

**ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии**

Предмет: Клиническая биохимия

Лекция 6

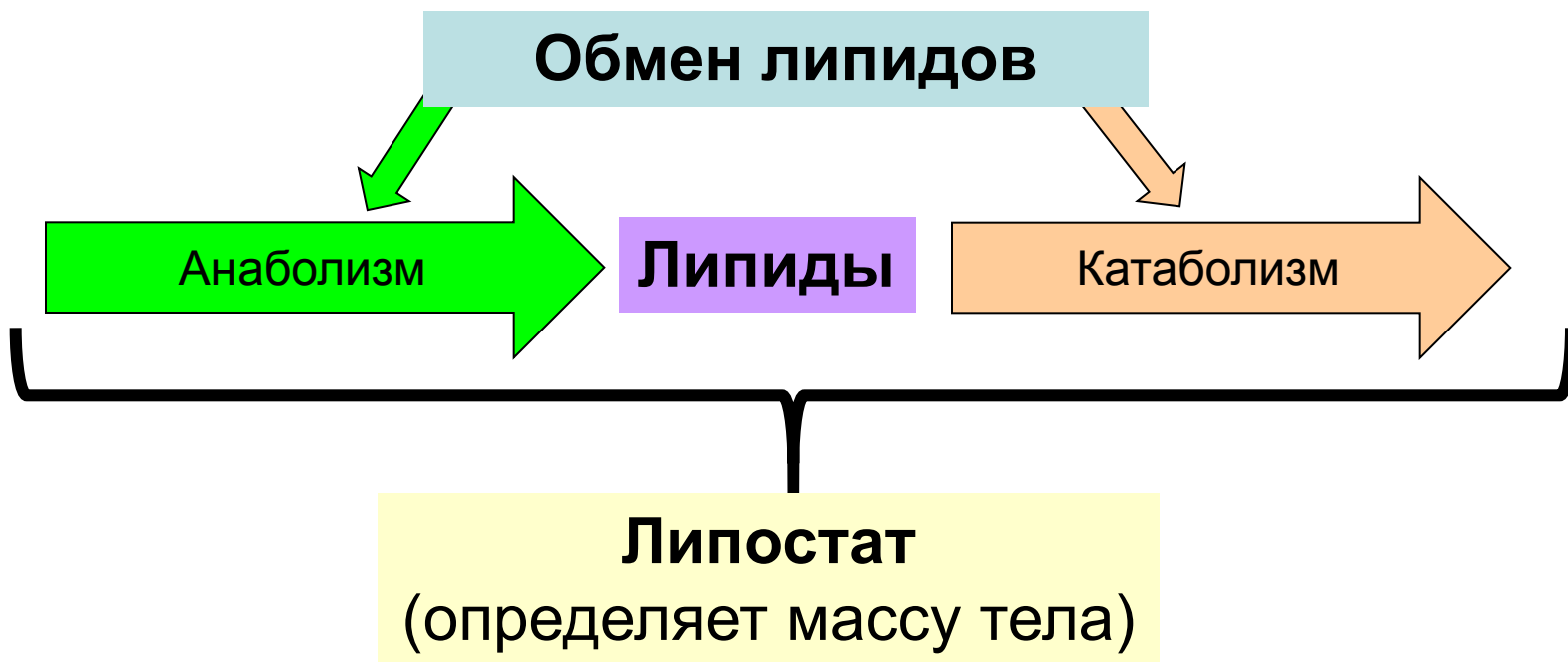
Клиническая биохимия липидного обмена

Лектор: Гаврилов И.В.

Факультет: лечебно-профилактический.
2 курс

г.Екатеринбург,
2014

Регуляция обмена липидов



Регуляция липидного обмена идет на 3 уровнях:

- 1) Центральном (нейроэндокринная система);
- 2) межорганном;
- 3) клеточном (метаболическом).

1. Центральный уровень

1. Кора мозга → СНС (нервные окончания) → норадреналин → $\beta 3$ адренорецепторы белой и бурой жировой ткани → липолиз ТГ
2. Кора мозга → эндокринные железы → органы и ткани

Гормоны активирующие липогенез

- Инсулин
- лактотропин
- эстрогены
- низкий уровень тиреоидных гормонов
- низкий уровень СТГ

Метаболиты активирующие липогенез

- Высокий уровень глюкозы

Гормоны активирующие липолиз

- Глюкагон
- Адреналин
- **высокий уровень тиреоидных гормонов**
- **высокий уровень СТГ**

2. Межорганный уровень (цикл Рендла)

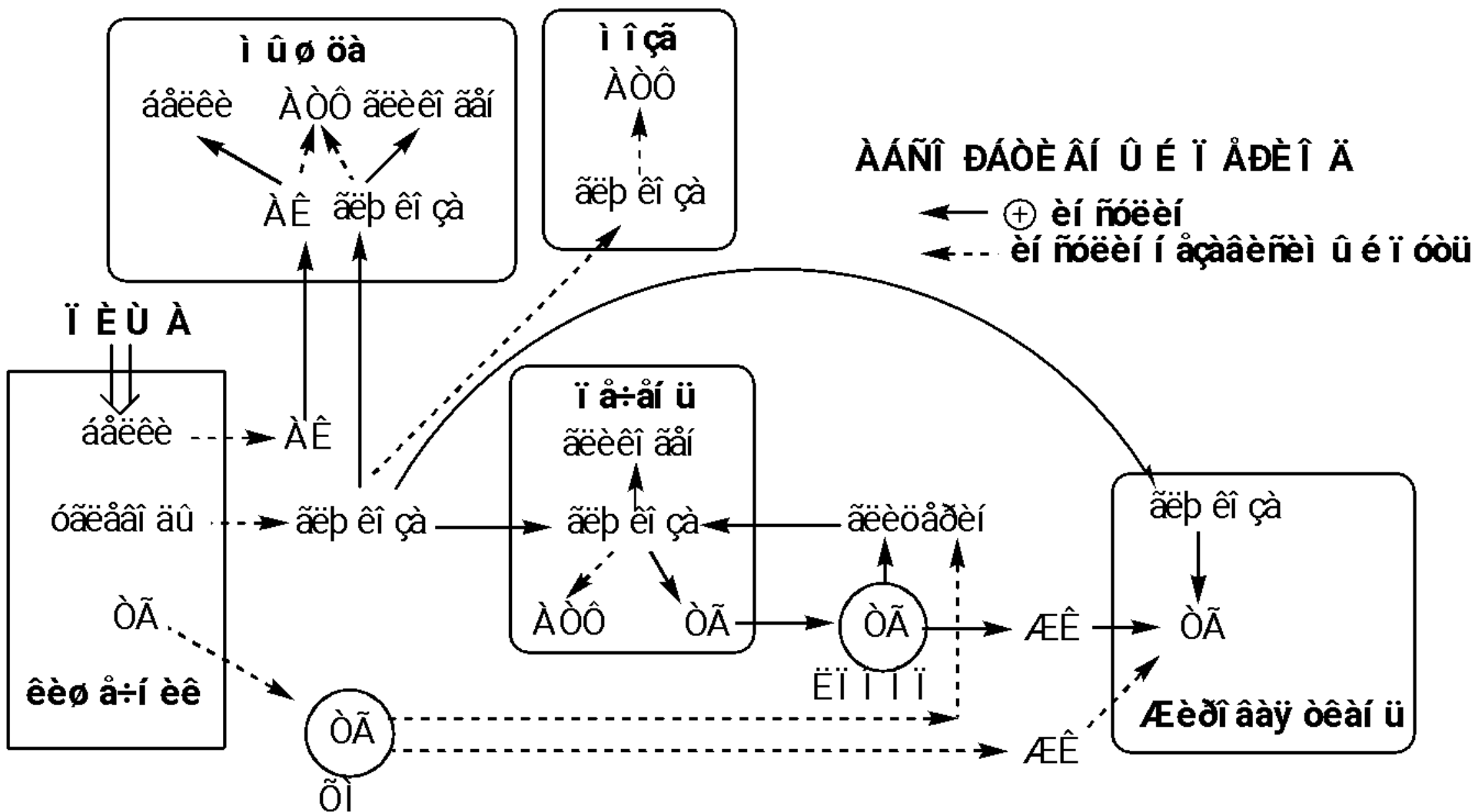
Цикл Рендла заключается в реципрокной утилизации глюкозы и жирных кислот инсулинзависимыми тканями.

Различают 3 периода:

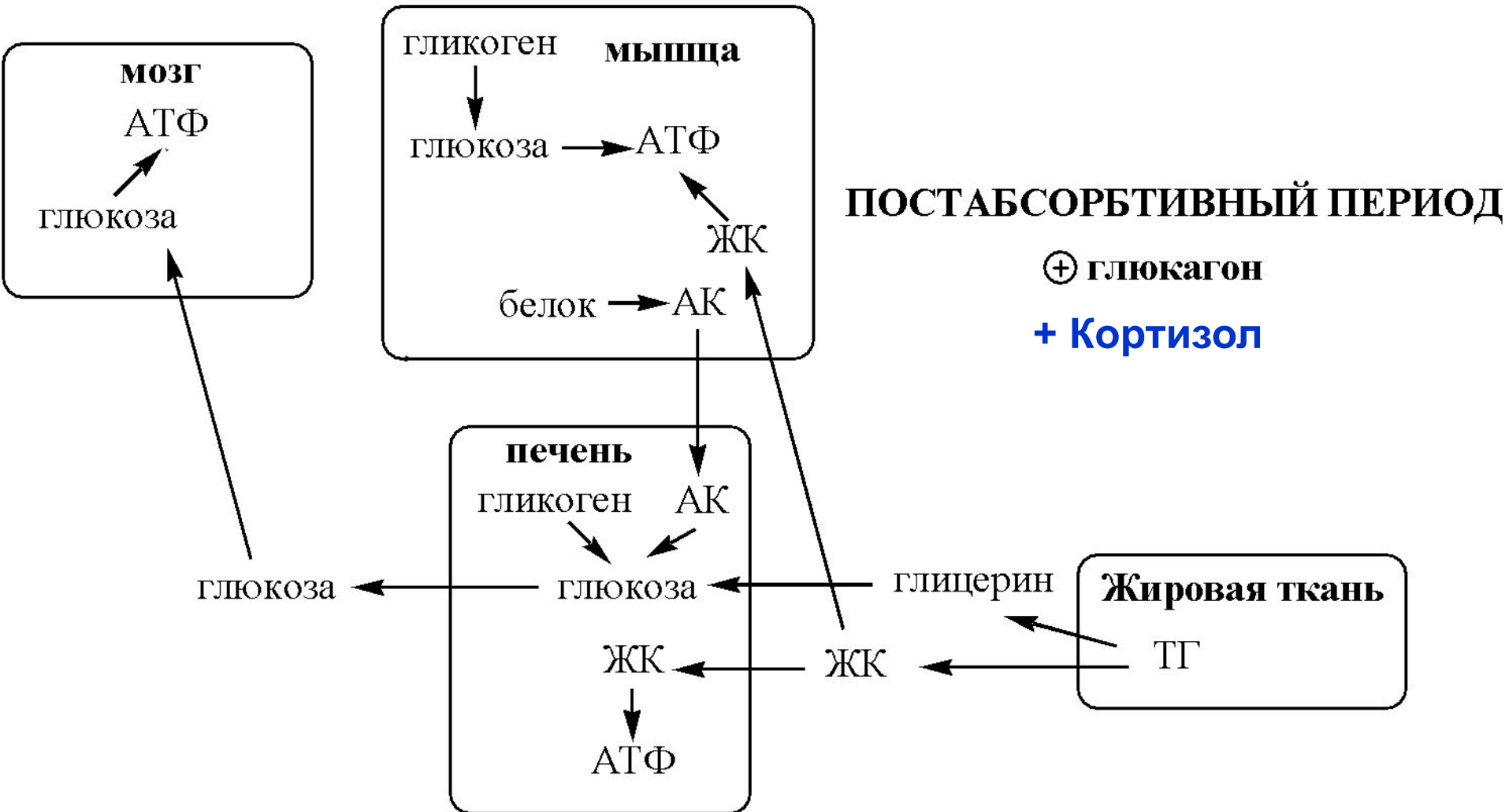
1. абсорбтивный
2. постабсорбтивный
3. голодания

Абсорбтивным называют период пищеварения (до 3 часов)

Происходит поступление с пищей глюкозы, аминокислот и ТГ. Под действием инсулина активен синтез из глюкозы ЖК, липогенез в печени и жировой ткани.



Постабсорбтивным называют период после завершения пищеварения до следующего приёма пищи.
Глюкагон стимулирует липолиз ТГ, окисление ЖК



Голодание - это состояние, когда пища не принимается в течение суток и более.

1. В отсутствие пищи в крови снижается уровень глюкозы, АК и ТГ.
2. При низкой концентрации инсулина и высокой глюкагона, повышается концентрация кортизола.
3. Активен глюконеогенез, липолиз

I фаза голодания (сутки)

Для глюконеогенеза катаболизируют мышечные белки. Липолиз, ЖК, становятся основными источниками энергии. Начинается синтез КТ.

II фаза голодания (неделя)

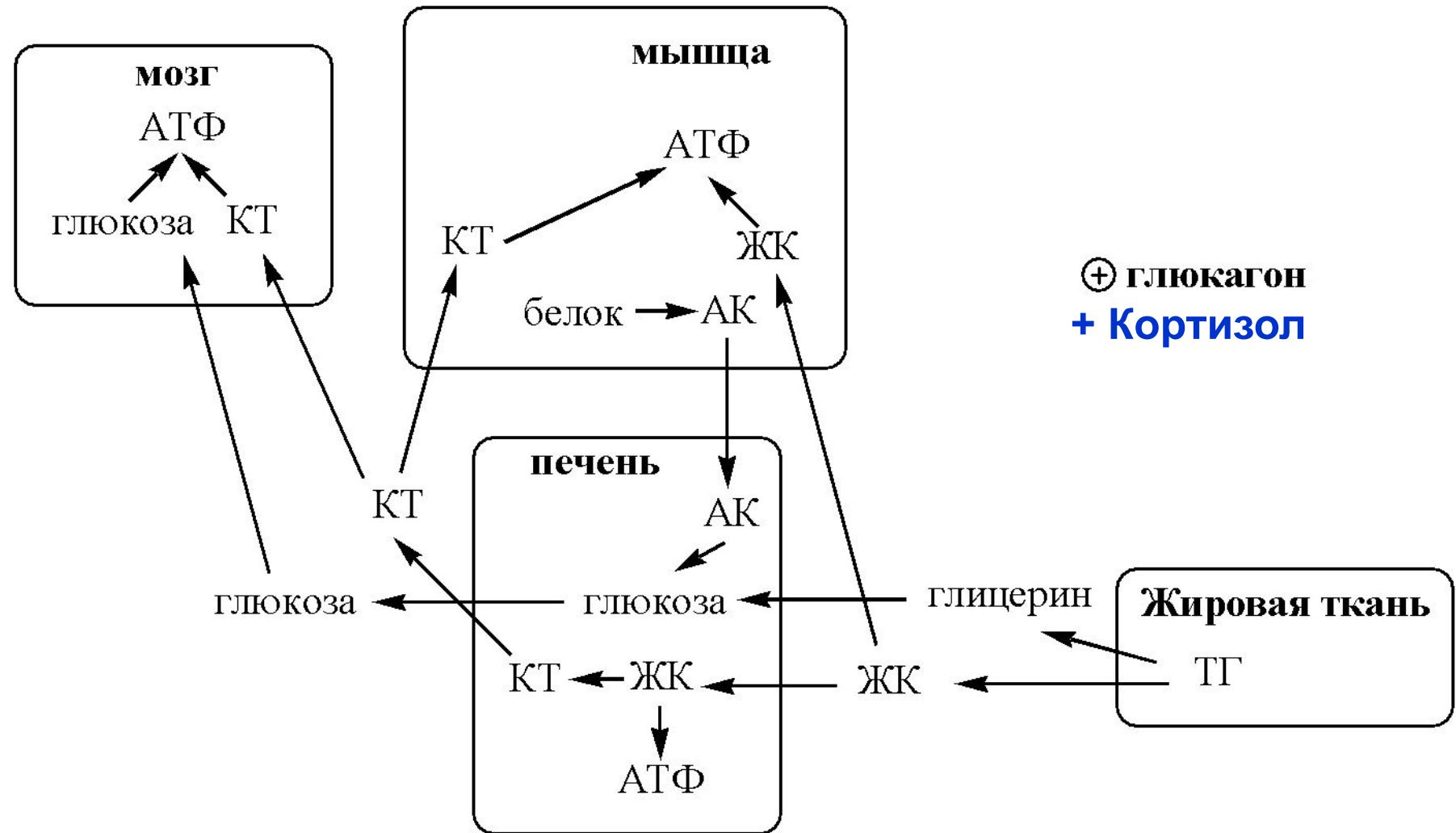
Липолиз, концентрация ЖК в крови ↑ в 3-4 раза по сравнению с постабсорбтивным периодом. Синтеза ↑↑↑ КТ (в крови 20—30 мг/дл, в норме 1-3 мг/дл), они используются, в основном, мышцами и немного мозгом.

III фаза голодания (несколько недель)

↑↑↑ Потребление мозгом КТ, а скорость окисления КТ в мышцах снижается.

При голодании более 3 недель скорость катаболизма белков стабилизируется до 20г/сутки, скорость глюконеогенеза снижается. При голодании более 4 недель развиваются атрофические процессы, при которых происходит значительная потеря белков. При потере 1/2-1/3 белков наступает смерть.

Голодание



3. Клеточный (метаболический) уровень регуляции липидного обмена

1. Осуществляется с участием метаболитов – субстратов, продуктов и других БАВ.
 2. Избыток субстратов стимулирует их использование, а продукты ингибируют свое образование.
 3. Механизм – аллостерическая регуляция активности ферментов, индукция и репрессия ферментов.
-
1. АцетилКоА-карбоксилазу (синтез ЖК) аллостерически **активирует цитрат, а ингибирует пальмитоилКоА.**
 2. Высокие концентрации ЖК **ингибируют аденилатциклазу, ТАГ-липазу, индуцируют ГМГ-КоА-синтазу.**
 3. ХС, желчные кислоты (в печени) репрессируют ГМГ-КоА-редуктазу.
 4. Высокая концентрация HSKoA ингибирует ГМГ-КоА-синтазу.

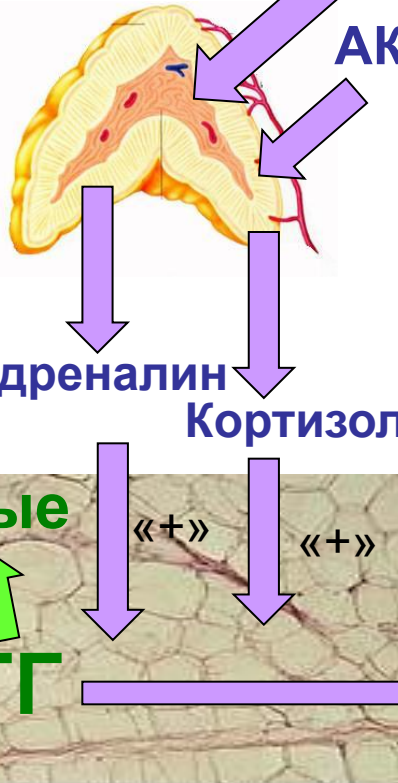
ЛИПОСТАТ

- ***Липостат*** (массостат) — условное название системы, контролирующей постоянство веса тела.
- Липостат обеспечивается работой пищевого центра — гипоталамо-лимбико-ретикуло-кортикального комплекса.
- Ведущим отделом пищевого центра являются латеральные ядра гипоталамуса.

Anterior pituitary Posterior

Голод

NP Y



Показатели липидного обмена

- Триглицериды
- Холестерин общий
- Холестерин ЛПВП
- Холестерин ЛПНП
- Холестерин ЛПОНП
- Коэффициент атерогенности
- Жирные кислоты
- Фосфолипиды
- Апобелки
- Лептин
- Грелин

Общеклинические

Дополнительные
исследования

Триглицериды

Ферментативный-колориметрический тест (GPO-PAP)

липаза

Триглицериды + H_2O → глицерин + жирные кислоты

глицеролкиназа

Глицерин + АТФ → глицерол-3-ф + АДФ

ГПО

Глицерол-3-ф + O_2 → дигидроксиацетонфосфат + H_2O_2

пероксидаза

H_2O_2 + 4-аминофеназон + р-хлорофенол → кинонимин + H_2O



505nm

ВЫЧИСЛЕНИЕ

$$C = C \text{ стандарта} \times \frac{A \text{ пробы}}{A \text{ стандарта}}$$

НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Пограничное значение: свыше **1,70** ммоль/л

Повышенный уровень: свыше **2,26** ммоль/л

Холестерин общий

Ферментативно-колориметрический метод (CHOD-PAP)

холестеринэстераза

Эфир холестерина + H_2O → холестерин + жирная кислота

холестериноксидаза (CHOD)

Холестерин + O_2 → холестен-3-он + H_2O_2

пероксидаза

$2 \text{H}_2\text{O}_2$ + 4-аминофеназон + фенол → кинонимин + $2 \text{H}_2\text{O}$

ВЫЧИСЛЕНИЕ

$$C = C \text{ стандарта} \times \frac{A \text{ пробы}}{A \text{ стандарта}}$$



505nm

C стандарта = 5,17 ммоль/л

Референсные значения	Общий холестерин
Рекомендуемый уровень	< 5,0 ммоль/л
Пограничный уровень	5,0- 6,69 ммоль/л
Повышенный уровень	> 6,7 ммоль/л

ХОЛЕСТЕРИН ЛПВП (HDL)

Осаждающий реагент для количественного определения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)

ПРИНЦИП

- ЛПНП и ЛПОНП сыворотки осаждаются при взаимодействии с фосфовольфрамовой кислотой и ионами магния.
- ЛПНП и ЛПОНП удаляются центрифугированием, а в супернатанте остается фракция ЛПВП, в которой количественно определяется **ХС ЛПВП** с использованием набора на общий холестерин

Референсные значения	Холестерин ЛПВП
Рекомендуемый уровень мужчины	>1,0 ммоль/л
Рекомендуемый уровень женщины	>1,2 ммоль/л

ХОЛЕСТЕРИН ЛПНП (LDL)

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС общ} - \text{ХС ЛПВП} - \frac{\text{ТГ}}{2,2} \quad [\text{ммоль/л}]$$

Формула действительна для уровня триглицеридов <4,5 ммоль/л.

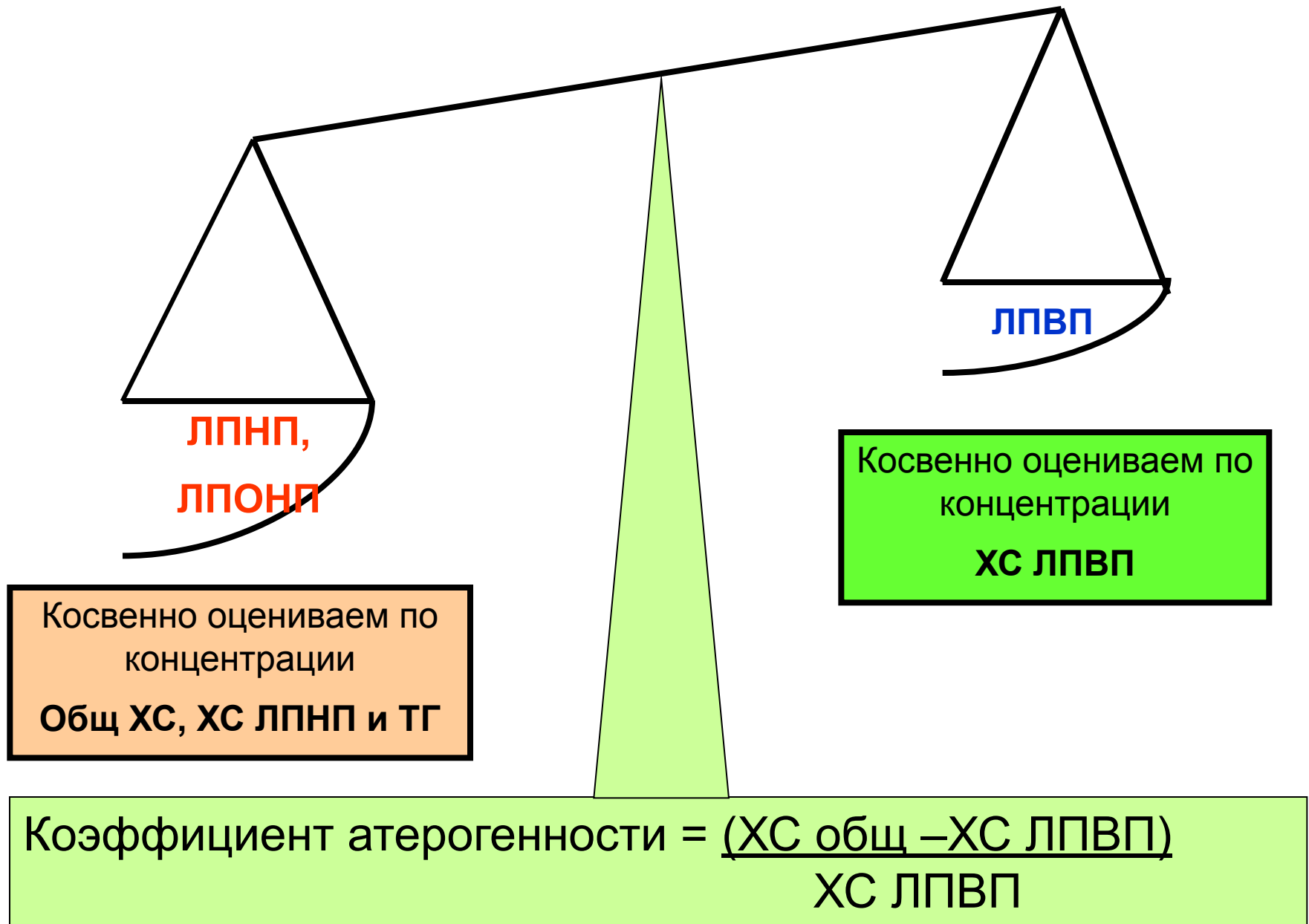
Референсные значения	Холестерин ЛПНП
Рекомендуемый уровень	< 3,0 ммоль/л

ХОЛЕСТЕРИН ЛПОНП

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{Общ ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПНП} \quad [\text{ммоль/л}]$$

Референсные значения	Холестерин ЛПОНП
Рекомендуемый уровень	< 1,0 ммоль/л

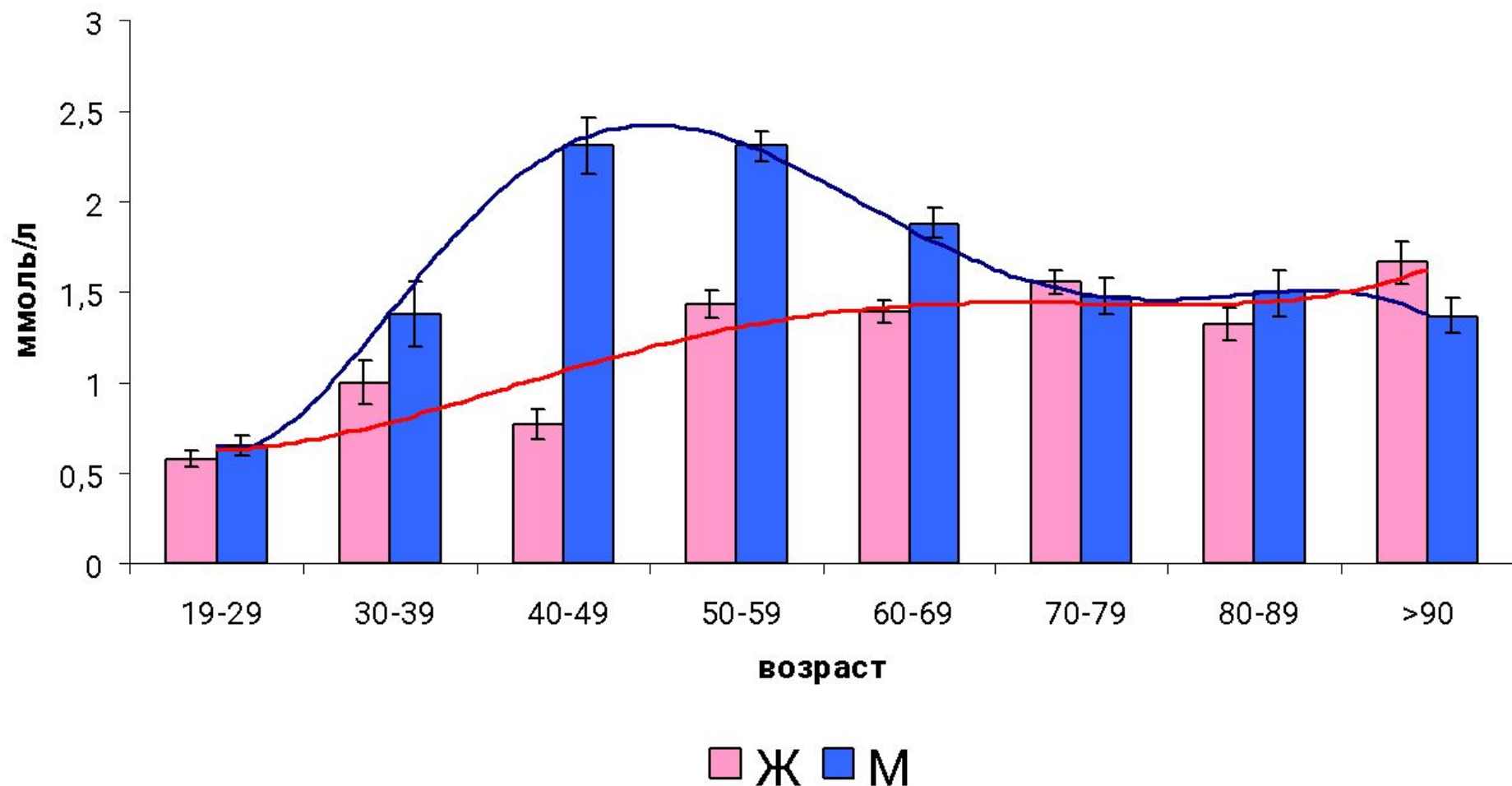
Коэффициент Атерогенности



Оптимальные значения показателей липидного обмена в плазме крови

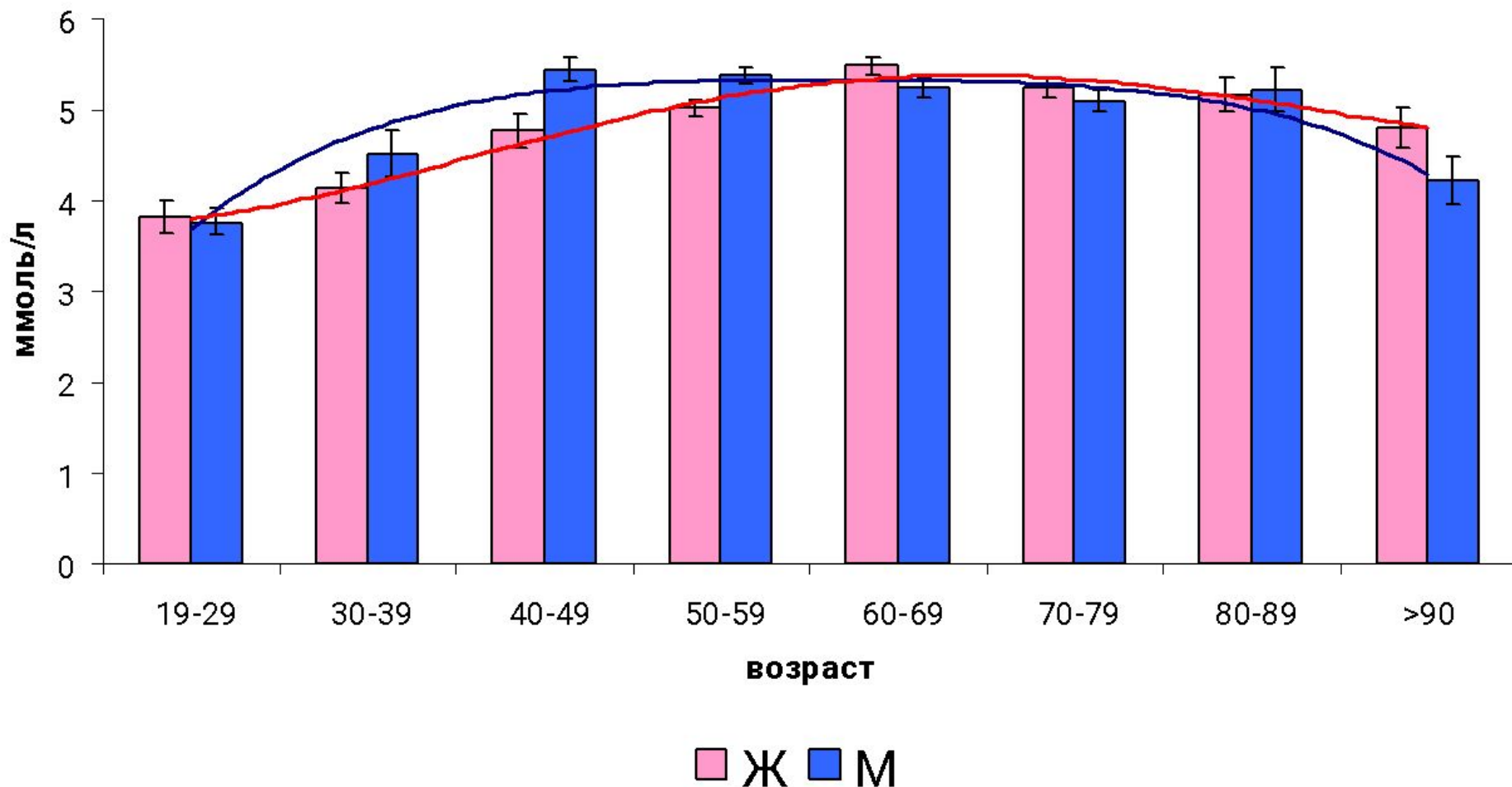
ЛИПИДНЫЕ ПАРАМЕТРЫ	ЗНАЧЕНИЯ	
	Для здоровых лиц	Для больных ИБС, ЦВБ, СД 2 типа, аневризмой аорты, периферическим атеросклерозом
Общий ХС	< 5,0 ммоль/л	< 4,5
ХС ЛПНП	< 3,0 ммоль/л	< 2,5
ХС ЛПОНП	< 1,0 ммоль/л	
ХС ЛПВП	> 1,0 (муж.) ммоль/л > 1,2 (жен.) ммоль/л	> 1,0 (муж.) > 1,2 (жен.)
Триглицериды	< 1,7 ммоль/л	< 1,7
Коэффициент атерогенности	< 3,0	< 3,0

Возрастная динамика концентрации триглицеридов в сыворотке крови мужчин и женщин



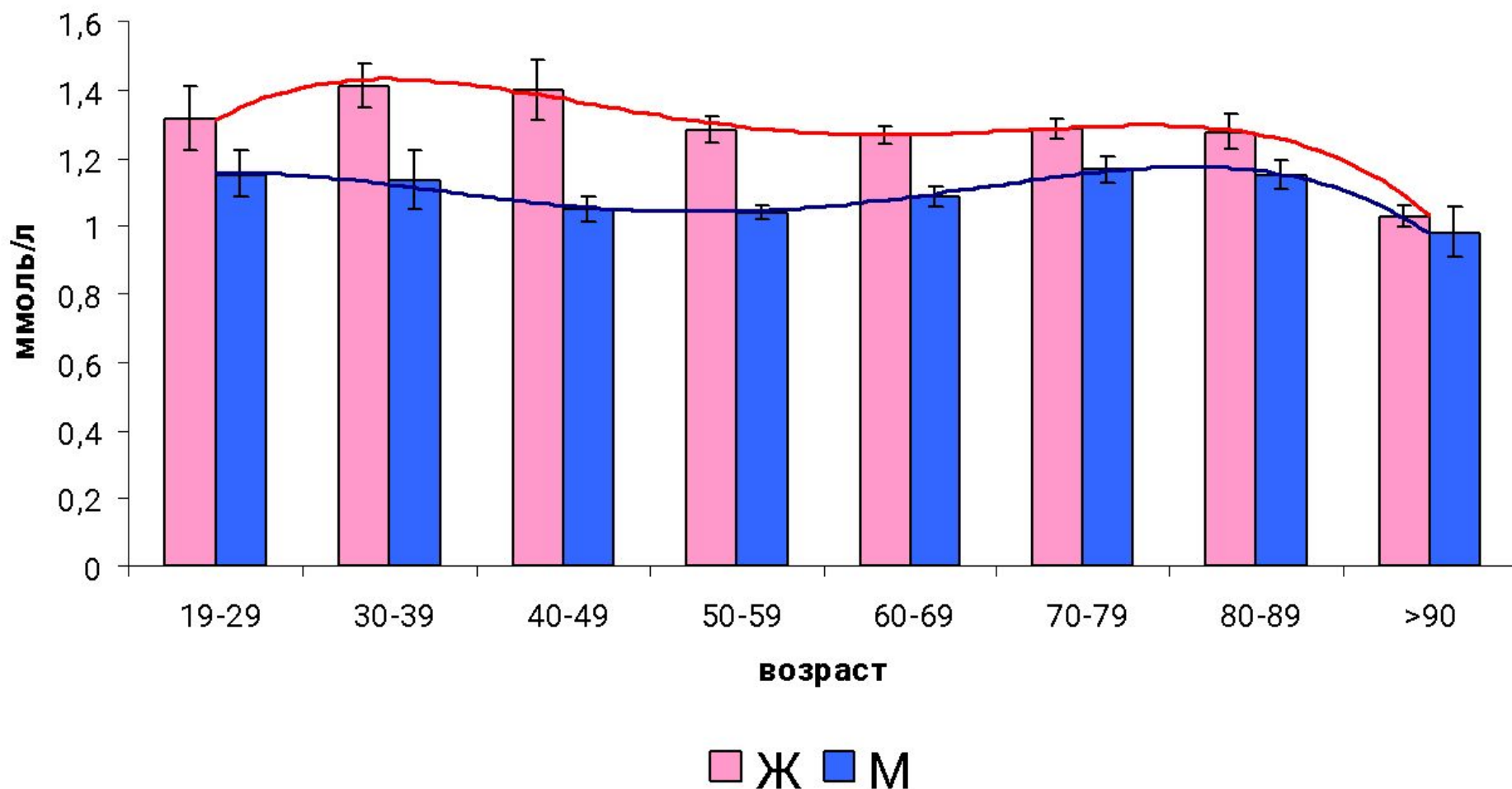
Данные лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного психоневрологического госпиталя ветеранов войн, 2013 (n=1060)

Возрастная динамика концентрации общего холестерина в сыворотке крови мужчин и женщин



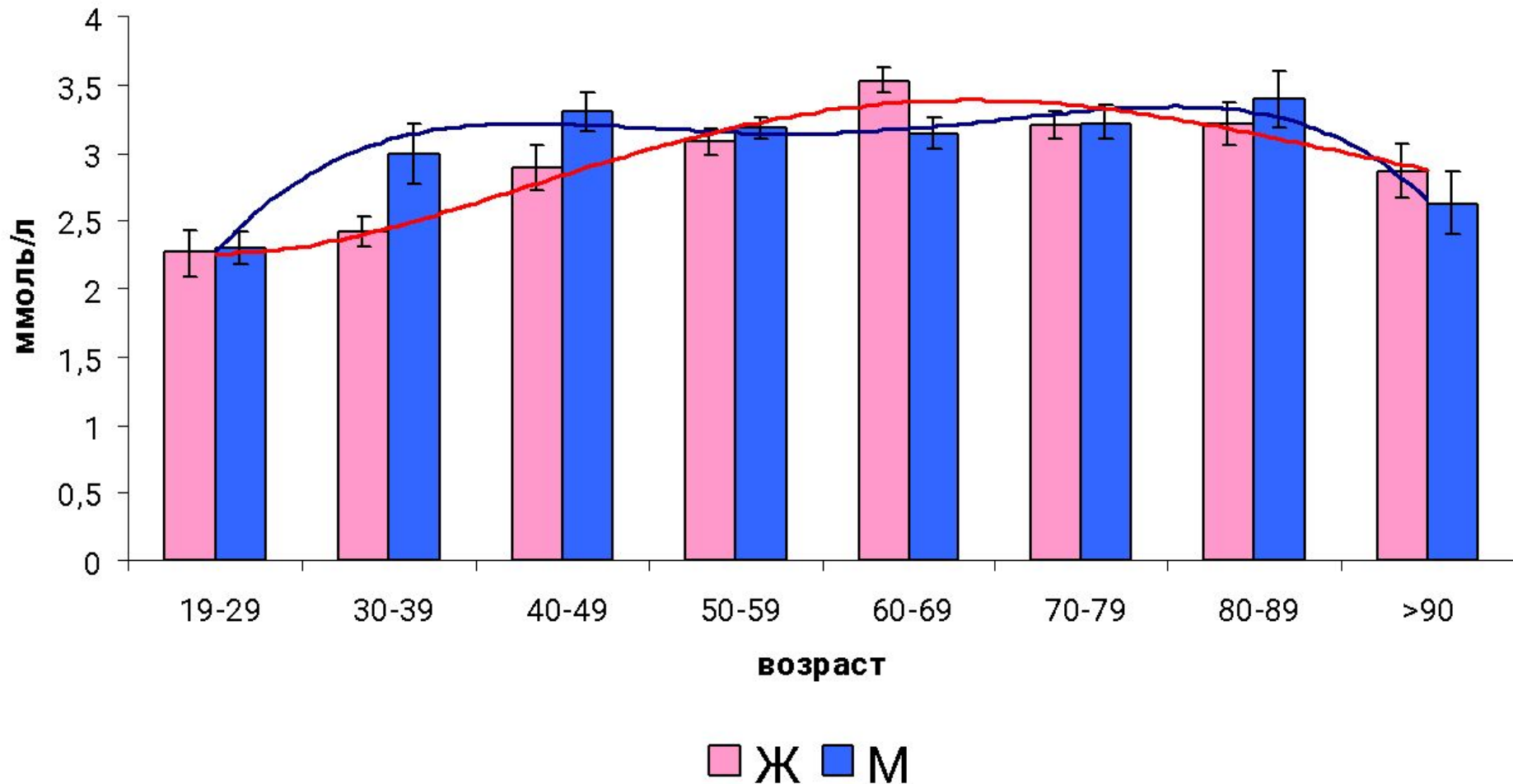
Данные лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного психоневрологического госпиталя ветеранов войн, 2013 (n=1060)

Возрастная динамика концентрации холестерина ЛПВП в сыворотке крови мужчин и женщин



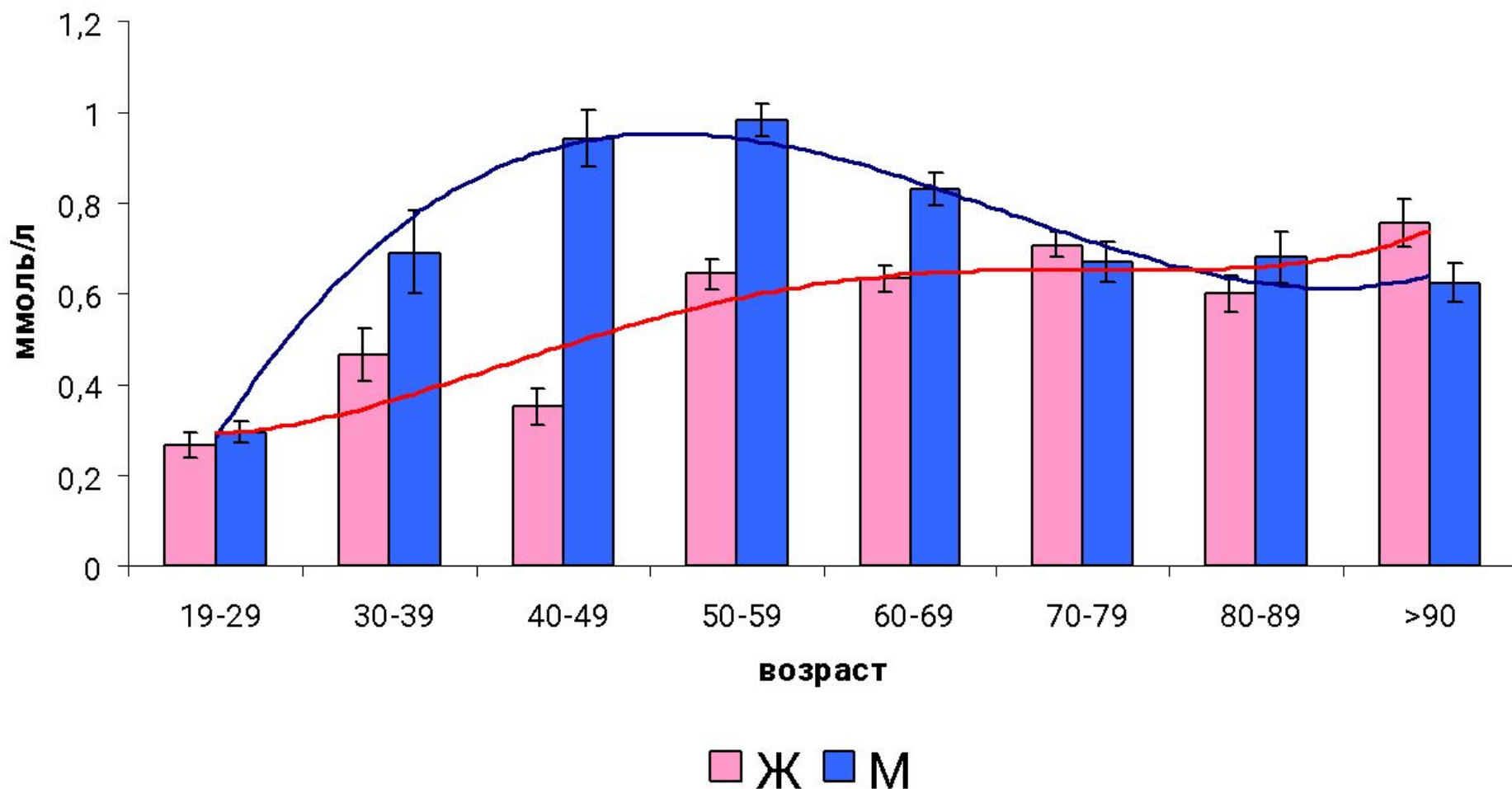
Данные лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного психоневрологического госпиталя ветеранов войн, 2013 (n=1060)

Возрастная динамика концентрации холестерина ЛПНП в сыворотке крови мужчин и женщин



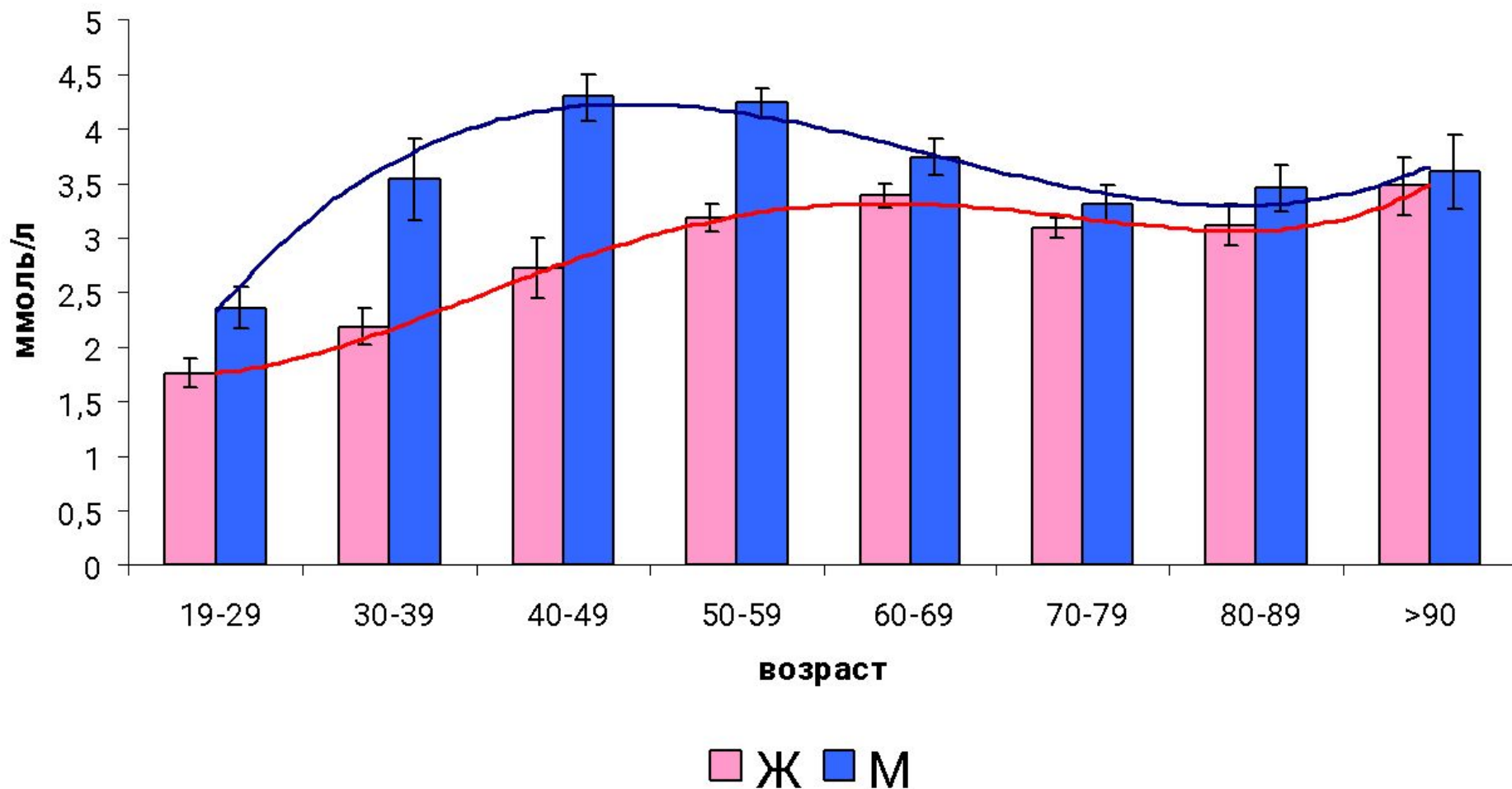
Данные лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного психоневрологического госпиталя ветеранов войн, 2013 (n=1060)

Возрастная динамика концентрации холестерина ЛПОНП в сыворотке крови мужчин и женщин



Данные лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного психоневрологического госпиталя ветеранов войн, 2013 (n=1060)

Возрастная динамика коэффициента атерогенности у мужчин и женщин



Данные лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного психоневрологического госпиталя ветеранов войн, 2013 (n=1060)

Причины нарушения обмена липидов

- Генетические дефекты
- Патология ЦНС, печени, ЖКТ, жировой ткани
- Эндокринные нарушения
- Несбалансированное питание
- Малоподвижный образ жизни
- Стресс, вредные привычки
- Гиповитаминозы, дефицит ПНЖК, микроэлементов
- Инфекции, воспаления, аутоиммунные реакции

Патологии обмена липидов

- Атеросклероз
 - Ксантоматоз
 - Стеатоз (жировая инфильтрация печени)
 - Ожирение
 - Желчекаменная болезнь
- 
- Тканевой
липидоз

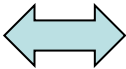
Нарушение обмена липидов может сопровождаться различными видами липидемий:

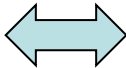
1. **Дислипидемией** - нарушение соотношения липидов в плазме крови
2. **Гиперлипидемией** - повышение липидов в плазме крови
3. **Гиполипидемией** - снижение липидов в плазме крови

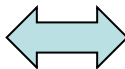
1. **Гиперхолестеролэмия**
2. **Гипертриглицеридемия**

Учитывая что, липиды водонерастворимы и в основном переносятся с помощью ЛП, изменения количества липидов в крови тесно связано с изменением в крови ЛП.

Липопротеинемии – нарушения обмена ЛП, сопровождаются изменением соотношения ЛП в плазме крови.

Липидемии  **Липопротеинемии**

ТГ  **ХМ** > **лпонп** > **лппп**

ХС  **лпнп** > **лппп**

Липопротеинемии

```
graph TD; A[Липопротеинемии] --> B[Первичные - наследственные дефекты апопротеинов или ферментов липидного обмена]; A --> C[Вторичные нарушения под действием неблагоприятных факторов]; C --> D[Экзогенные причины (пищевые, курение, малоподвижный образ жизни, стресс)]; C --> E[Эндогенные причины (эндокринная патология, заболеваниями печени, почек)];
```

Первичные - наследственные дефекты апопротеинов или ферментов липидного обмена

Вторичные нарушения под действием неблагоприятных факторов

Экзогенные причины
(пищевые, курение, малоподвижный образ жизни, стресс)

Эндогенные причины
(эндокринная патология, заболеваниями печени, почек)

Выявление дислипидемий имеет большое значение для оценки рисков развития, диагностики и тяжести патологий липидного обмена

Дислиппротеинемии

В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры ДЛП используется классификация Фредриксона (Fredrickson DS) 1965, утвержденная ВОЗ в качестве международной в 1970г.

1. **Семейные (наследственные)** нарушения липидного метаболизма относятся к первичным (моногенным) ДЛП, возникают в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. Клинические проявления до 30 лет.
2. ДЛП развиваются как первичные полигенные заболевания: являются следствием сочетания слабых генетических влияний с факторами внешней среды: курением, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни.

Дислипотеинемии

По классификации Фредриксона выделяет 6 типов ДЛП:

Тип ДЛП	Повышенные липопотеины	Общий ХС	ТГ	Распространенность	Степень атерогенности
1	ХМ	+	++++	<1%	нет
II а	ЛПНП	++	N	10%	Высокая
II б	ЛПНП и ЛПОНП	++	++	40%	Высокая
III	ЛППП	++	+++	<1%	Высокая
IV	ЛПОНП	N, +	++	45%	Средняя*
V	ЛПОНП и ХМ	++	++++	5%	Низкая

*Примечание: * — IV тип ДЛП является атерогенным, при: низкой концентрации ХС ЛПВП, гипергликемии, инсулинорезистентности, НТГ (Нарушение толерантности к глюкозе)*

Диагностика ДЛП

- В основе фенотипирования ДЛП лежит электрофорез ЛП на геле цетата целлюлозы и агарозы.
- Можно использовать определение ЛП по оценке содержания в них ХС.

ДЛП типа I

Причина:

- Дефицит апо C-II, в результате не активна ЛПЛ.

Нозологическая форма (определенная болезнь):

- Семейная гипертриглицеридемия I фенотипа
- Семейная гиперхиломикронемия

Патогенез:

- Нарушение гидролиза ТГ в ХМ и ЛПОНП, с накоплением пре ХМ

Диагностика:

- Высокое содержание **ХМ**. Сыворотка белесая, не прозрачная. При стоянии пробирки на холоде ХМ всплывают на поверхность образуя сливкообразный слой, нижний слой становится **прозрачным** (отличие от ДЛП V).

ДЛП типа IIa

Причина:

- мутация генов рецепторов ЛПНП (отсутствуют или дефектные), либо нуклеотидные полиморфизмы, сочетающиеся с другими неблагоприятными внутренними или внешними факторами

Нозологическая форма:

- Семейная гиперхолестеролэмия
- Полигененная гиперхолестеролэмия
- гипотиреоз

Патогенез:

- Нарушение захвата ЛПНП, накопление их в крови с развитием выраженной ГХС.

Диагностика:

- Высокое содержание **ХС общ, ХС ЛПНП**. **ТГ в норме**. **ЛПВП могут быть низкими**, **ЛПОНП в норме**.

ДЛП типа IIb

Причина:

- Полигенная патология: Различные дефекты в первичной структуре апо, эстераз и липидпереносящих белков

Нозологическая форма:

- Комбинированная семейная гиперлипидемия
- СД 2 типа
- Нефротический синдром

Патогенез:

- Нарушение гидролиза ТГ в ЛПОНП.

Диагностика:

- Высокое содержание **ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, ТГ.**

ДЛП типа III

Причина:

- Генетический дефект апо Е (фенотип E2/E2 апо Е).
снижение родства к рецепторам апоЕ

Нозологическая форма:

- Высокий риск атеросклероза.
- Проявляется только при сочетании с метаболическим синдромом и СД.

Патогенез:

- Рецепторы печени хуже связывают ЛППП.

Диагностика:

- Высокое содержание **ЛППП, ХС, ТГ**. Делают электрофорез: широкая β -полоса.

ДЛП типа IV

Причина:

- генетически обусловленная низкая активность ЛПЛ

Нозологическая форма:

- Семейная гипертриглицеридемия.
- Вторичные нарушения липидного обмена

Патогенез:

- Снижение гидролиза ТГ в составе ЛПОНП, при нормальном функционировании рецепторов апо Е/В-100.

Диагностика:

- Высокое содержание ЛПОНП и ТГ. При низком содержании ЛПВП, при СД высокая атерогенность.

ДЛП типа V

Причина:

- мутация гена, контролируемого продукцию транскрипционного фактора (синтезирующего РНК) – Upstream Stimulatory Factor-1 (USF-1)

Нозологическая форма:

- Возможно развитие острого панкреатита
- При низком содержании ЛПВП и СД высокая атерогенность

Патогенез:

- Нарушение обмена ХМ, ЛПОНП, ЛПНП.

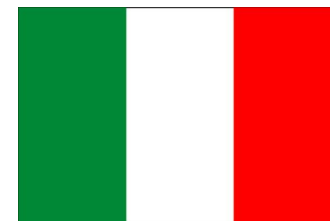
Диагностика:

- Высокое содержание **ХМ, ЛПОНП**. Повышены **ТГ, ХС**.
- При стоянии пробирки на холоде ХМ всплывают на поверхность образуя сливкообразный слой, нижний слой остается не прозрачным (отличие от ДЛП I).

Глайбера – препарат активной ЛПЛ

Для лечения дислиппротеинемий

Разработан в Италии



Внедрен 12.2014 в Германии



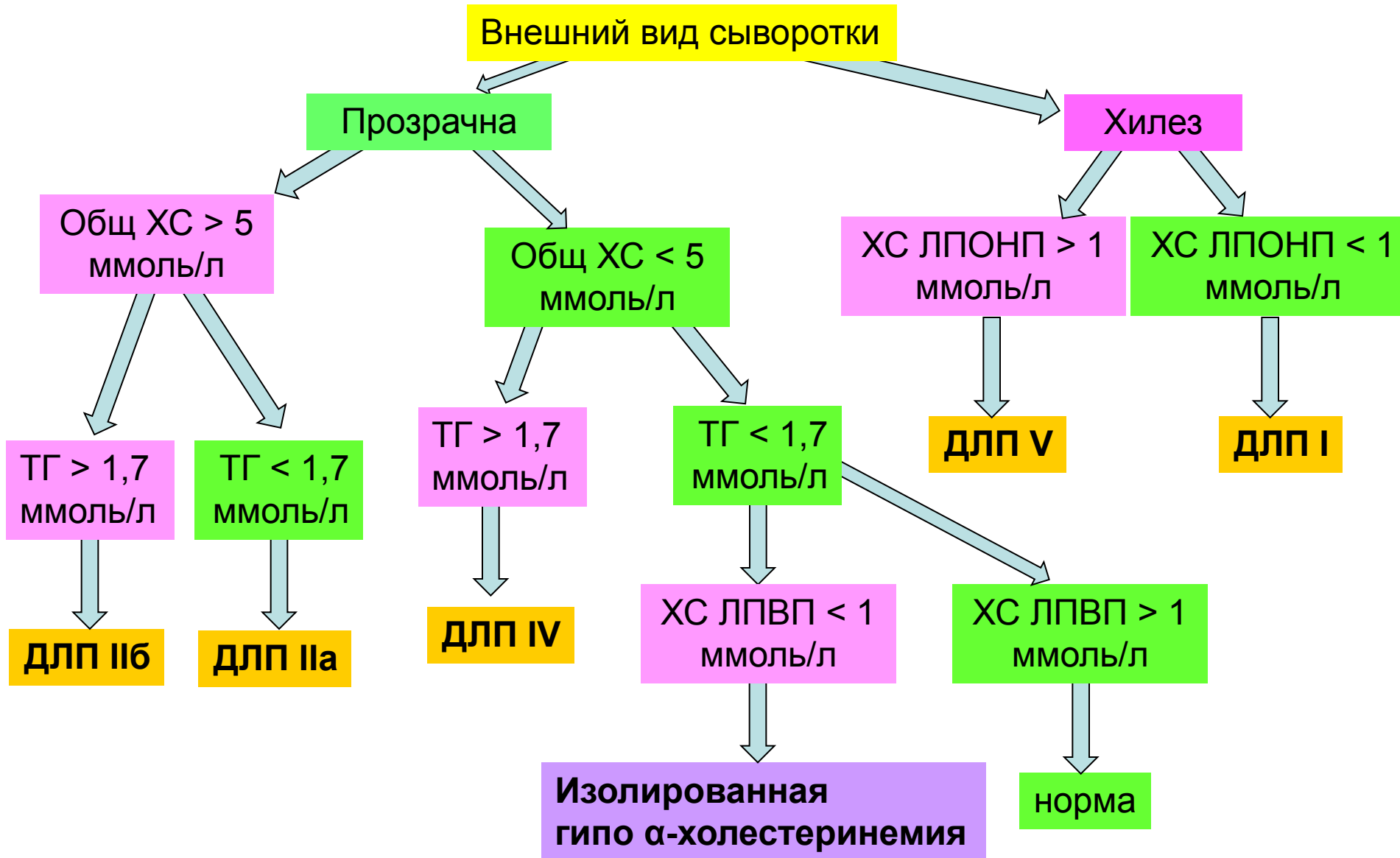
На создание затрачено
1500000 Евро

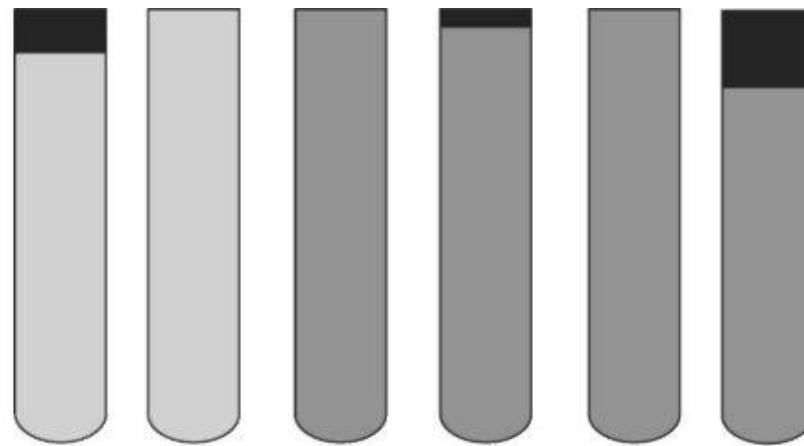
Цена 1 дозы 53000 Евро

Алгоритм определения дислипотеинемий

Аналитические показатели: Общий ХС, ХС ЛПВП, ТГ, хилез

Расчетные показатели: ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП





Тип
I

Тип
IIa

Тип
IIb

Тип
III

Тип
IV

Тип
V

XM β пре- β α



Тип I



Тип IIa



Тип IIb



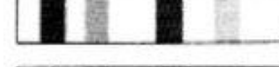
Тип III



Тип IV



Тип V



Норма

■ – Надсадочный
слой

■ – Мутная
сыворотка

□ – Прозрачная
сыворотка

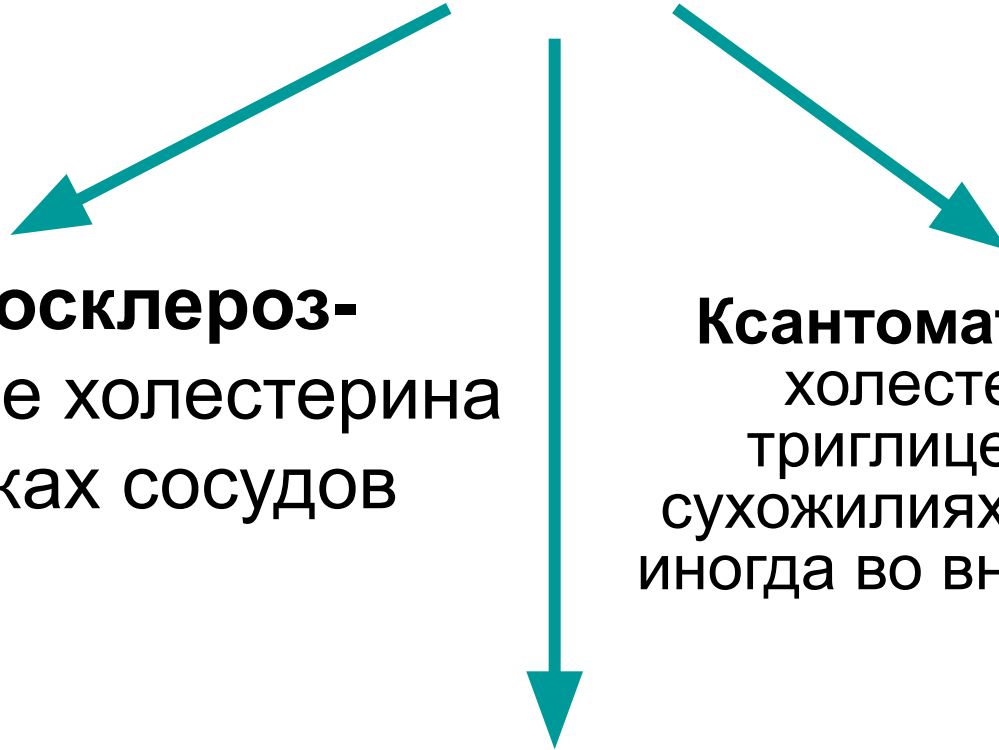
-e

+e

Место старта

Патологии обмена липидов

Тканевой липидоз



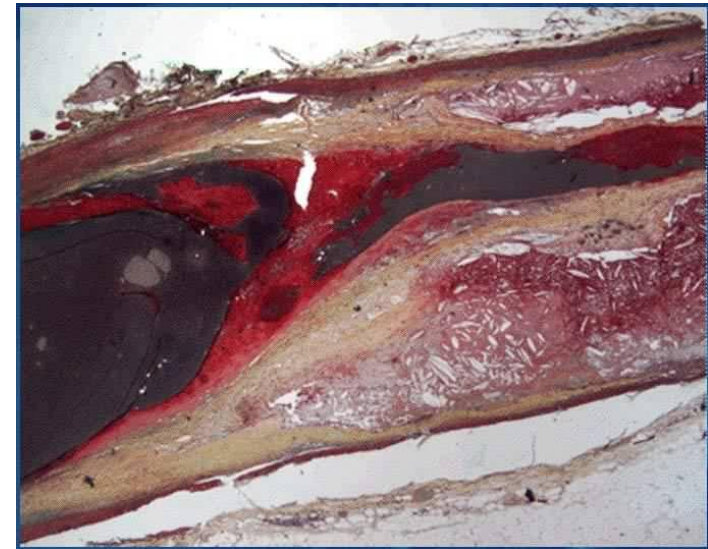
Атеросклероз-
отложение холестерина
в стенках сосудов

Ксантоматоз - отложение
холестерина и (или)
триглицеридов в коже,
сухожилиях и других тканях,
иногда во внутренних органах

Стеатоз (Жировая инфильтрация печени) - отложение
ТГ в клетках печени (в 10 раз > норма)

Атеросклероз

- **Атеросклероз** – хроническое прогрессирующее заболевание крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий.
- **Атеросклероз** характеризуется пролиферативно-синтетическим ответом ряда клеток сосудистой стенки и крови – гладкомышечных макрофагов, тромбоцитов, фибробластов на патологические (качественно своеобразные или количественно избыточные) ЛП, с формированием в интиме фиброатером

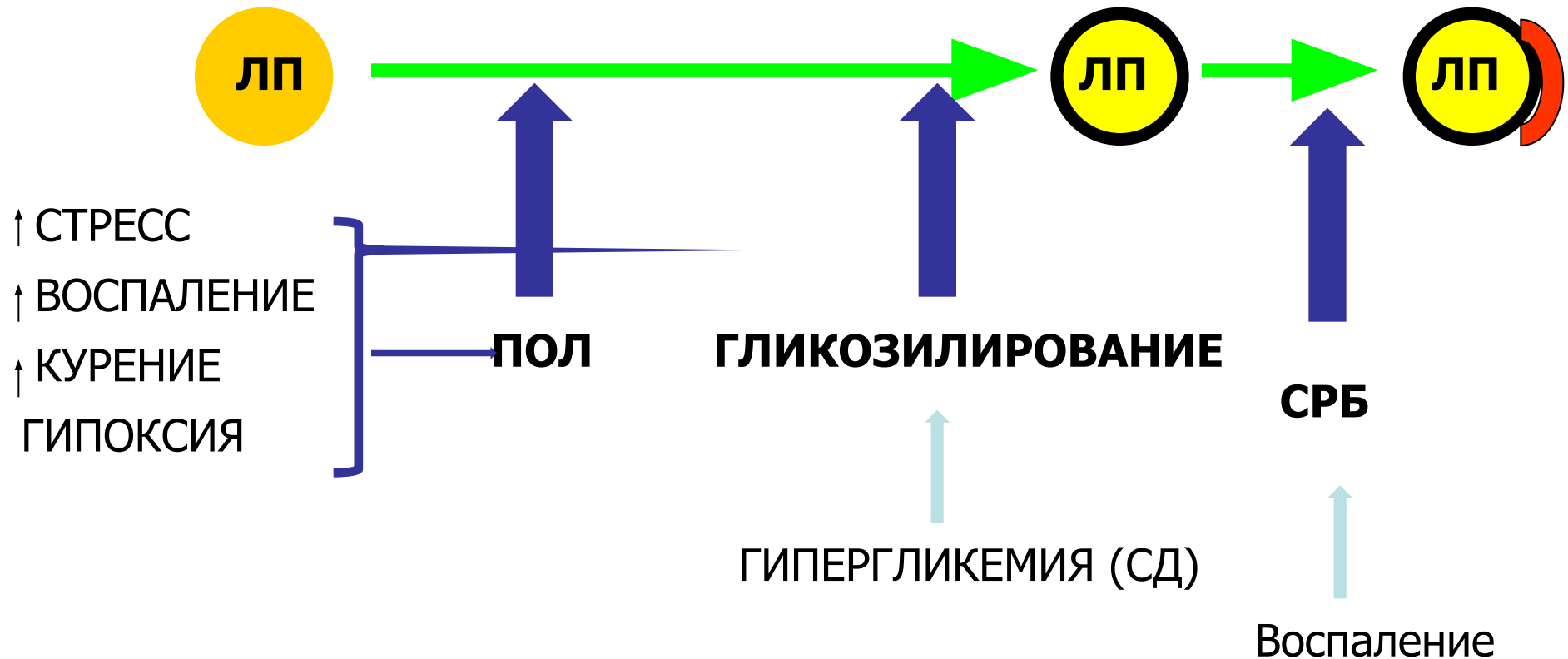


Причины развития атеросклероза

- **Дислиппротеинемии** IIa, IIb, III, IV типа (высокий уровень ХС)
- **Гипертоническая болезнь** (механическое травмирование сосудов)
- **Гипергликемия** (гликозилирование стенки сосудов, ЛП)
- **Инфекции** (повреждение стенки сосудов, активация лейкоцитов и др. клеток)
- **Хронические воспаления** (повреждение стенки сосудов, , активация лейкоцитов и др. клеток)
- **Высокий уровень СРО** (например при курении) (повреждение стенки сосудов, активация лейкоцитов и др. клеток)
- **Интоксикации** (СО, тяжелые металлы и т.д.) (повреждение стенки сосудов)

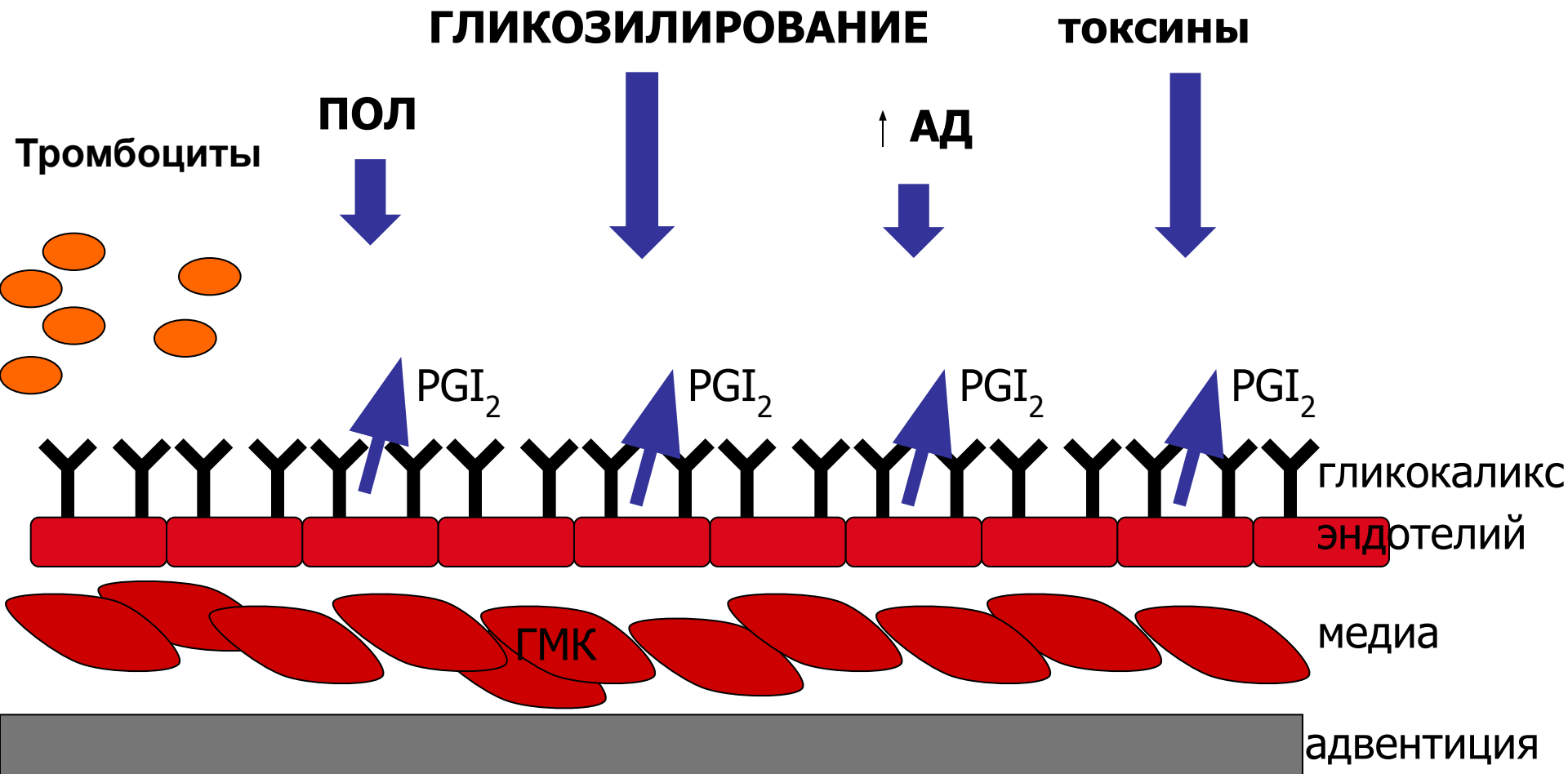
Молекулярные механизмы развития атеросклероза

Под действием повреждающих факторов ЛПНП становится липким, а СРБ маркирует ЛПНП для фагоцитоза макрофагом



Молекулярные механизмы развития атеросклероза

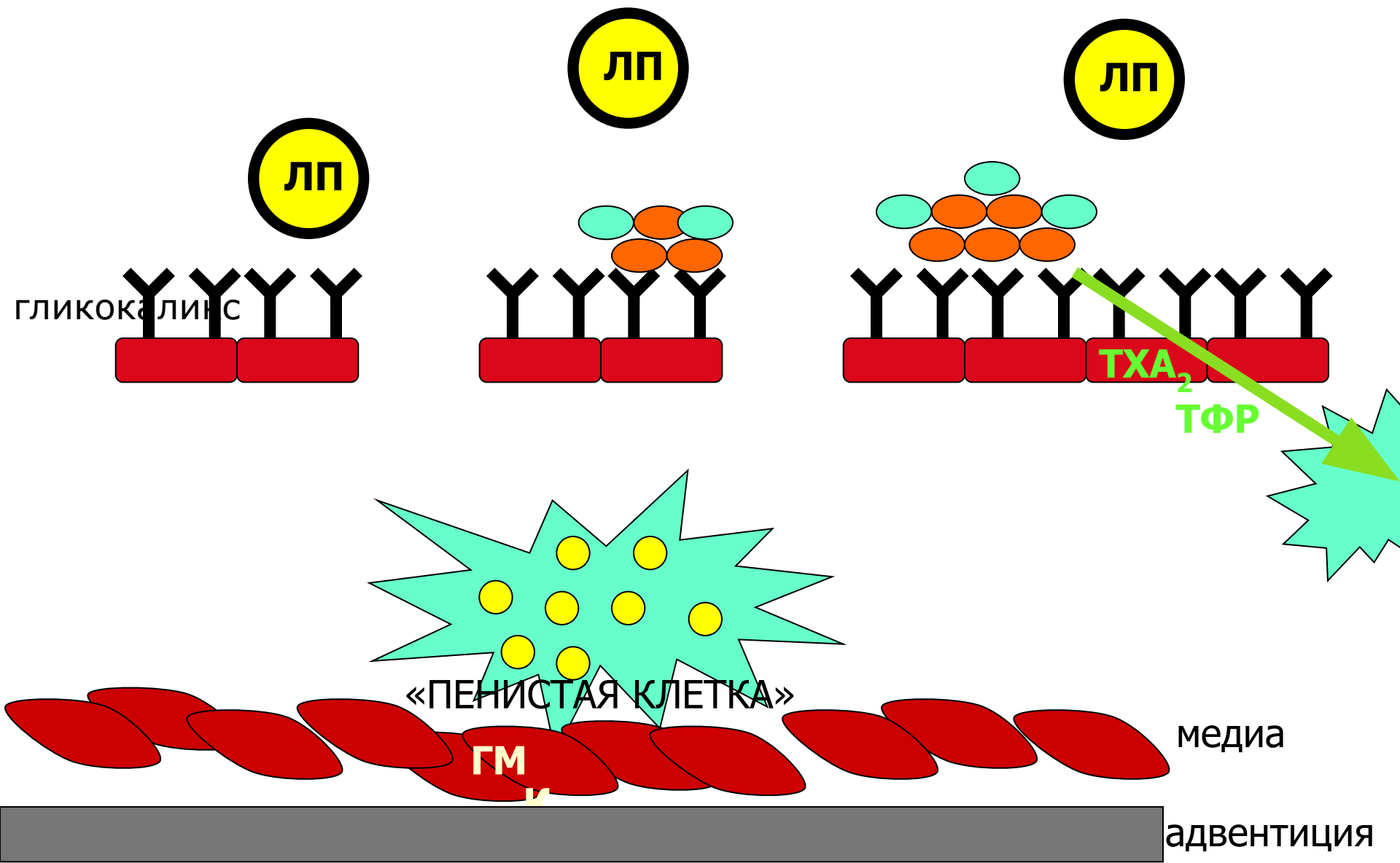
Под действием повреждающих факторов, погибают эндотелиальные клетки и прекращается выработка простагландина PGI_2



1. Стадия изменённого эндотелия

- На поверхности поврежденного эндотелия скапливаются тромбоциты и моноциты.**
- Модифицированные ЛПНП-СРБ проникают под поврежденный эндотелий сосудов.**
- За ними направляются моноциты и захватывают ЛП через сквенджер-рецепторы.**
- Макрофаги перегружаются ХС и превращаются в «пенистые клетки» (Процесс не ингибируется ХС).**

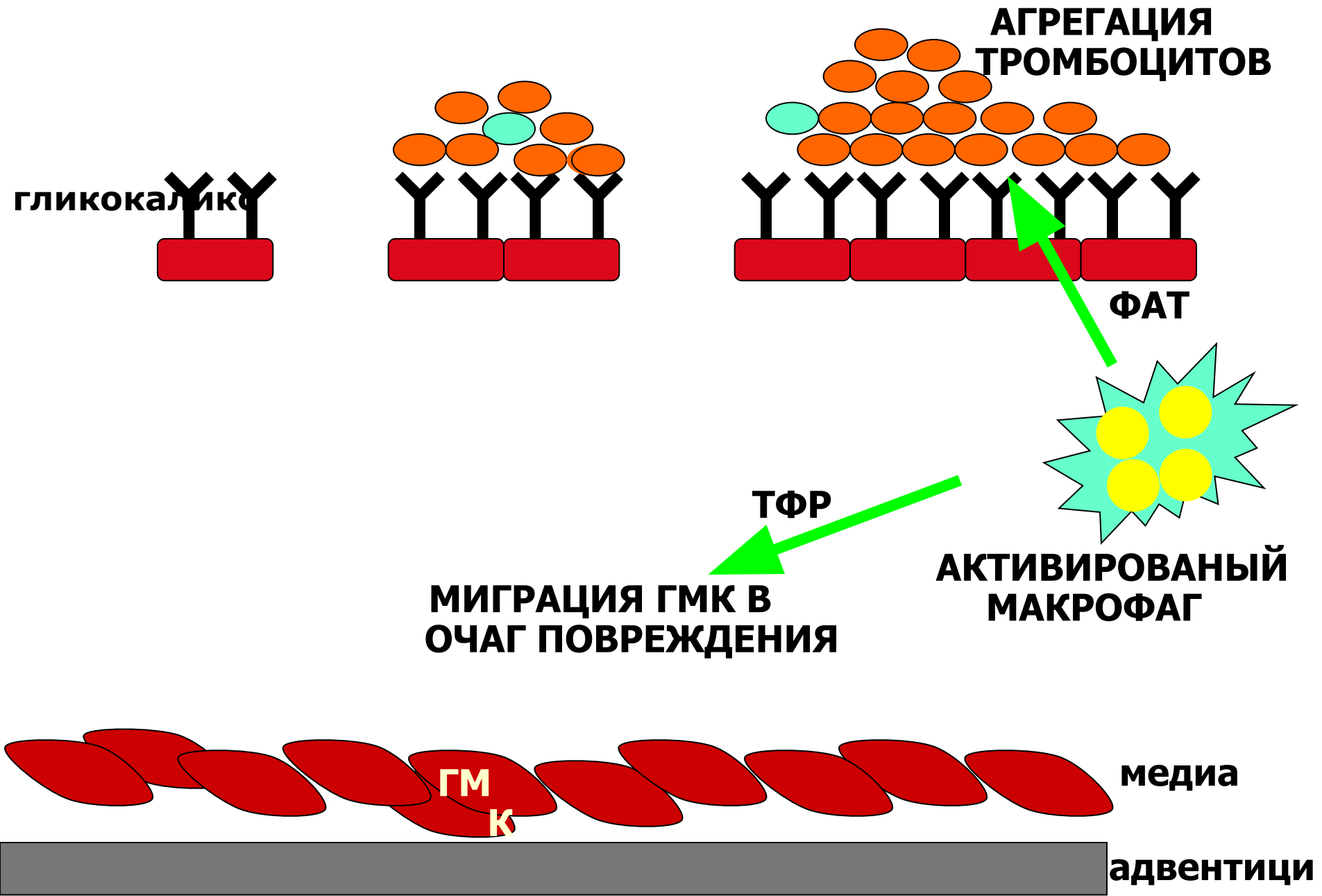
1. Стадия изменённого эндотелия



2. Стадия жировых полосок

- «Пенистые» клетки адсорбируют все липиды.
- Накапливающиеся «пенистые клетки» образуют липидные полоски.
- Поврежденный эндотелий, активированные макрофаги, тромбоциты выделяют БАВ, стимулирующие пролиферацию ГМК и миграцию их в очаг повреждения.

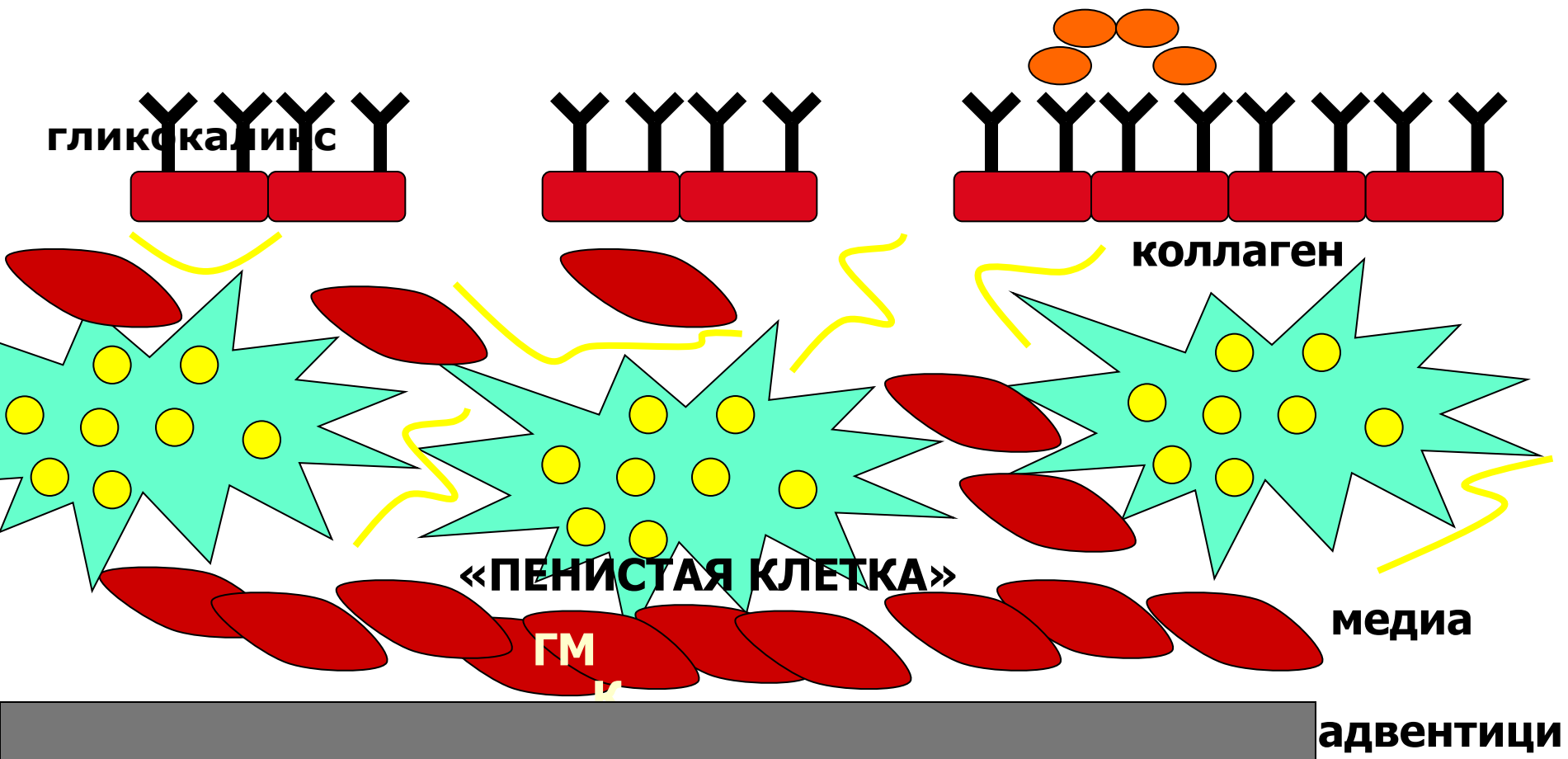
2. Стадия жировых полосок



3. Стадия переходная

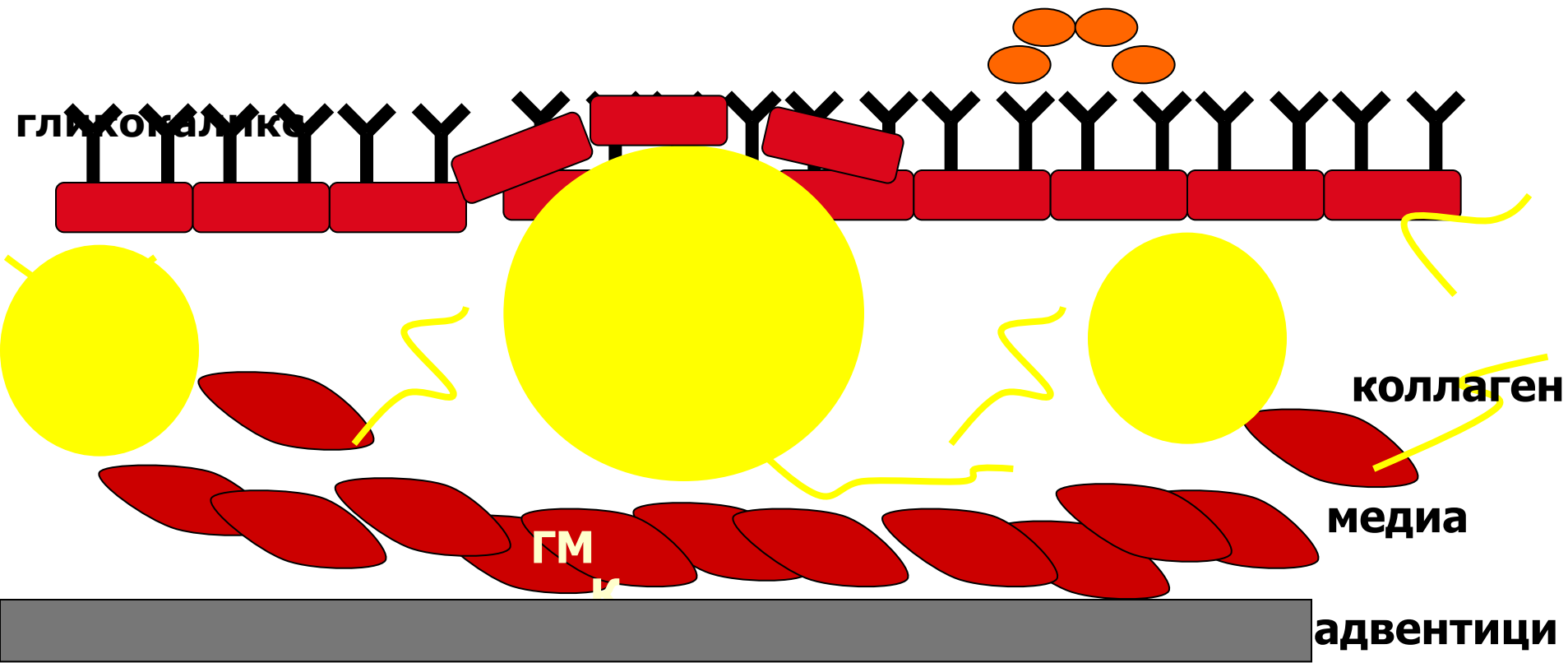
- Активированные миоциты синтезируют коллаген и эластин → прорастание бляшки фиброзной тканью.
- Клетки под фиброзной оболочкой некротизируются, ХС начинает откладываться в межклеточном пространстве.
- Может происходить разрыв эндотелия сосудов.

Клетки под фиброзной оболочкой коллаген и эластин →
некротизируются. ХС начинает откладываться в
прозрачное блестящее фиброзное вещество.
в межклеточном пространстве.



4. Стадия атеромы

ХС формирует в центре бляшки липидную каплю – атерому, которая через разрушенный эндотелий выступает в просвет сосуда.

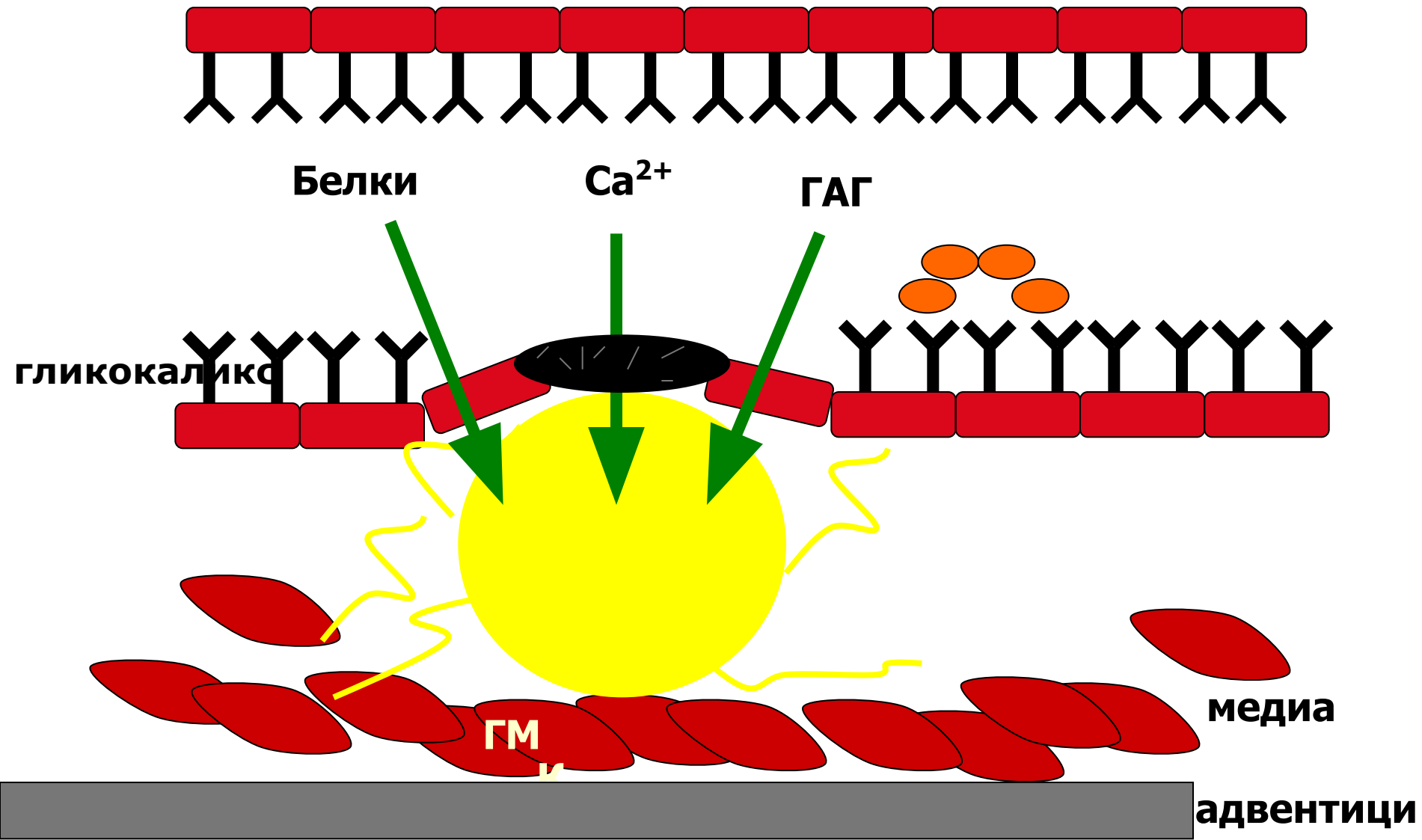


5. Стадия фиброатеромы

Атерома пропитывается солями кальция, белками, ГАГ, приобретает плотную фиброзную крышку.

Атерома становится фиброатеромой

Атерома становится фиброатеромой



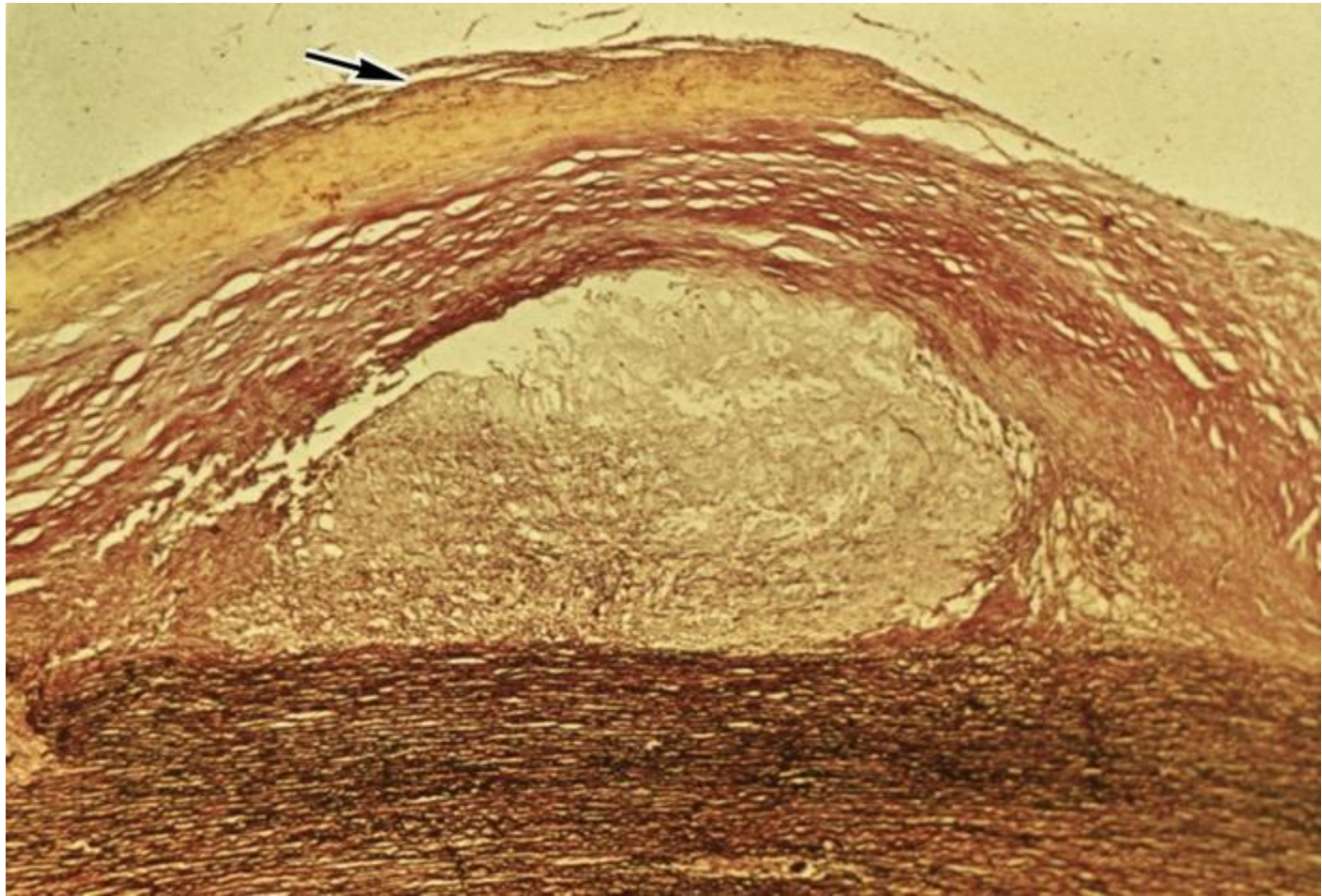
6. Стадия осложнения фиброатеромы

Фиброатерома не стабильна, она может надрываться и изъязвляться, что приводит к обострению атеросклероза:

- Образование пристеночного тромба, который ограничивает кровоток в артерии.
- Возникают клинические проявления обострения заболевания (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.п.).

6. Осложнения фиброатеромы





Осложнения атеросклероза

- **Образование тромбов → закупорка сосудов → ишемия тканей → некроз тканей → изъязвления стенок сосудов → кровотечения, аневризмы.**
- **Оторвавшиеся тромбы → эмболии сосудов → инфаркты, инсульты, ТЭЛА.**

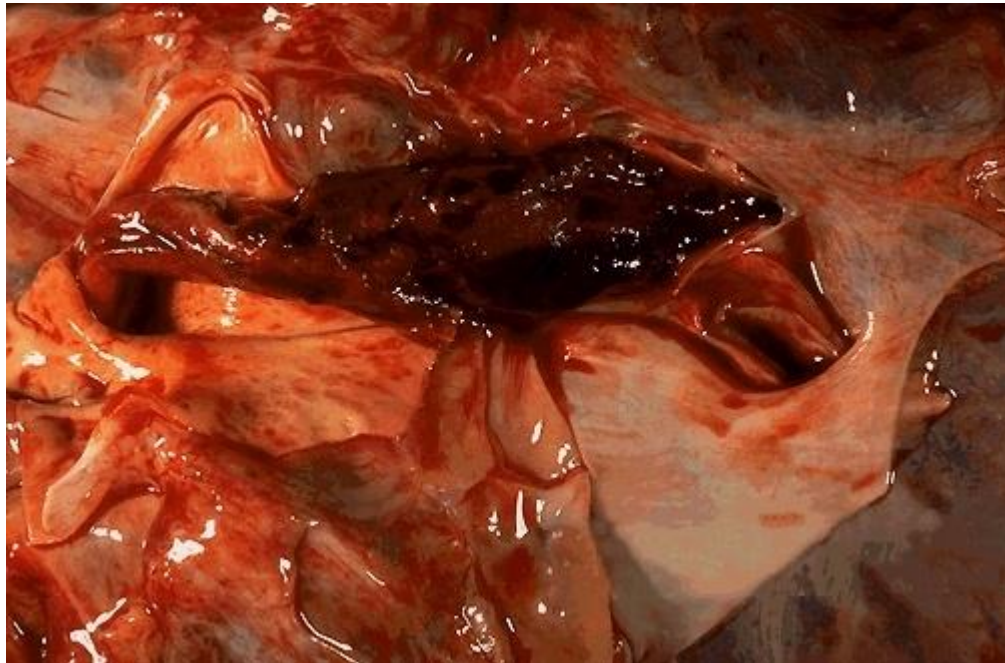
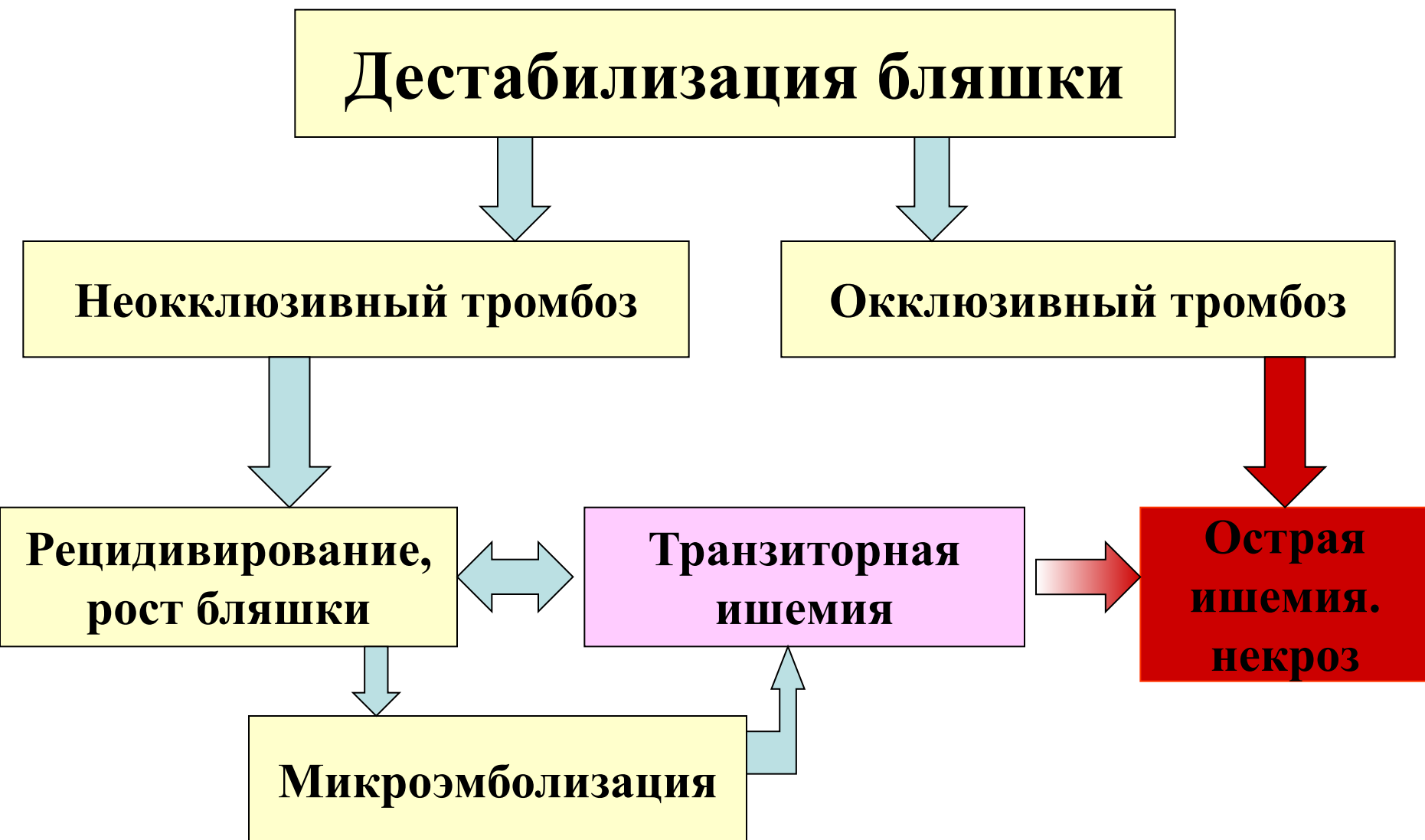


Схема развития атеротромбоза



Некроз



Причины сердечно-сосудистых заболеваний

Среди причин, вызывающих ССЗ, выделяют:



Немодифицируемые ФР

1. возраст,
2. пол,
3. отягощенная наследственность

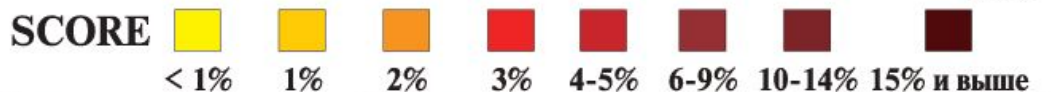


Модифицируемые ФР

1. курение,
2. гиподинамия,
3. избыточный вес,
4. артериальная гипертензия (АГ),
5. сахарный диабет 2 типа
6. дислипидемии.

Оценка риска сердечно- сосудистых катастроф

**Концентрация
общего
холестерина
крови – один из
факторов риска
сердечно -
сосудистых
заболеваний**



SCORE

Биохимические основы профилактики и лечения

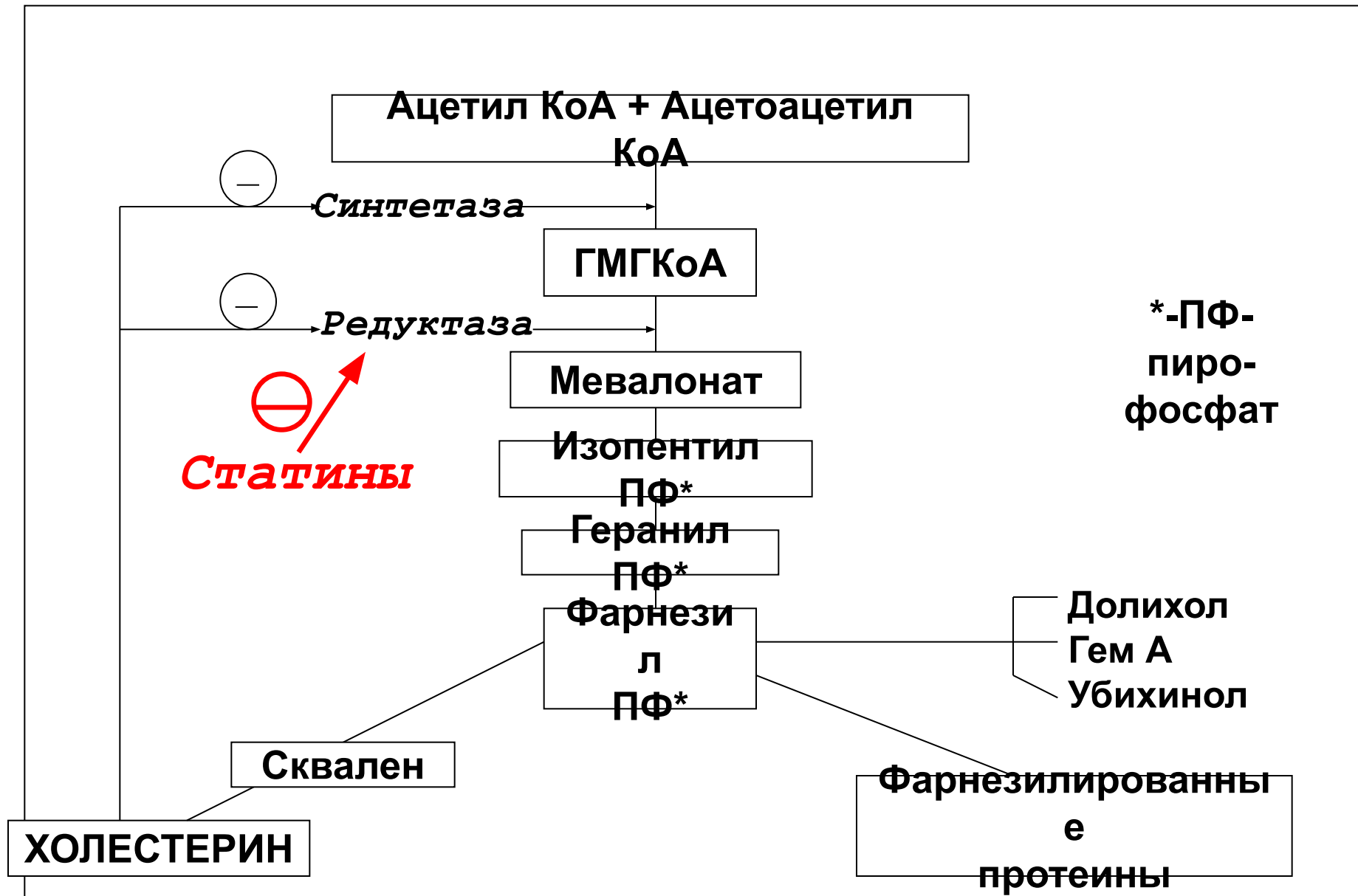
Диета:

- поступление ХС с пищей должно быть не больше 0,3г/сут;
- продукты гипокалорийные, гипохолестериновые, с низким содержанием легкоусвояемых углеводов;
- полиеновые ЖК семейства ω -3 (морепродукты), благодаря которым синтезируются простагландины → подавляют тромбообразование → замедляют развитие атеросклеротической бляшки, способствуют образованию ФЛ и ЛПВП.

Препараты:

- **Статины** - (ингибиторы редуктазы) - симвастатин, аторвастатин, розувостатин, ловастатин, флувастатин, правастатин. Статины являются блокаторами фермента, регулирующего синтез холестерина в клетках печени;
- **Фибраты** (безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат, гемфиброзил) активируют ЛПЛ, увеличивают окисление липидов, улучшают метаболизм глюкозы, питание стенки артерий, укрепляют атеросклеротическую бляшку и оказывают противовоспалительное действие. Назначаются преимущественно при высоком уровне ТГ при невысоком общем ХС;
- **Антиоксиданты** (витамины С, Е, А и другие антиоксиданты) ингибирующие ПОЛ и поддерживающие нормальную структуру ЛПНП и их метаболизм.

Точка приложения действия статинов



Симвастатин:



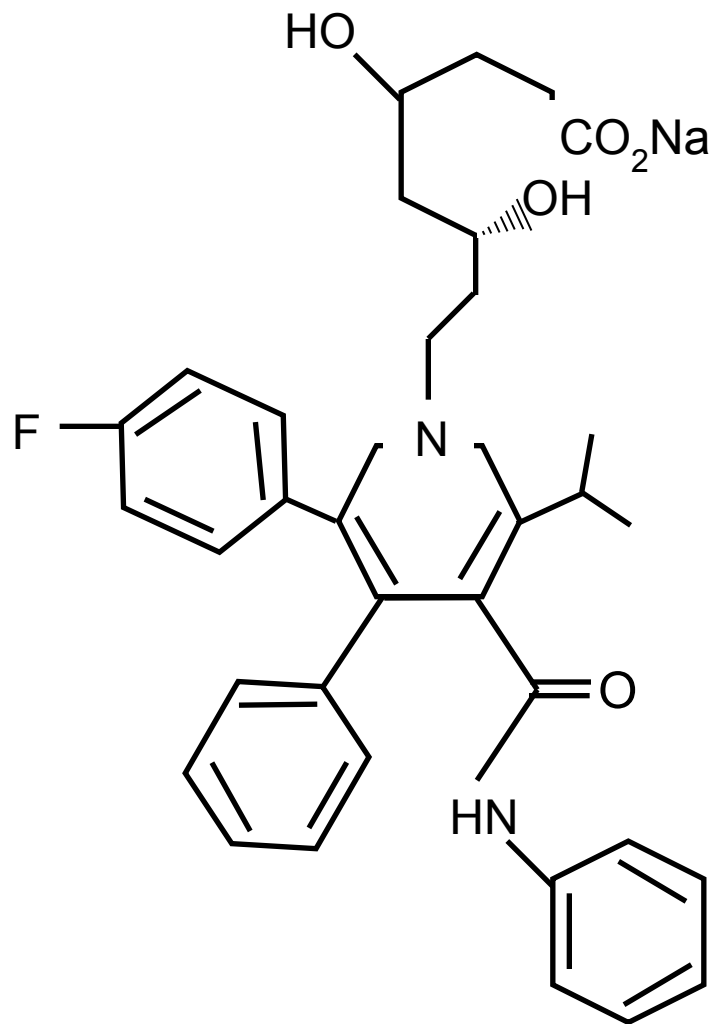
- Гипохолестеринемический эффект: активный метаболит- конкурентный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы;
- Ингибирует биосинтез холестерина;
- Снижает концентрацию ЛПОНП, ЛПНП и ТГ. Повышает содержание ЛПВП;
- Нормализует нарушенную активность тромбоцитов и снижает экскрецию тромбоксана TxA_2 .

Аторвастатин:

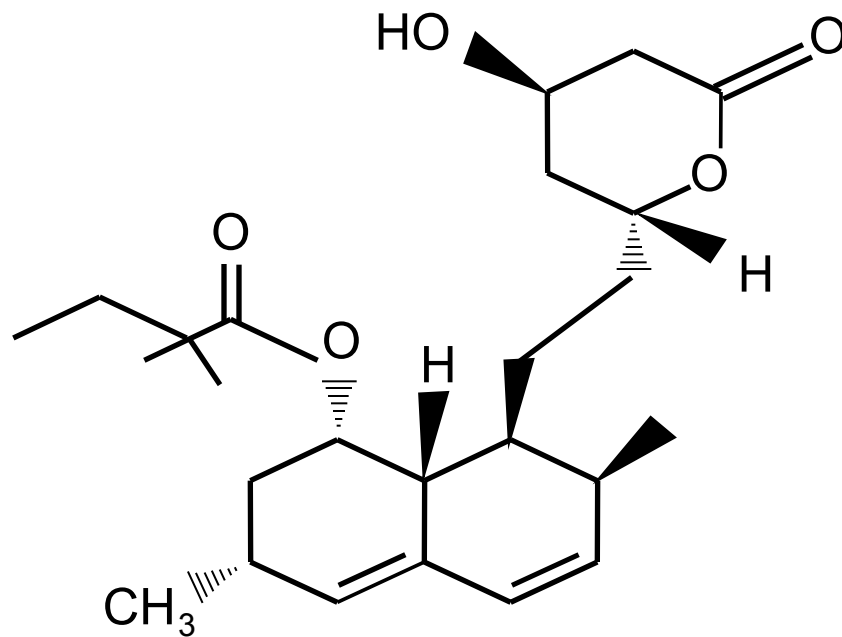
- Гипохолестеринемический эффект: конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы;
- Ингибирует биосинтез ХС;
- Снижает концентрацию ЛПОНП, ЛПНП и ТГ. Повышает содержание ЛПВП;
- Снижает образование тромбоксана TxA_2 ;
- Прямой антипролиферативный эффект на сосудистую стенку;
- Противовоспалительный эффект (снижает уровень С-реактивного белка в крови);
- Стабилизирует атеросклеротическую бляшку.



Аторвастатин



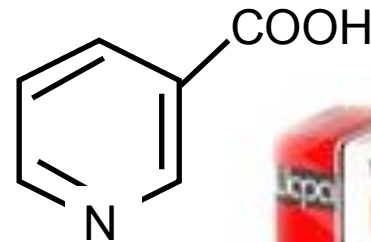
Симвастатин



- **Никотиновая кислота и ее производные** (никотиновая кислота, эндурацин). Никотиновая кислота в дозе 2-3 г в сутки снижает уровень общего холестерина и триглицеридов, повышает уровень липопротеинов высокой плотности. Эндурацин - никотиновая кислота длительного действия с медленным высвобождением;
- **Секвестранты** желчных кислот (анионообменные смолы) - холестирамин, колестипол. Назначаются при непереносимости статинов. Препараты связывают в кишечнике желчные кислоты и выводят их, учащая стул → уменьшают возврат жёлчных кислот в печень. В печени увеличивается захват ХС из крови для синтеза новых жёлчных кислот.

Никотиновая кислота:

- Вазодилататор;
- Включается в структуру коферментов НАД и НАДФ;
- Регулирует окислительно-восстановительные процессы, тканевое дыхание, углеродный и жировой обмены;
- Гиполипидемическое и гипохолестеринемическое: снижает липолиз в жировой ткани, уменьшает скорость синтеза ЛПОНП и содержание в них ХС;
- Повышает уровень ЛПВП.



- **Гиполипидные препараты** другие (пробуркол, омега-3-глицериды, эзетемиб).
- 1. **Пробуркол** снижает в крови уровень ХС, не влияя на уровень ТГ, увеличивает содержание в крови апо, которые активируют транспорт ХС из крови в клетки печени с последующим его удалением.
- 2. **Эзетемиб** снижает всасывание ХС в кишечнике.
- 3. **Омега-3-глицериды**: омакор, витрум кардио омега 3. Источники полиеновых жирных кислот из которых образуются простагландины

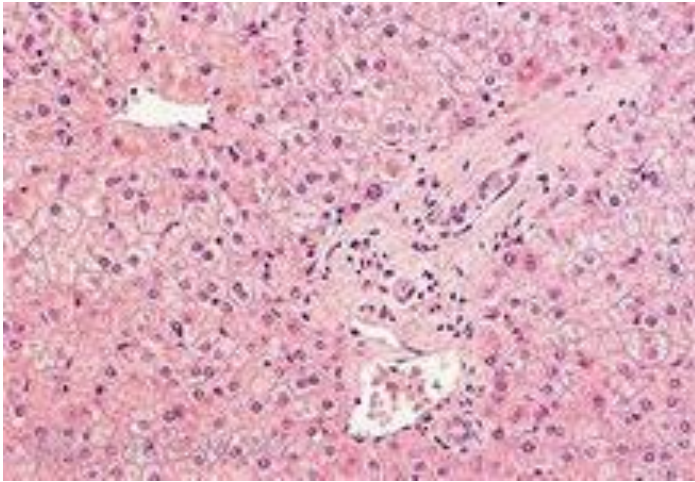
Гиполипидемические средства – орлистат (Ксеникал)

- ↓ липазы желудочно-кишечного тракта, ↓ расщепление и всасывание пищевых жиров.
- ↓ масса висцерально-абдоминального жира, улучшается чувствительность тканей к инсулину,
- ↓ гиперинсулинемия.

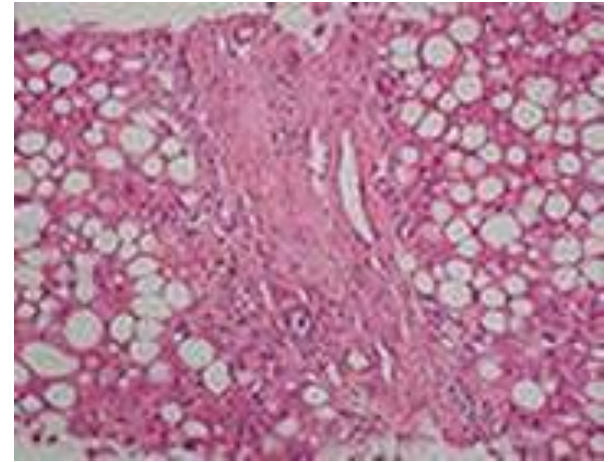
Ксантоматоз



Стеатоз -жировая инфильтрация печени



Норма



Стеатоз

1. массивным поступлением липидов в печень
2. задержкой ТГ в печени (алкоголизм + дефицит метионина)

Алкоголь

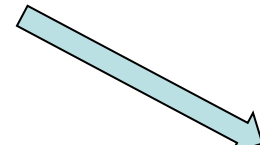
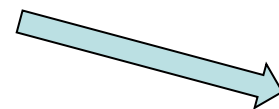
Метионин

ТГ

Фосфатидилэтаноламин

лецитин

ЛПОНП



Ожирение



- Признанный в 2006 году Книгой рекордов Гиннеса самым тучным человеком на планете мексиканец Мануэль Урибе скончался 27.05.2014 в возрасте 48 лет.
- Причиной его смерти стала печеночная недостаточность.



Прославился на весь мир мексиканец после того, как стал весить более **590** килограммов



ОЖИРЕНИЕ

- Актуальная проблема для всего мира,
- Эксперты ВОЗ предполагают **двукратное** увеличение количества лиц с ожирением к 2025 г. по сравнению с 2000 г.
- Более **миллиарда** человек на планете имеют лишнюю массу тела
- **В России более 50% взрослого населения имеют избыточную массу тела, около 30% страдают ожирением той или иной степени.**

- **в 2010 г.** число детей с излишней массой тела в мире превышало **42 млн.**
- Около 35 млн из них живут в развивающихся странах
- **Распространенность ожирения среди детского населения в России колеблется от 3-5 до 20%**

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА

- признана **одним из основных факторов риска развития многих заболеваний:**
- сахарный диабет,
- атеросклероз,
- ИБС,
- артериальная гипертензия,
- заболевания печени и желчного пузыря



ИМТ = масса(кг) / рост(м) ² от 18 - 25

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

- **Первичное** - нарушение адипоцитарно – гипоталамических взаимодействий
 - **Вторичное** – синдром, возникающий при наличии в организме расстройств, усиливающих запасание и снижающих расходование ТГ при сохранении нормальных сигнальных взаимоотношений адипоцит – гипоталамус.
-

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

- –**активный ауто–, пара– и эндокринный орган,**
- синтезирует и секретирует в кровоток биологически активные соединения пептидной и непептидной природы, играющие важную **роль** в гомеостазе различных **систем**.

АДИПОЦИТОКИНЫ

- фактор некроза опухоли – α (ФНО– α), ингибитор активатора плазминогена–1 (ИАП–1),
- интерлейкин–6
- лептин,
- адипонектин
- ангиотензиноген, инсулиноподобного фактор роста–1 (ИФР–1).



ФАКТОРЫ , СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОЖИРЕНИЮ

- **Наследственные(генетические)**
- При семейных формах ожирения коэффициент наследования - до **25%**,
- **подтверждены** моногенные формы ожирения, вызванные мутациями **гена лептина, гена его рецептора,**
- **рецептора 4R-меланокортина и проопиомеланокортина, выявлены 50** мутаций в гене рецептора инсулина

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

- **Период раннего возраста.**
- На 1 году жизни перекорм ребенка ведет к увеличению числа адипоцитов, но не их размеров.
- При своевременной и грамотной коррекции рациона питания в этот период вероятен благоприятный исход.

- **Препубертат (5-7 лет),**
- Ожирение может иметь рецидивирующий характер. Часто бывает стойким и предполагает **постоянное ожирение во взрослом возрасте**, в этот период избыточное число адипоцитов **не уменьшается**, создается резерв для жировых депо

- **Подростковый возраст.**
- Большинство подростков, имеющих избыточную массу тела, сохраняют её и во взрослом возрасте. Данное ожирение обусловлено перестройкой нейро-эндокринной системы, связанной с половым созреванием и часто формирует так называемый **гипоталамический синдром пубертатного периода**

ВНИМАНИЕ !

- Гены-кандидаты повышают риск возникновения избыточной массы тела у ребенка только при условии действия средовых факторов, в частности экзогенных

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

- **Гиподинамия и гипокинезия**
- **Алиментарные:** переедание,
• избыточные количества жира,
легкоусвояемых углеводов,
- **Нарушения** ритма питания, синдром
«ночного» питания
- **Социальные факторы** - важная роль в
развитии ожирения даже у детей раннего
возраста.

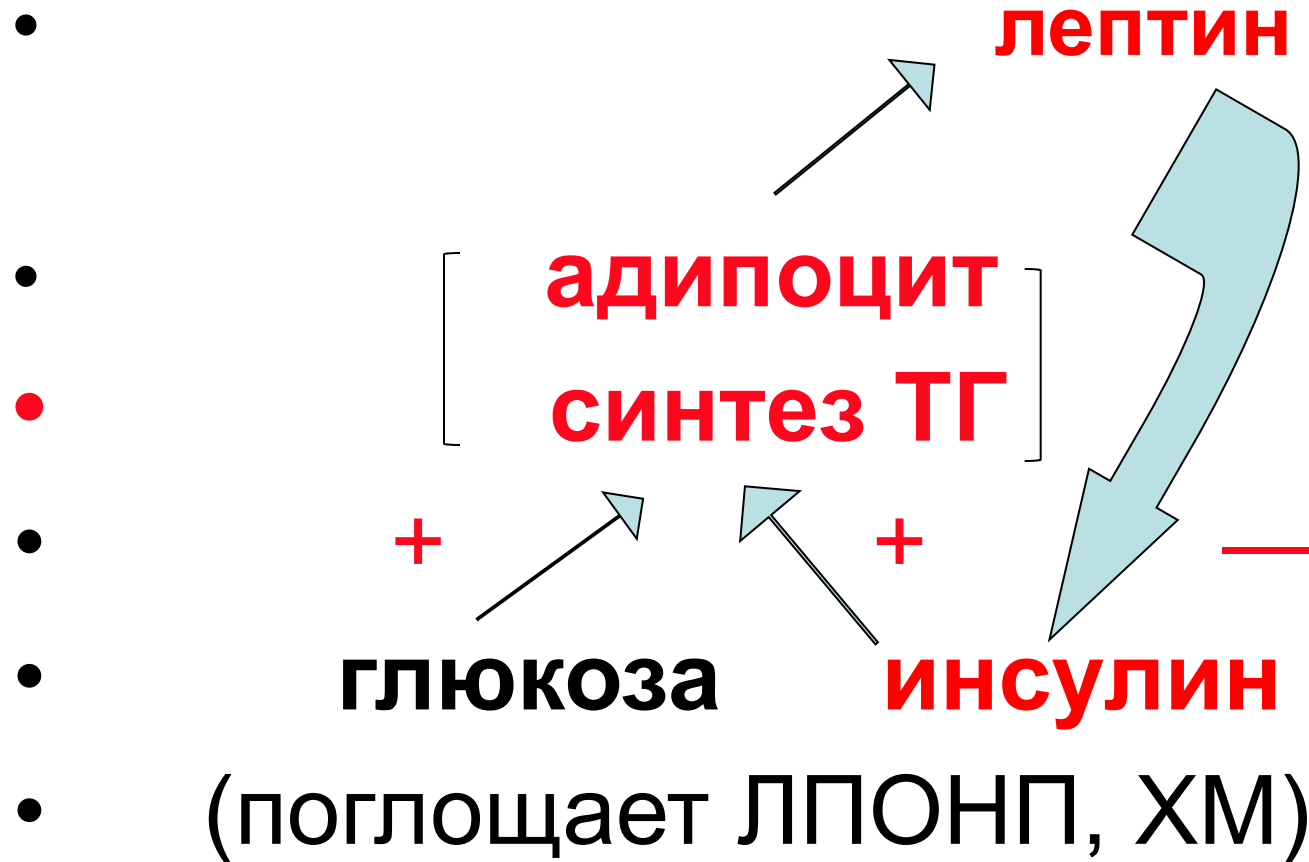
ЛЕПТИН – ПЕПТИДНЫЙ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЙ МЕДИАТОР

- секретируется адипоцитами в пульсирующем режиме с интервалом в 44 мин и в «сытом» состоянии.
- Пик секреции приходится на ночные часы (24.00-4.00), а самые низкие показатели — утром и в полдень
- Действие лептина проявляется на уровне гипоталамуса, где он связывается с об-рецепторами, вызывая активацию сигналов, которые тормозят прием пищи и повышают расход энергии.

УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА ПОВЫШАЮТ

- **накопление ТГ в жировой ткани («сытые» адипоциты)**
- **инсулин, глюкокортикоиды,**
- **острые инфекции, воспаление**
- **НИКОТИН**
- **УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА СНИЖАЕТСЯ**
- **при переохлаждении, введении СТГ, тиреотропных гормонов, мелатонина,**

Инсулин $\rightarrow$ (+) лептин
 $\rightarrow$ (-) инсулин



ЭФФЕКТЫ ЛЕПТИНА

- Отменяет выработку в гипоталамусе **пептида У**, который стимулирует поведение поиска пищи.
- **Лептин стимулирует продукцию глюкагоноподобного пептида I**, подавляющего аппетит и пищевое поведение.
- **Снижает чувствительность адипоцита к инсулину**

ЭФФЕКТЫ ЛЕПТИНА В ТКАНЯХ

- активирует АМФ-зависимую протеинкиназу, которая стимулирует фермент карнитин-пальмитоил-трансферазу, способствующую переносу **ЖК** карнитином через двойную мембрану митохондрий.
- **Таким способом лептин активирует β -окисление ЖК в митохондриях всех клеток**

Лептин и патология липидного обмена

- **Первичное ожирение возникает, если**
 - секреция лептина не активируется при активном липогенезе и заполнении адипоцита ТГ.
- **Вторичное ожирение** (наследственное, приобретенное) **Снижена чувствительность** рецепторов гипоталамуса к лептину, чувство насыщения не соответствует количеству полученных и запасенных калорий (ТГ), высокому уровню инсулина и глюкозы в крови.

АДИПОНЕКТИН

«гормон голодания» открытый Шерером в 1994 году

- **Контролирует чувствительность к инсулину, Контролирует отложение ТГ по тканям, участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма.**
- Продуцируется адипоцитами в количествах, превышающих секрецию других адипокинов, составляет около 0,01% протеинов плазмы крови. Секреция существенно снижена при ожирении.
- **Уровень адипонектина обратно коррелирует с индексом массы тела.**
- **Низкий уровень адипонектина в крови предшествует развитию инсулинорезистентности**

ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ

- **ЭКБС**– производные полиненасыщенных жирных кислот - общая **система** восстановления после стресса, обычно находится в неактивном состоянии
- **Регулирует энергетический баланс** в организме на основных функциональных уровнях, в которых задействованы лимбическая система, гипоталамус, желудочно-кишечный тракт, жировая ткань

Основные представители

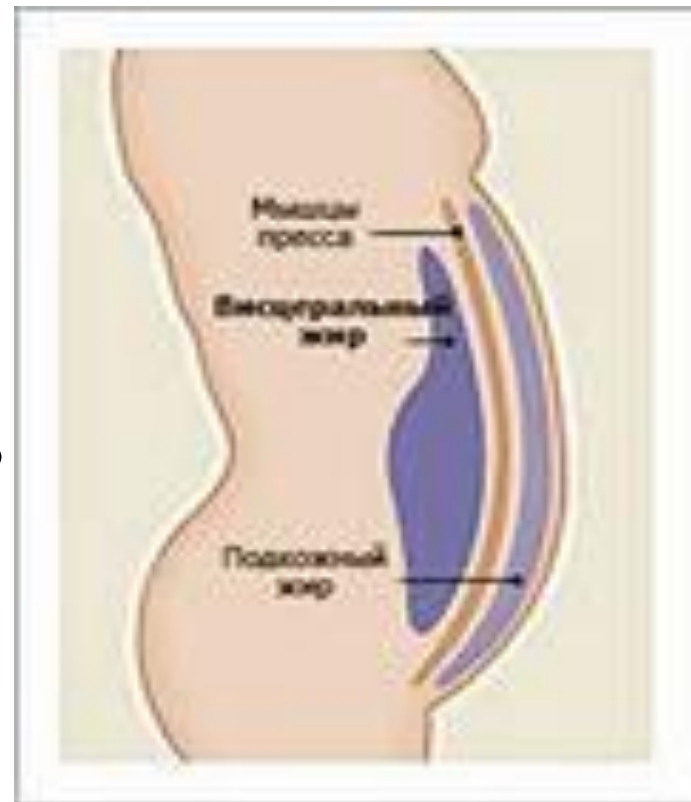
1. Анандомид
2. Арахидонилглицерин

- анандамид - **этаноламид** арахидоновой кислоты (**2-AG**).
- **$\text{RCO} - \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$**
- $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2$
- (ananda) –санскрит - «блаженность»

- Экзогенные и эндогенные каннабиноиды способствуют увеличению массы тела.
При ожирении отмечается повышенная активность ЭКБС
- У больных с избыточным весом и курильщиков ЭКБС постоянно активируется избытком пищи и никотина - патологическая активация аппетита и повышение потребности в никотине. **На периферии в клетках жировой ткани активируются процессы липогенеза.**

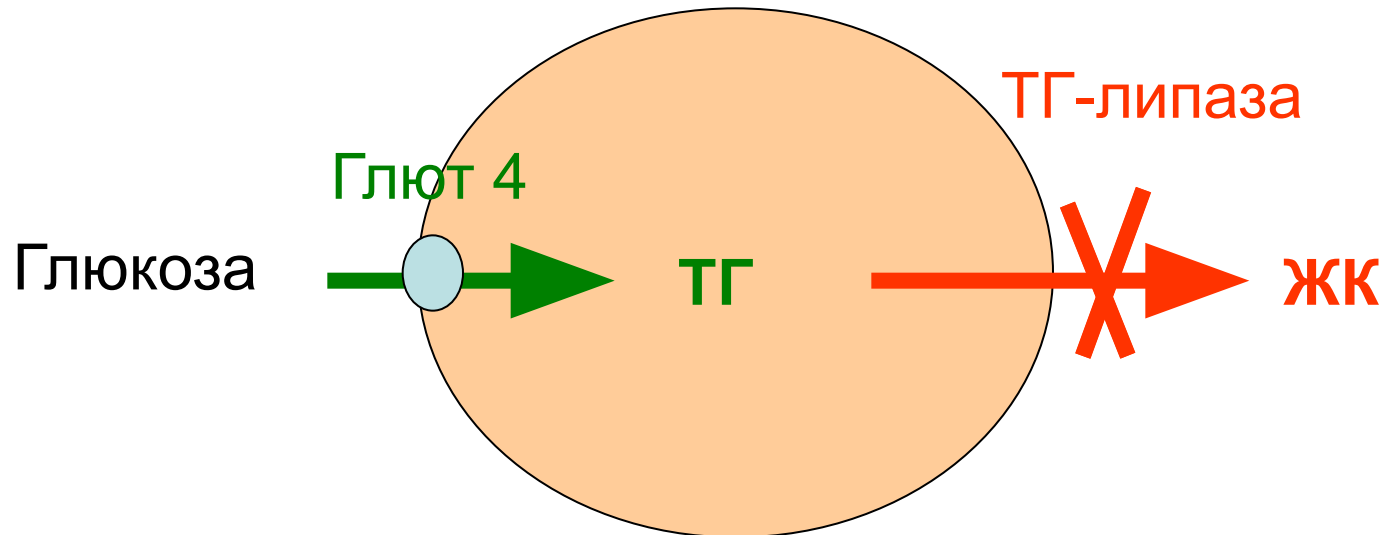
МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ОЖИРЕНИЯ

- **Связан с состоянием гипергликемии.**
Участвует висцеральный жир,
который скапливается в области печени и органов брюшной полости

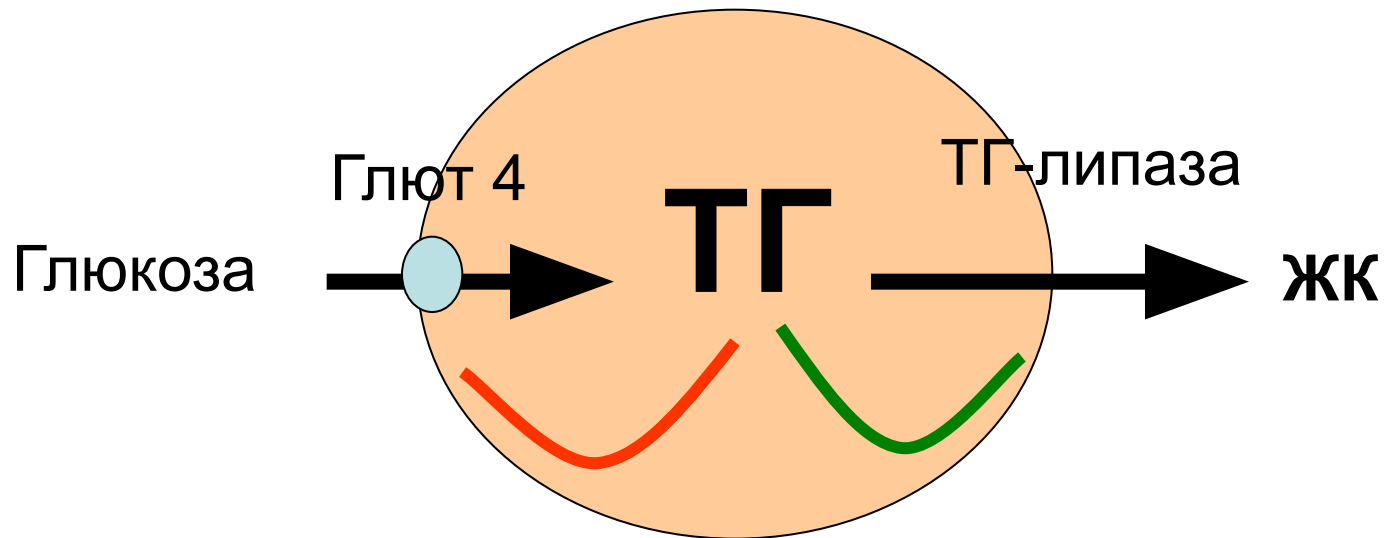


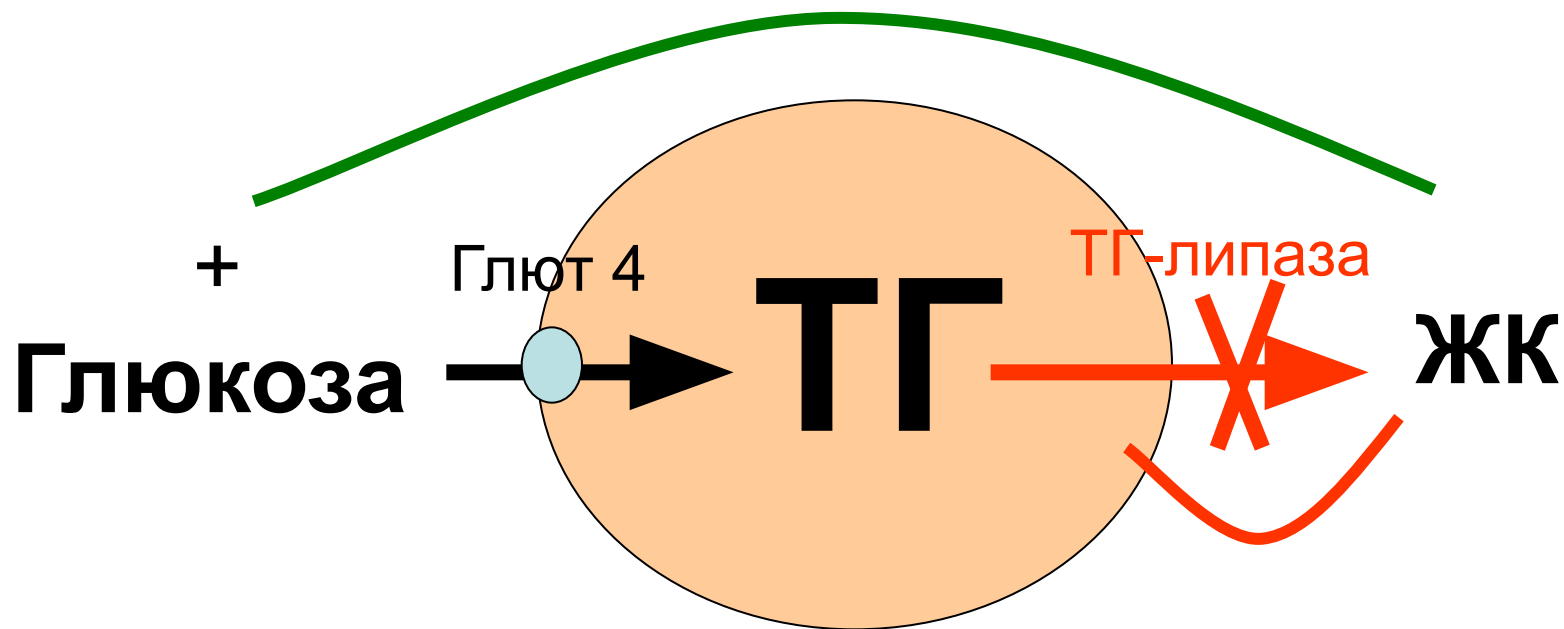
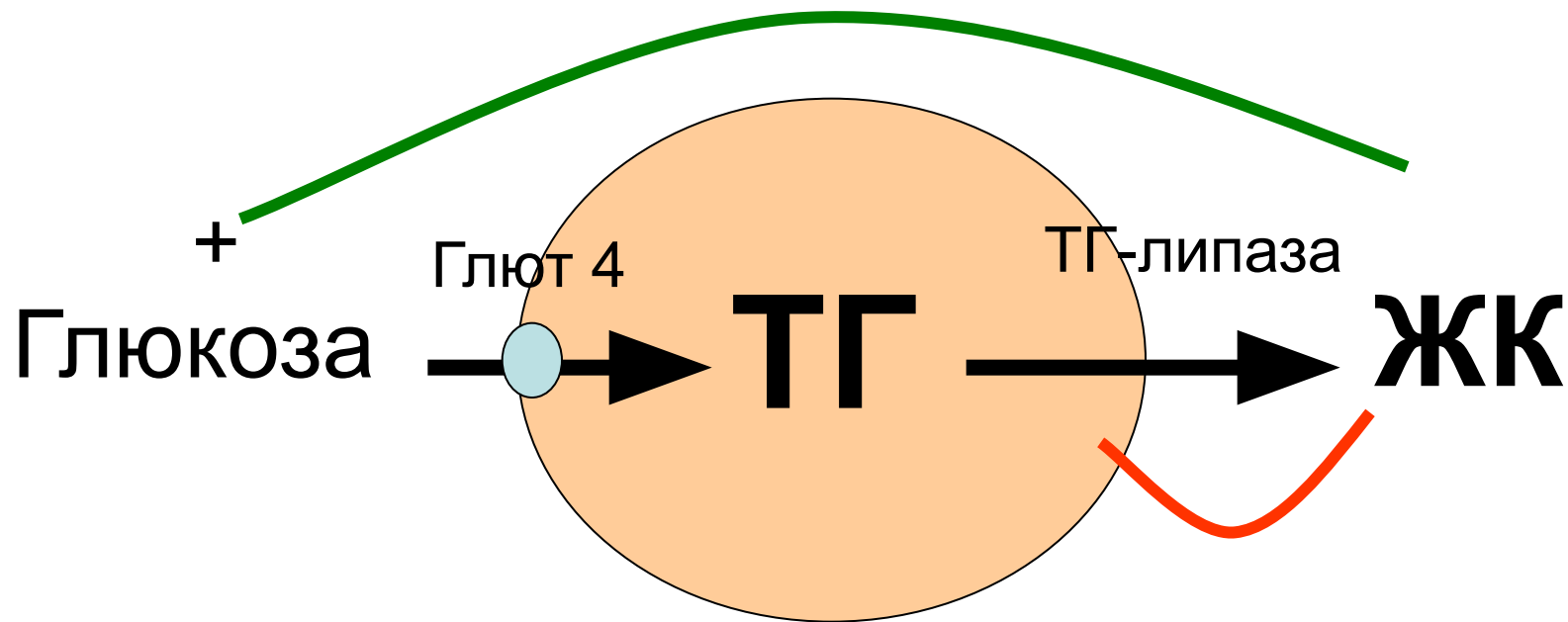
Инсулин способствует накоплению ТГ в адипоцитах, активирует систему транспорта глюкозы внутрь клетки (Глют-4).

ингибирует гормончувствительную липазу адипоцитов, которая катализирует липолиз, т.е. гидролиз ТГ с высвобождением ЖК.



- Избыточное накопление ТГ в жировой ткани приводит к резистентности к инсулину.





- Ответная реакция на увеличение уровня свободных ЖК в крови - прекращение липолиза в жировой ткани и секреции ЖК в кровь.
- ТГ начинают накапливаться в адипоцитах в возрастающих количествах.
Разрастание жировой ткани приводит к адаптивной резистентности к инсулину и к потере контроля над активностью гормон-чувствительной липазы

- Липолиз восстанавливается, создаются условия для непрерывного потока высвобождающихся ЖК в кровь.
- **Уровень свободных ЖК в крови не снижается до нормального значения, и они начинают накапливаться в нежировых тканях.**
- **Аналогичная ситуация наблюдается когда избыток энергетического субстрата создается благодаря перееданию и малоподвижному образу жизни.**

Желчекаменная болезнь

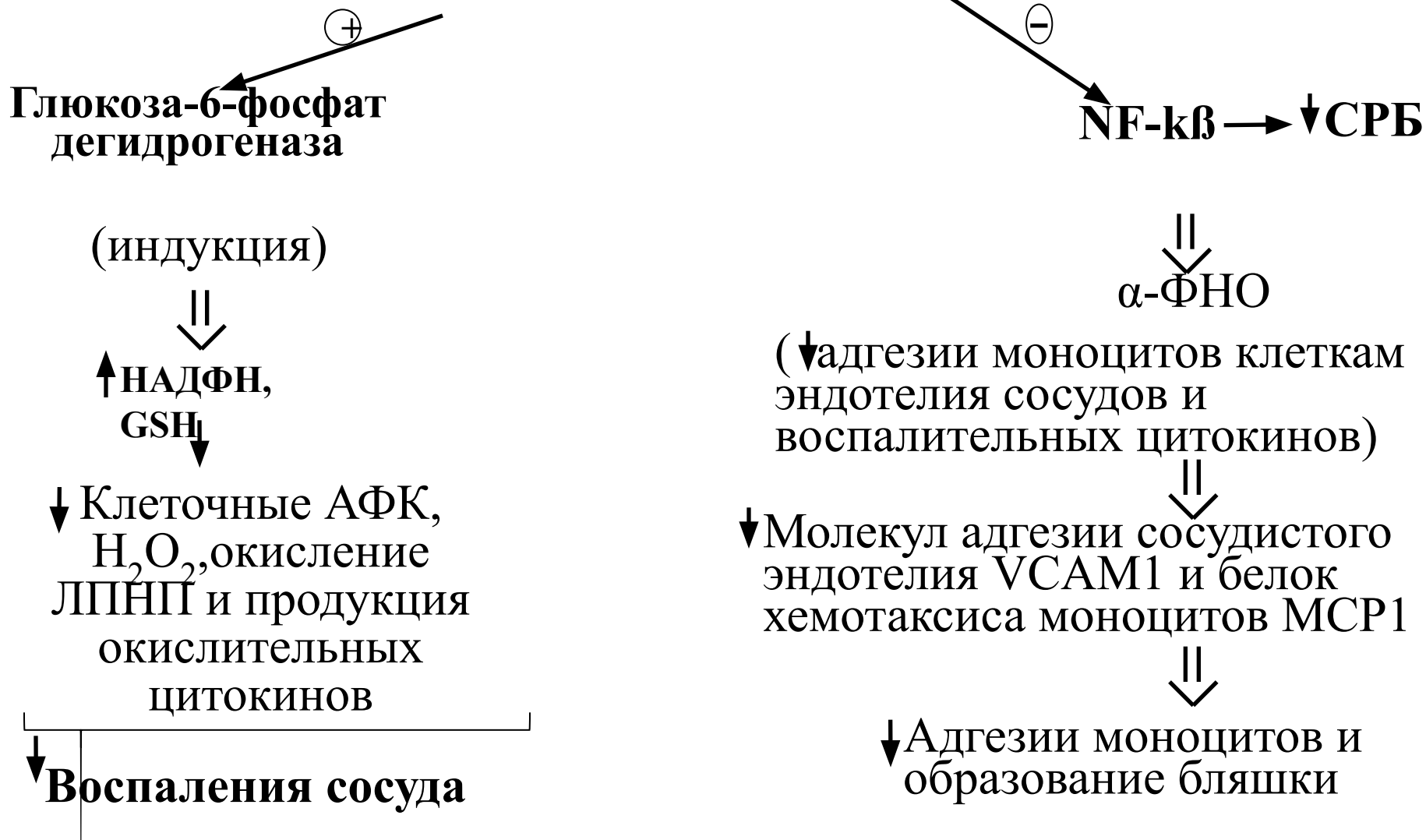
Желчнокаменная болезнь — патологический процесс, при котором в жёлчном пузыре образуются камни, основу которых составляет ХС.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Механизм действия никотиновой кислоты (антиоксидантный)

Никотиновая кислота



Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты

