 ммоль/л)
выраженность фракций ЛПНП и ЛПВП уменьшена.



Механизм

↓ апоС-II

(апо С-II облегчает связывание **ХМ** и ЛПОНП с ЛПЛ)

Клиническое проявление

- Ожирение
- СД2

Вторичные ГЛ

Механизм

I-й – усиление синтеза ЛП.

Примеры:

- при СД1 – в печени большая часть СЖК окисляется до ацетил-КоА, т.к. значительное количество ХС синтезируется в печени из ацетил-КоА**
- усиливается синтез ХС → ↑ ЛПНП.**

Вторичные ГЛ (продолжение)

II-й – нарушение удаления ЛП из крови

- **ретенционная ГЛ** (от лат. *retentio* – удержание, сохранение) – связана с недостаточным гидролизом ТГ в молекуле β -липопротеинов, что задерживает элиминацию входящих в состав ТГ ЖК из крови в ткани

→ в крови $\uparrow$ ЛПОНП + $\uparrow$ ХМ

Примеры:

- нефротический синдром (потери с мочой ЛПЛ),
- СКВ (нарушение активации ЛПЛ),
- застойная желтуха (ингибирование ЛПЛ желчными кислотами),
- гипотиреоз ($\downarrow$ активности липопротеиновой липазы) (+ торможение распада ЛПНП, $\downarrow$ экскреции ХС и желчных кислот с желчью).

Вторичные ГЛ (продолжение)

III-й – развивается при усиленной мобилизации жира из жировой ткани (когда элиминация его из крови будет отставать от темпа поступления из депо)

- при ↑ расщепления ТГ в жировых клетках**
- мобилизационная (транспортная) ГЛ**
- ↑ уровня свободных ЖК в плазме крови.**

Примеры:

- Стресс → возбуждение СНС → ↑ КА → активация липазы адипоцитов (→ активация расщепления ТГ в жировой ткани),**
- голодание – обеднение печени гликогеном → глюкоза не поступает в клетки → ТГ в клетках жировой ткани подвергаются липолизу, и уровень СЖК в плазме резко повышается (что обеспечивает появление альтернативного источника энергии для работающих клеток организма).**

ОЖИРЕНИЕ

По данным ВОЗ, ожирением страдают 7% населения земного шара, а от 50% до 75% людей 35-64 лет имеют избыточную массу тела.

В РФ около 30% взрослых страдают той или иной степенью ожирения, а 60% - избыточной массой тела.

- **Сокращение продолжительности жизни**
(на 3-5 лет – при небольшом избытке веса,
до 15 лет – при выраженном ожирении).
- **Увеличение смертности** (в среднем на 50%).

Актуальность проблемы (продолжение)

О. – фактор риска и частоты развития:

- АТС и его осложнений – в 2 раза;
- АГ – в 3 раза;
- СД2 – в 4 раза;
- опухолей;
- болезней гепатобилиарной зоны;
- болезней ОДА;
- у женщин:
 - нарушение МОФ и
 - бесплодие.



Определение О.

О. –

нарушение липидного обмена,

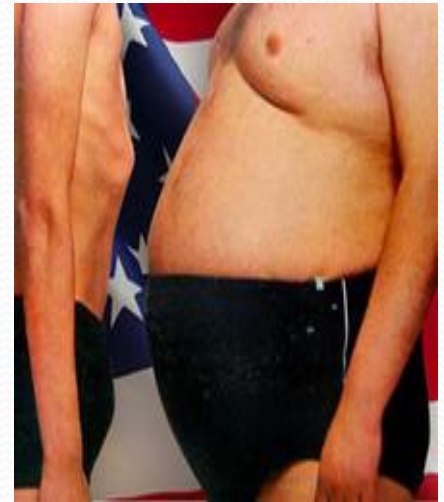
характеризующееся

избыточным накоплением жира (в виде ТГ)

в разных частях тела (прежде всего в органах депо),

при котором происходит

увеличение массы тела (>, чем на 20-30%).



Критерии диагностики О.

1. ИМТ (индекс Кетле) = Вес (кг) / Рост (м)²

- **Норма – 18,5-24,9**
- **Ожирение (1, 2, 3 степени) - > 30**
- **Предожирение – 25,0-29,9**

2. ОТ:

- **мужчины - > 102 см**
- **женщины - > 88 см**

3. ОТ/ОБ (ТБК)

- **Норма – 0,7-0,8**
- **↑ - андроидный тип О. – высокий риск патологии;**
- **↓- гиноидный тип О.**

Классификация О.

По генезу:

1. Первичное (простое; алиментарно-конституциональное).

ПО - это аддитивно-полигенная болезнь с пороговым эффектом по диете (чаще заболевают носители гена HLA-B18. У детей здоровых родителей оно развивается не более чем в 14% случаев. Если болен один из родителей, шансы заболеть ожирением у ребенка составляют около 56%. Дети из семей, где тучными были и мать, и отец, страдают ожирением в 76% случаев.

2. Вторичное (симптоматическое).



Этиология простого ожирения

Переедание — 98% (в медицинском смысле - несоответствие между энергетическими поступлениями в организм и их затратами).

Для поддержания постоянной массы и структуры тела в течение длительного времени необходимо поддержание баланса прихода и расхода энергии. Только 27% поступившей энергии используются функциональными системами клеток, большая часть преобразуется в тепловую энергию, которая получается в результате метаболизма белка, активности мышц, деятельности различных органов тканей. Избыток поступившей в организм энергии хранится главным образом в виде жира.

Причины переедания:

- **биологические** – генетическая предрасположенность (массостат; липостат - поддержание «точки гомеостаза массы» (установочной точки энергообмена);
(Генетически обусловлено > 40% вариабельности конституциональных особенностей. О., скорее всего, является мультифакторным заболеванием: более 250 генов, маркеров и хромосомных участков ответственны за развитие О. у человека. Клиническое значение каждого сочетания факторов до конца не ясно. На сегодняшний день изучена роль некоторых отдельных генов в развитии ожирения: мутации в генах лептина, рецептора лептина, предшественника гормона конвертазы 1, проопиомеланокортина, рецептора меланокортина-4 и SIM 1)
- **социальные.**

Липостат (массостат)

Центральное звено
(пищевой центр)

≈

Периферическое звено



- **Ц. СЫТОСТИ** (насыщения)

(вентро-медиальные я. Г.)



- **Ц. ГОЛОДА** (аппетита)

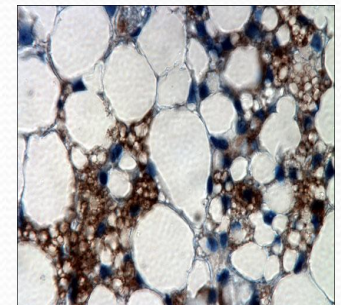
(вентро-латеральные я. Г.)



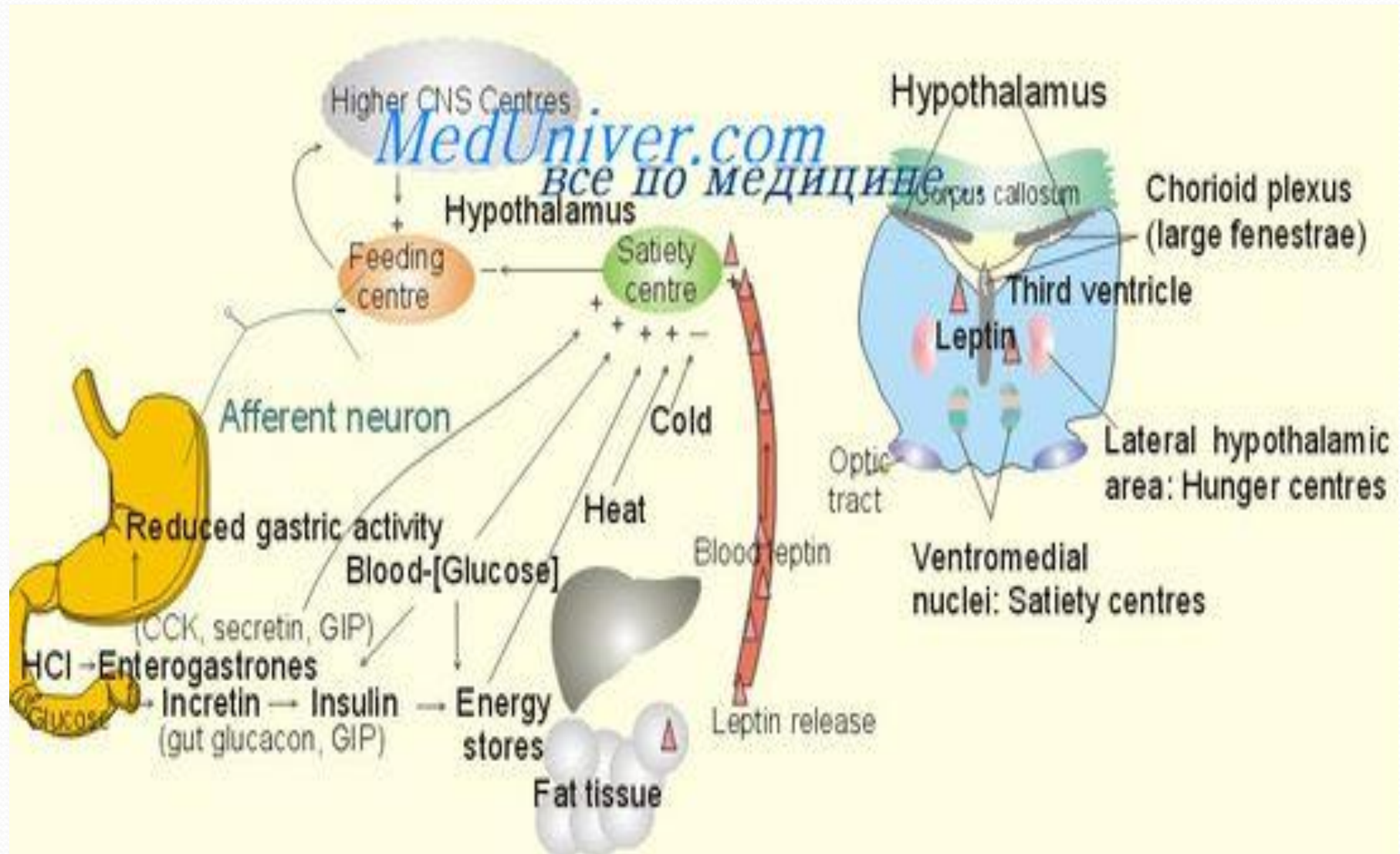
- **желудок, 12-п. кишка**

- **адипоциты**

Идеальная масса тела



Регуляция пищевого поведения



Генетические факторы О.

Генетически обусловленное ожирение может быть вызвано нарушениями:

- одного или более путей, регулирующих функцию центра голода;**
- расхода энергии и депонирования жиров.**

Существуют три причины, обуславливающие развитие ожирения, которые контролируются генетически:

- мутации MCR-4 - наиболее широко распространенная генетически обусловленная форма О., открытая совсем недавно;**
- врожденный дефицит лептина, вызванный мутацией гена лептина, встречается очень редко;**
- мутации рецепторов лептина, также редко встречаемые.**

Все эти генетические формы О. встречаются в очень небольшом количестве случаев О.

Генетические дефекты

Центральное звено

- **Ослабление секреции гипоталамических медиаторов сытости** (н-р, серотонина - при ↑ его уровня в гипоталамических структурах возникает чувство сытости и пищевое поведение ↓, а при уменьшении – наоборот, ↑; дофамин).
- **↑ выработки гормонов удовольствия** (н-р, эндорфины) (медиаторы голода и поведения – ГАМК, дофамин, эндорфин, энкефалины).
- **↓ числа рецепторов в гипоталамусе к:**
 - **ХЦК** (вырабатывается клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимальным отделом тощей кишки; один из гормонов насыщения. Жиры стимулируют его выработку, а клетчатка продлевает его действие),
 - **ГПП** (продуцируется L-клетками слизистой оболочки подвздошной и толстой кишок, подавляет поступление пищи),
 - инсулину,
 - серотонину.
- **↓ продукции R-факторов** (например, кортиколиберин (ухудшает) ↓ аппетит).

Генетические дефекты (продолжение)

Периферическое звено

- **Гиперплазия жировой ткани** (адипоциты не достигают предельной величины, по их количество больше нормы).

Гиперпластическое О. начинается намного раньше, чем гипертрофическое.
Дифференцировка фибробластических клеток-предшественников в адипоциты происходит до рождения и в раннем грудном периоде.

Поэтому в развитии гиперпластического О. огромное значение имеет наследственность, определяющая пролиферативные возможности этих клеток.

Пролиферативная активность преадипоцитов повышается в подростковом и преклимактерическом периодах.

Избыток калорий в критические периоды может индуцировать их пролиферацию.

Поэтому гиперпластические проявления возникают и при позднем ожирении у взрослых).

- **Наследственные особенности метаболизма** (например, инсулинорезистентность).

Генетические дефекты (продолжение)

Периферическое звено

- **Нарушение гормональной функции жировой ткани:**
 - **↓ продукции адипоцитами лептина** (вызванный мутацией гена **лептина**) ($\approx 20\%$ больных с О. имеют абсолютную лептиновую недостаточность; $>80\%$ пациентов, страдающих ПО, характеризуются выраженной гиперлептинемией, вероятно, вызванной первичной лептинорезистентностью).
 - Лептин (пептидный гормон) вырабатывается адипоцитами в "сытом" состоянии, его количество пропорционально массе жировой ткани, а синтез стимулируется инсулином и глюконоподобным пептидом II. Рецепция лептина осуществляется вентро-медиальными ядрами гипоталамуса. Он вызывает насыщение и продукцию тормозных сигналов, адресованных вентро-латеральным центрам голода, в которых уменьшается выработка нейропептида Y, стимулирующего аппетит и пищевое поведение).
 - **↓ числа рецепторов к лептину (↓ чувствительности к лептину).**

Социальные факторы ожирения

- **Избыток доступных продуктов.**

Индейцы из племени Pima, проживающие в Аризоне сегодня употребляют в пищу продукты с высоким содержанием жиров (50% от потребляемой энергии), которых на рынке большое количество, в то время как их традиционной является пища с низким содержанием жиров (только 15% от потребляемой энергии).

- **Низкая культура питания.**

Современное питание - пропаганда быстрого питания, продуктов, готовых к употреблению, быстрых углеводов, способствующих долгому ощущению сытости, позволяет современному человеку экономить на времени приготовления пищи, времени ее употребления, частоте приемов пищи.

Это привело к значительному снижению культуры питания.

Человек не задумывается над ценностью потребляемых продуктов, отдавая предпочтение быстрому утолению голода.

- **Придание питанию необычных функций** (пищевые привычки, являющиеся причинами О.):

- прием пищи в качестве поощрения за тяжелый труд, выполненное задание;
- еда как средство борьбы с психологическими нарушениями: стрессы, депрессия, апатия, скука, нарушения сна;
- прием пищи под воздействием окружения (реклама, перекус за компанию);
- употребление пищи по вкусовым пристрастиям (шоколад, орехи, мороженое).

Социальные факторы ожирения (продолжение)

- **Нарушение режима питания**

- **Малоподвижный образ жизни.**

Эра цифровых технологий привнесла некий комфорт в жизнь человека, существенно снизив его физическую активность.

Домашняя техника, средства дистанционной связи значительно снизили энергетические затраты человека.

В Папуа Новой Гвинее распространенность ожирения в сельской местности Highlands составляет около 3%, в то время как в городах ожирением страдает 38% населения).

Вторичное (симптоматическое) О.

Формы симптоматического О.:

- **эндокринное;**
- **гипоталамическое.**

Механизмы эндокринного О.

1. Усиленная продукция липогенных гормонов:

- **инсулин,**
- **глюкокортикоиды** (активируют глюконеогенез с повышением утилизации глюкозы адипоцитами и торможением в них липолиза),
- **КА** (оказывают липолитическое действие, повышая выход незэстерофицированных ЖК из жировой ткани, и стимулируют окисление жиров).

2. ↓ выработки гормонов, стимулирующих липолиз (при гипотиреозе и гипогонадизме).

Вторичное (симптоматическое) О. (продолжение)

Механизмы гипоталамического О.

- 1. Повреждения ядер пищевого центра (органические и функциональные) → анорексия и булемия.**
- 2. Повреждение высших симпатических центров (гипоталамус) → нарушение расщепление жиров в депо.**
- 3. Нарушение продукции Р-факторов → О. по одному из эндокринных механизмов.**

Терапия больных О.

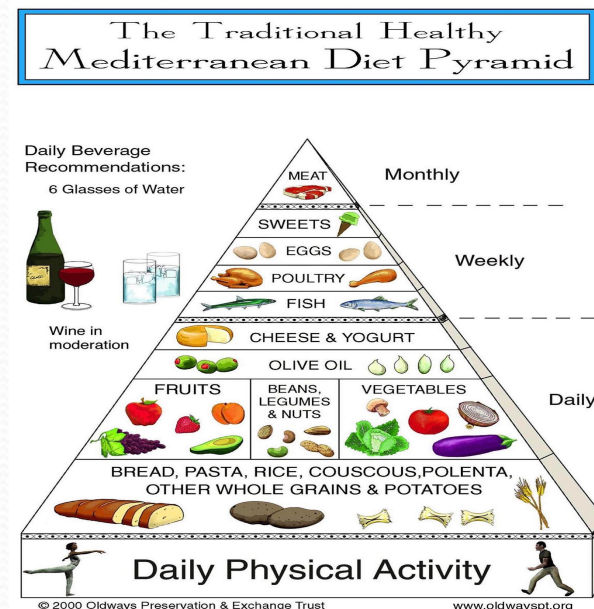


Алгоритм лечения больных О.



Немедикаментозное лечение

- **Диетическое питание** (с ограничением калорийности пищи - 1200-1700 ккал. Употребление пищи в отварном, запеченном виде, небольшими порциями - 5-6 раз в день; исключить приправы, экстрактивные вещества, алкоголь. Полезны разгрузочные (кефирные, фруктовые) дни 1-2 раза в неделю. Назначение пищевых продуктов, богатых жирными кислотами - омега 3 и 6).
- **Увеличение двигательной активности** - регулярное занятие спортом, длительные ежедневные прогулки пешком (1-1,5 часа).
- **Лечебная гимнастика**
- **Массаж.**
- **Психотерапия** - способствует выработке новых стереотипов питания и образа жизни.
- **Методы лечебного голодания** – при выраженном О. и на короткий срок
- под врачебным контролем в стационарных условиях.



Медикаментозная терапия

Лекарственные препараты

(при ИМТ более 30 кг/м²; при недостаточной эффективности диеты как минимум на протяжении 12 нед.).

Варианты медикаментозной терапии:

- воздействие на регуляцию деятельности центра голода (фепранон, дезопимон, мирапронт, регенон - тормозят чувство голода) и насыщения (сибутрамин (меридиа) - ускоряет наступление чувства насыщения),
- блокирование всасывания пищевого жира (орлистат (ксеникал) снижает всасывание жиров в кишечнике, ингибируя панкреатическую и кишечную липазу),
- усиление липолиза (адипозин).

В ряде случаев эффективно применение антидепрессанта флуоксетина (прозак), модифицирующего пищевое поведение.

Симптоматическое О. - назначение средств, воздействующих на патогенез основного заболевания.

Оперативное лечение

При неэффективности консервативного лечения, особенно у лиц с выраженным ожирением (ИМТ не менее 40 кг/м²).

- **Иссечение жировых скоплений в подкожной клетчатке передней брюшной стенке (предложена еще в конце XIX в.; не получила распространения, поскольку давала лишь косметический и кратковременный эффект).**
- **Липосакция (локальное отсасывание жира) (эффект кратковременный и не имеет стратегического значения при О.).**
- **Еюноколоностомия (операция по выключению желудка).**
- **Вертикальная бандажная гастропластика (с помощью кольца из инертных полимерных материалов, диаметром 45-50 мм, фиксирующегося на теле желудка).**

Профилактика О.

Необходимо начинать с самого раннего детского возраста:

- **грудное вскармливание** (перекрестное исследование 13345 детей в Баварии, Германия, показало, что грудное вскармливание в течение первого года жизни снижает риск развития избыточной массы тела или ожирения в возрасте 5–6 лет. Более того, защитный эффект грудного вскармливания проявляется вне зависимости от социального положения или образа жизни);
- **умение определить, когда ребенок насытился;**
- **не спешить с введением в рацион малыша твердой пищи.**

Активный образ жизни.

Правильное питание:

- **низкокалорийные продукты;**
- **пищевой рацион с большим содержанием овощей и фруктов.**