

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Нарушение переваривания и всасывания липидов

СТЕАТОРЕЯ

ПАНКРЕАТОГЕННАЯ СТЕАТОРЕЯ

вызвана дефицитом панкреатической
липазы

Причины: хронический панкреатит,
врожденная гипоплазия
поджелудочной железы,
муковисцидоз

ГЕПАТОГЕННАЯ СТЕАТОРЕЯ

**вызвана закупоркой желчных протоков,
нарушением продукции желчных кислот**

Причины: механическая желтуха,
гепатит, цирроз печени

ЭНТЕРОГЕННАЯ СТЕАТОРЕЯ

вызвана поражением слизистой оболочки кишечника

Причины: интестинальные липодистрофии, амилоидоз, обширные резекции тонкого кишечника.

**Дислипидопротеинемии –
нарушения содержания
липопротеинов в плазме
крови**

первичные

вторичные

ЛИПОПРОТЕИНЫ

ЛПВП

α -липопротеины

ЛПОНП

пре- β -липопротены

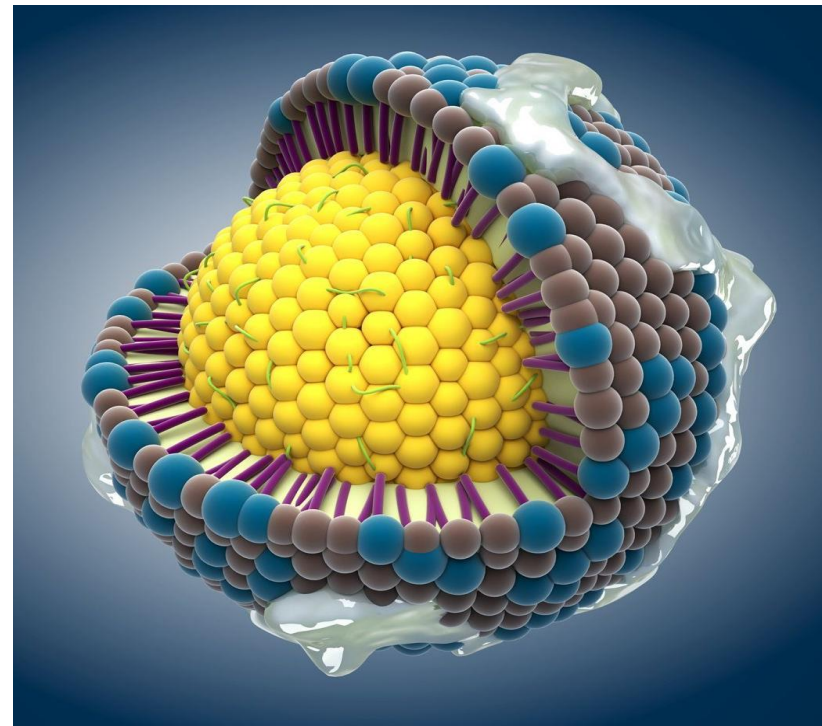
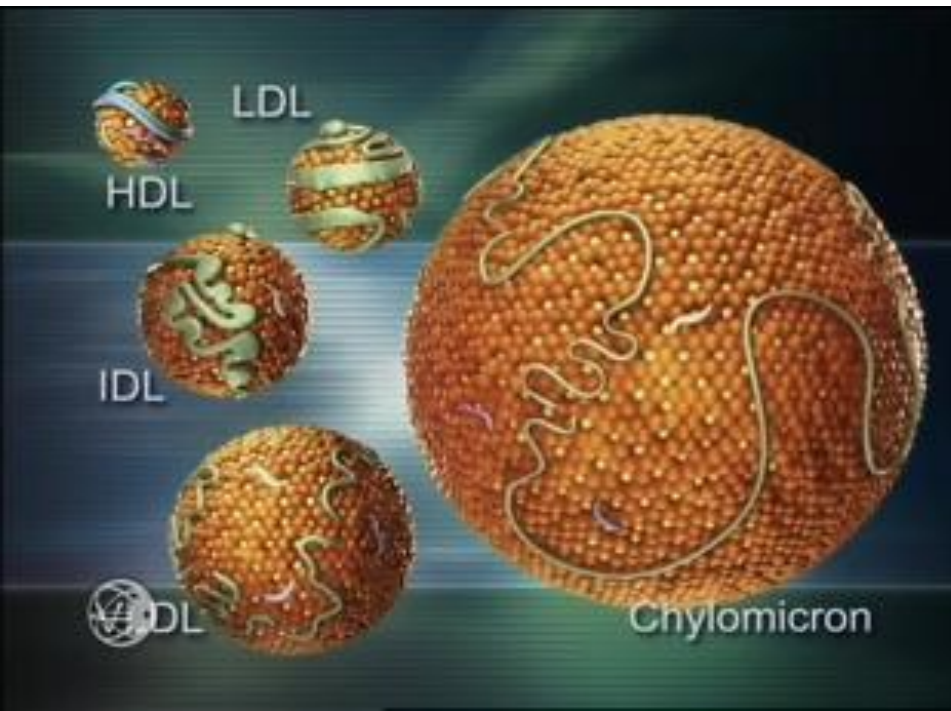
ЛППП

ЛПНП

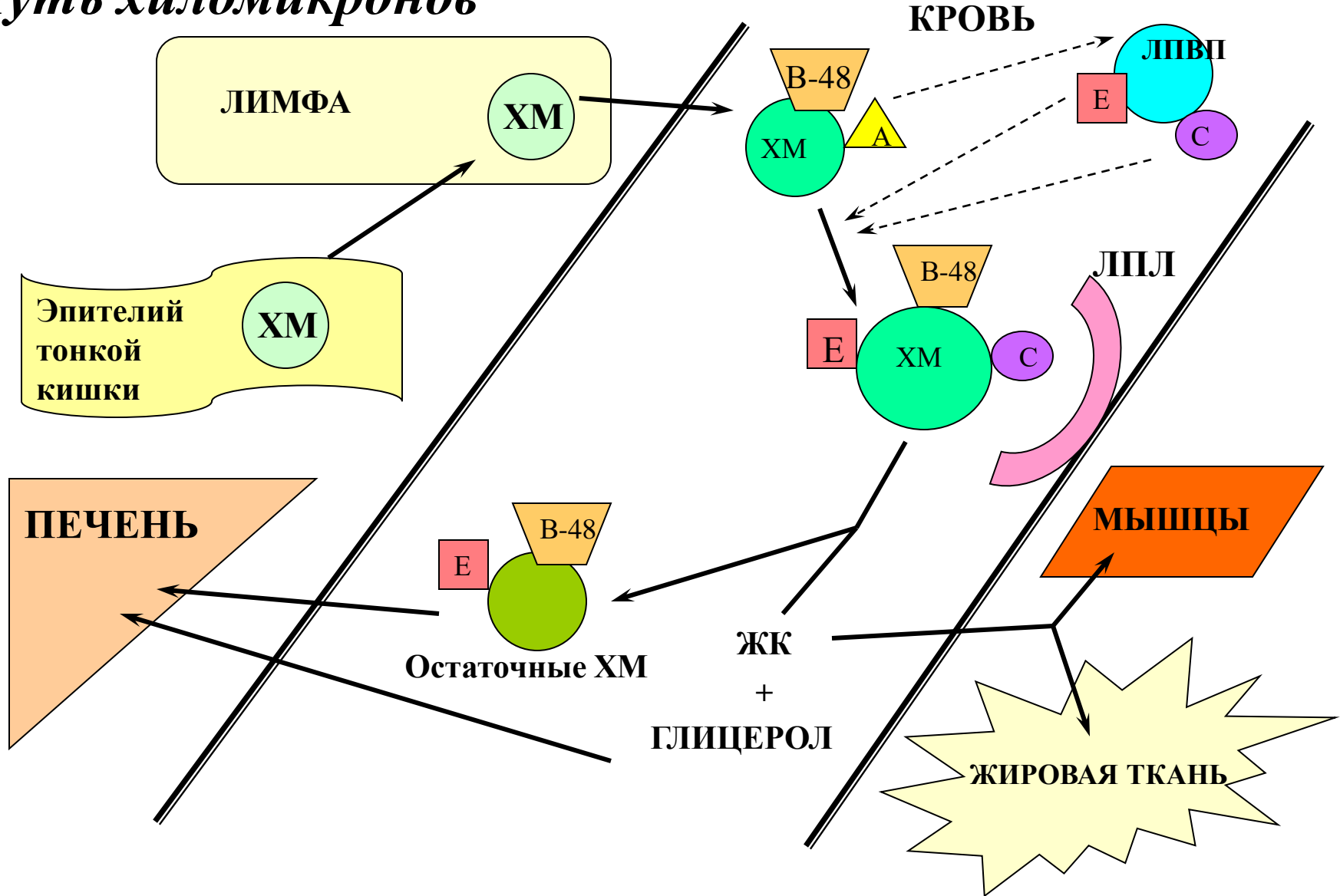
β -липопротеины

ХМ

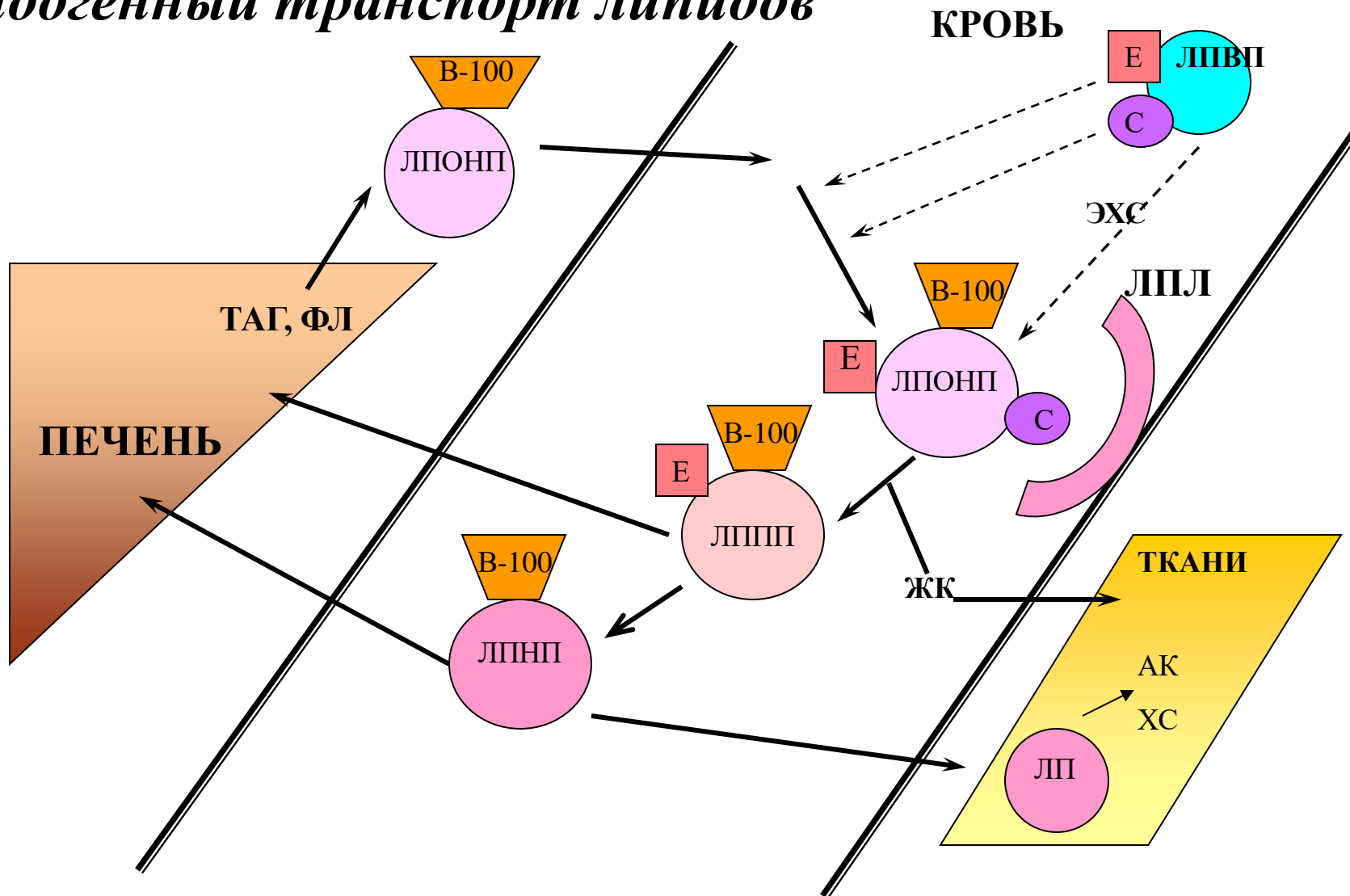
ХМ

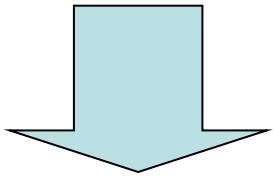


Путь хиломикронов



Эндогенный транспорт липидов



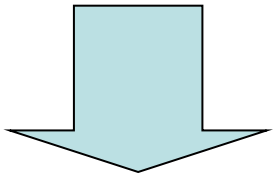


ГИПОЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Абеталипопротеинемия

возникает при дефекте гена апопротеина В, нарушается синтез апоВ-100 в печени и апоВ-48 в кишечнике.

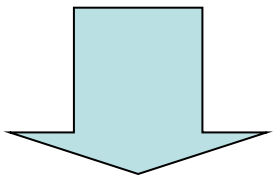
В результате не формируются ХМ и ЛПОНП.



ГИПОЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Семейная гипобеталипопротеинемия

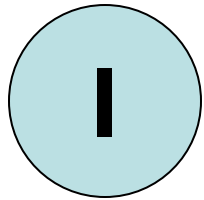
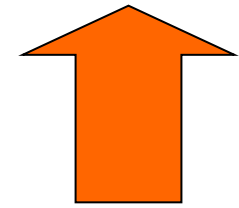
Концентрация ЛП, содержащих апоВ составляет 10-15% от нормального уровня, но организм способен образовывать ХМ.



Семейная недостаточность ЛПВП (болезнь Тангира):

в плазме крови практически не обнаруживаются ЛПВП, в тканях накапливается большое количество ЭХС, у пациентов отсутствует апоС-II, являющийся активатором ЛПЛ, что ведет к повышению концентрации ТАГ в плазме крови.

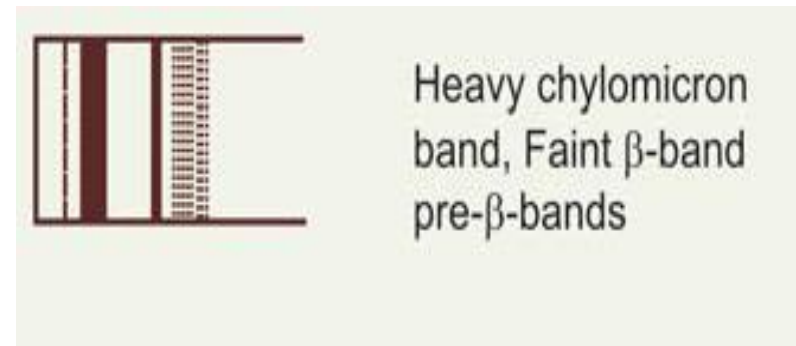
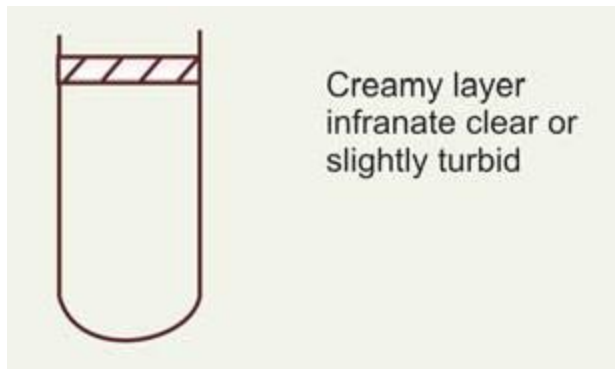
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ



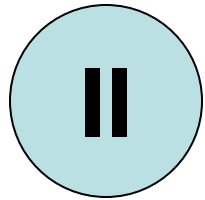
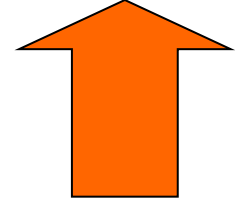
гиперхиломикронемия

Генетические дефекты любого из белков, участвующих в метаболизме ХМ (апоС-II, апоЕ), приводят к накоплению ХМ в крови.

Заболевание проявляется в раннем детстве, характеризуется гепатоспленомегалией, панкреатитом, абдоминальными болями.



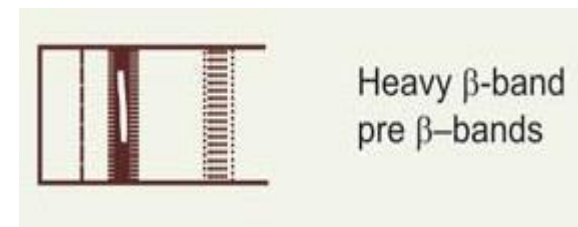
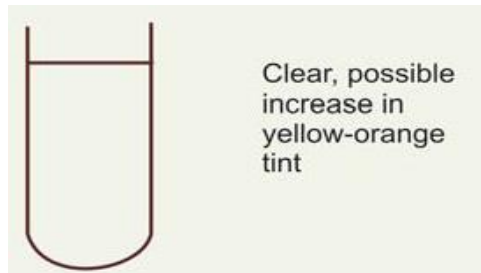
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ



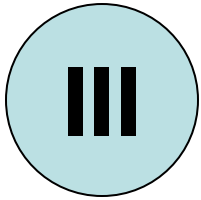
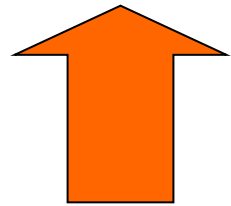
семейная гиперхолестеролемиа (гипер- β -липопротеинемия)

IIa - с высоким содержанием в крови ЛПНП

IIб – с повышенным уровнем как ЛПНП, так и ЛПОНП.
Заболевание связано с нарушением рецепции и катаболизма ЛПНП, сопровождается усилением биосинтеза холестерина, апо-В и ЛПНП.



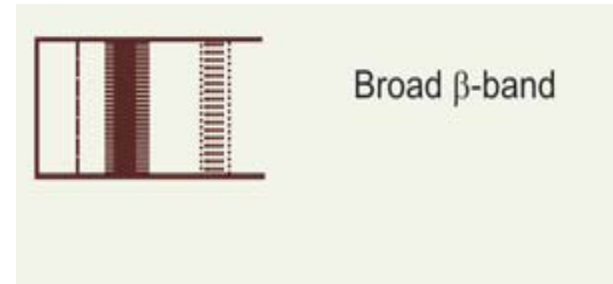
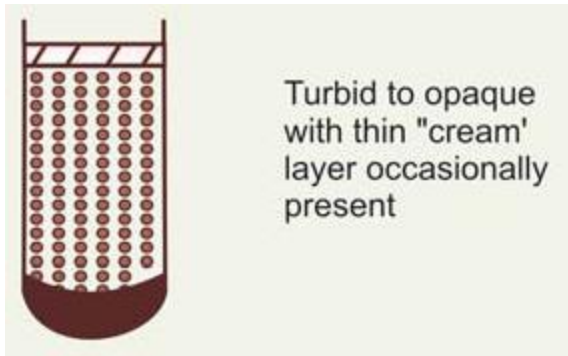
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ



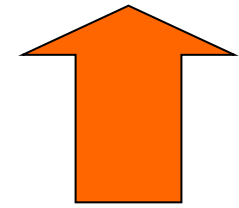
дис- β -липопротеинемия (широкополосная беталипопротеинемия)

аномальный состав ЛПОНП. Они обогащены свободным ХС и дефектным апо-Е, тормозящим активность печеночной ТАГ-липазы. Это ведет к нарушениям катаболизма ХМ и ЛПОНП.

Состояние характеризуется высоким содержанием остатков ЛПОНП, гиперхолестеролемией и триацилглицеролемией.



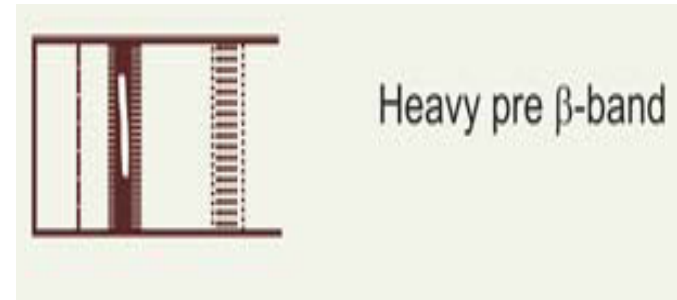
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

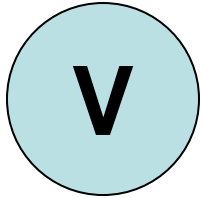


IV

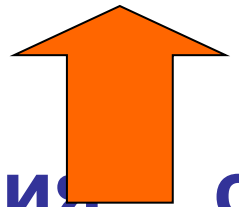
**гиперпре- β -липопротеинемия
(гипертриацилглицеролемиа).**

**Обусловлен уменьшением активности ЛПЛ,
повышение уровня ТАГ в плазме крови
происходит за счет фракции ЛПОНП,
аккумуляции ХМ при этом не наблюдается.**



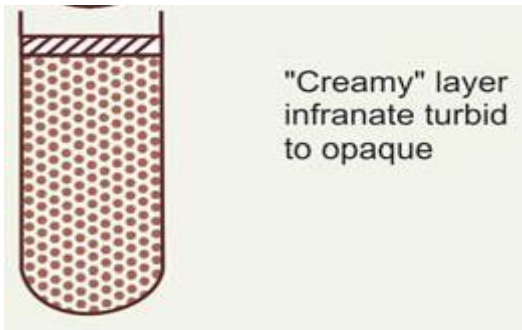


ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ гиперпре- β -липопротеинемия с гиперхиломикронемией.



Изменения фракций ЛП крови носят сложный характер: повышено содержание ХМ и ЛПОНП, выраженность фракций ЛПНП и ЛПВП уменьшена.

Больные часто имеют избыточную массу тела, возможно развитие гепатоспленомегалии, панкреатита, атеросклероза



 -надосадоочный слой

 -мутная сыворотка

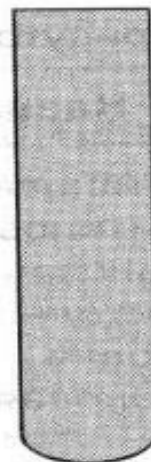
 -прозрачная сыворотка



тип I



тип IIa



тип IIb



тип III

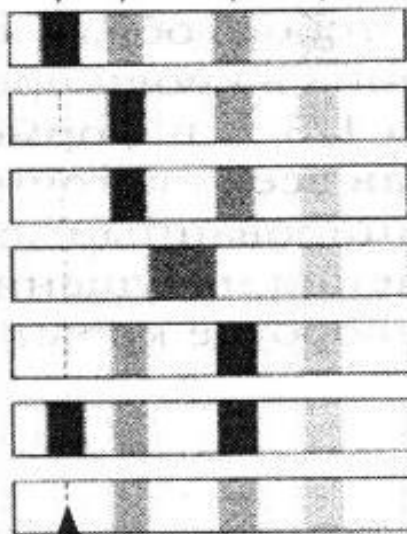


тип IV




тип V

XM β пре- β α



тип I
тип IIa
тип IIb
тип III
тип IV
тип V
норма

-e  место старта +e

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

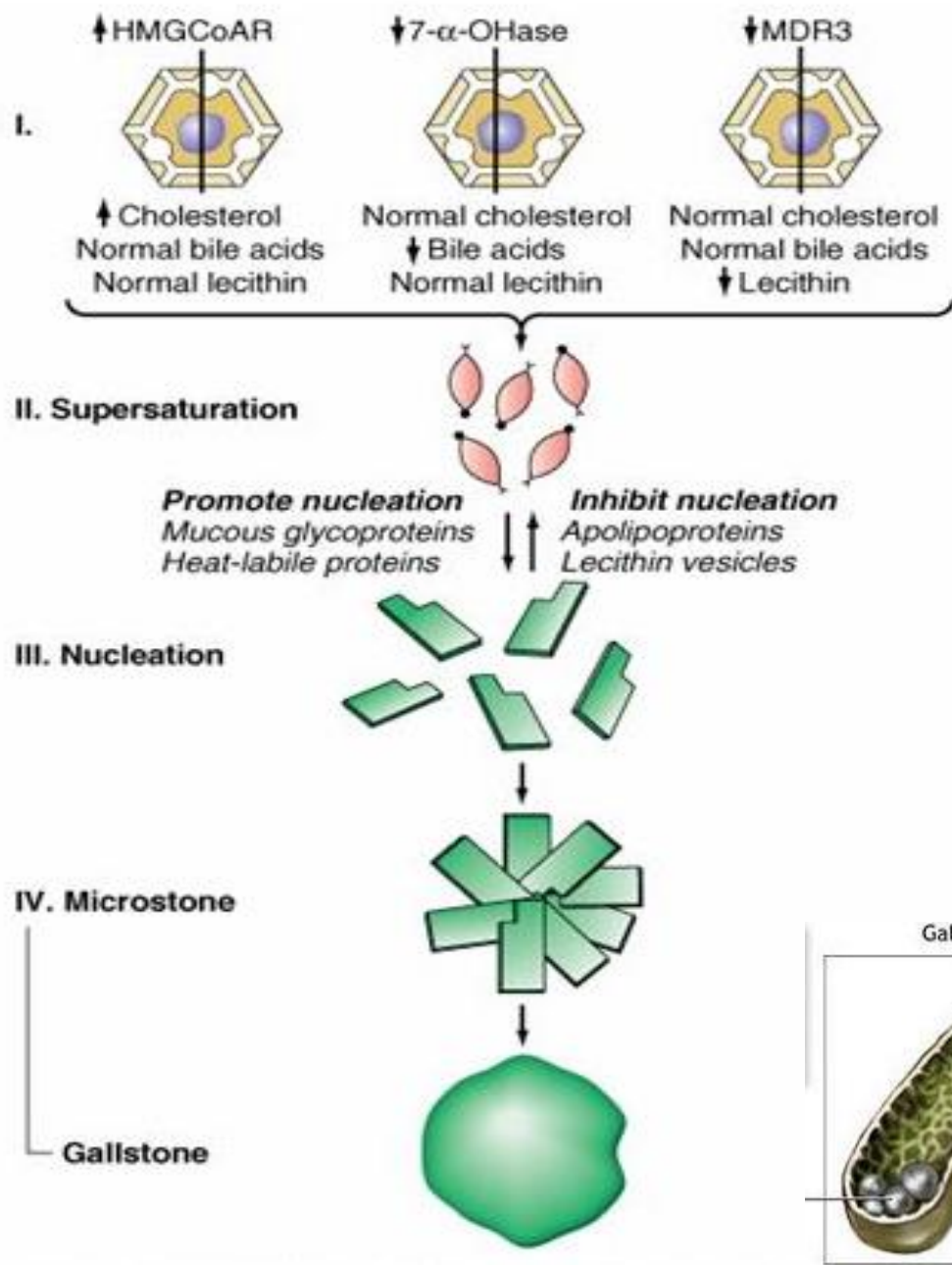
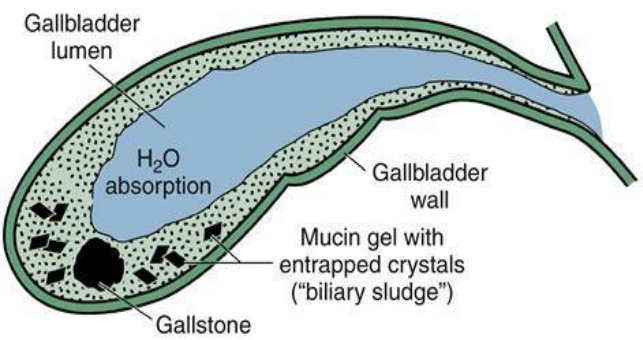
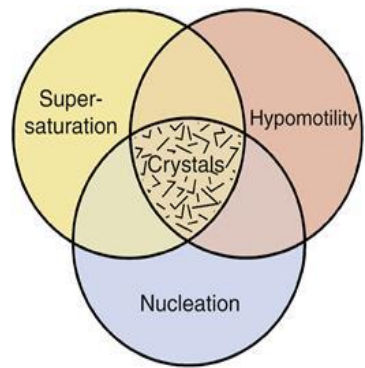
**нарушение соотношения содержания
желчных кислот и холестерина в
желчи**

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Причины:

- пища, богатая холестерином
- высококалорийное питание
- застой желчи в желчном пузыре
- нарушение энтерогепатической циркуляции
- нарушения синтеза желчных кислот
- инфекции желчного пузыря

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ

Первичные

- 1. Семейная гиперхолестеремия**
- 2. Семейная дисбеталипопротеинемия**
- 3. Гиперхолестеремия при семейной гипертриацилглицеролемии**

ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ

Вторичные

- **механическая желтуха**
- **первичный билиарный цирроз печени**
- **сахарный диабет**
- **гипотиреоз**
- **синдром Кушинга**
- **нефротический синдром**
- **гепатома**
- **беременность**
- **отравление хлорорганическими соединениями**

Теории возникновения заболевания:

- **теория липопротеидной инфильтрации** – первично накопление липопротеинов в сосудистой стенке,
- **теория дисфункции эндотелия** – первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов,
- **аутоиммунная** – первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки,
- **моноклональная** – первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток,
- **вирусная** – первично вирусное повреждение эндотелия (герпес, цитомегаловирус и др.),
- **перекисная** – первично нарушение антиоксидантной системы,
- **генетическая** – первичен наследственный дефект сосудистой стенки,
- **хламидиозная** – первичное поражение сосудистой стенки хламидиями, в основном, *Chlamydia pneumoniae*.
- **гормональная** – возрастное повышение уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов приводит к повышенному синтезу холестерина.

Факторы риска атеросклероза

- **курение**
- **гиперлиппротеинемия** (*общий холестерол > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л*)
- **артериальная гипертензия** (*систолическое АД > 140 мм рт. ст. диастолическое АД > 90 мм рт. ст.*)
- **сахарный диабет**
- **ожирение**
- **гиподинамия**
- **эмоциональное перенапряжение**
- **неправильное питание**
- **наследственная предрасположенность**
- **постменопауза**
- **гиперфибриногенемия**
- **гомоцистеинурия и гомоцистеинемия**
- **гипотиреоз**

Модификация ЛП

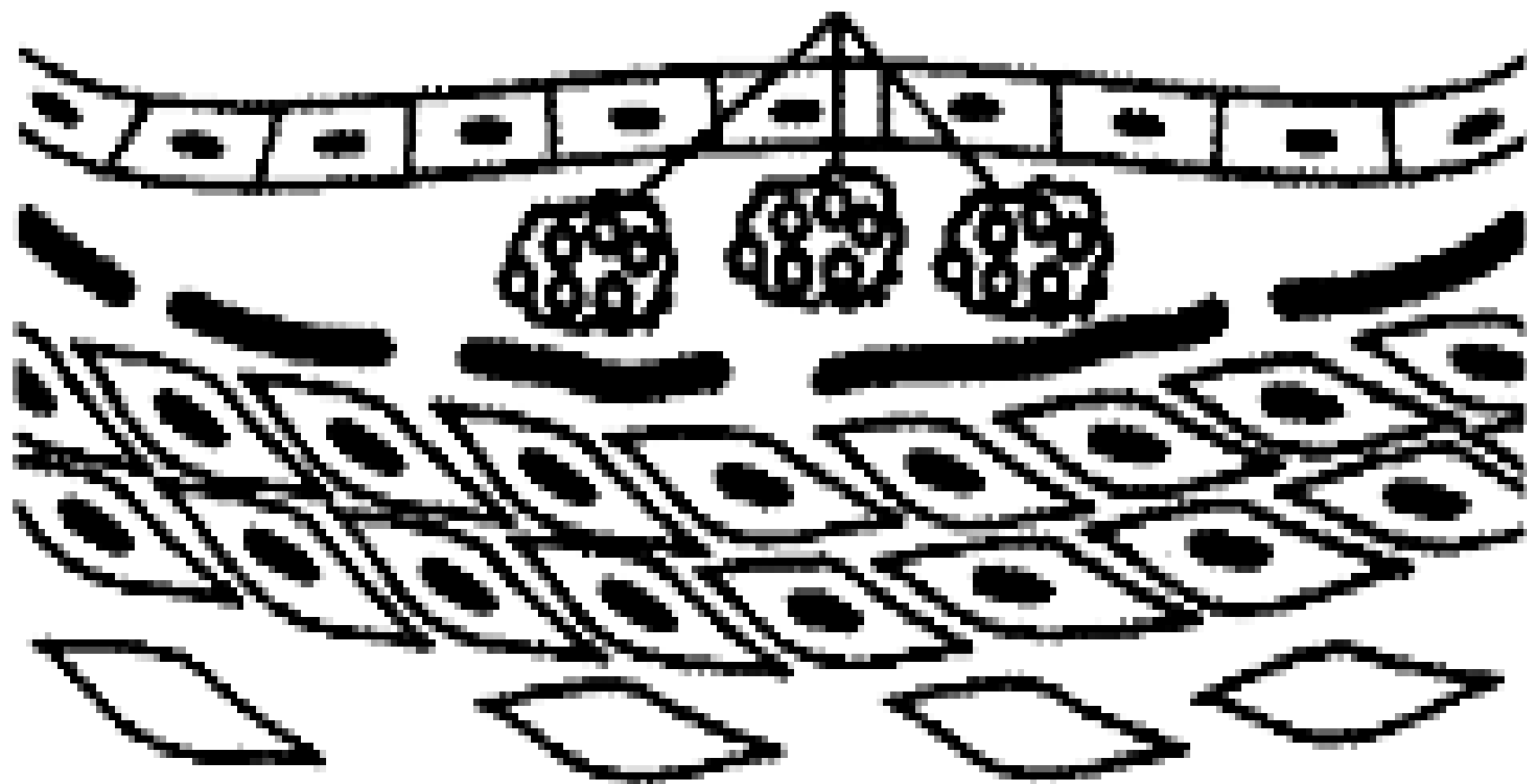
- **гликозилирование**
- **перекисная модификация**
- **взаимодействие с антителами**
- **ограниченный протеолиз**
- **комплексы с гликозаминогликанами**
- **агрегация**

Нормальная стенка артерий



Формирование жировых полосок

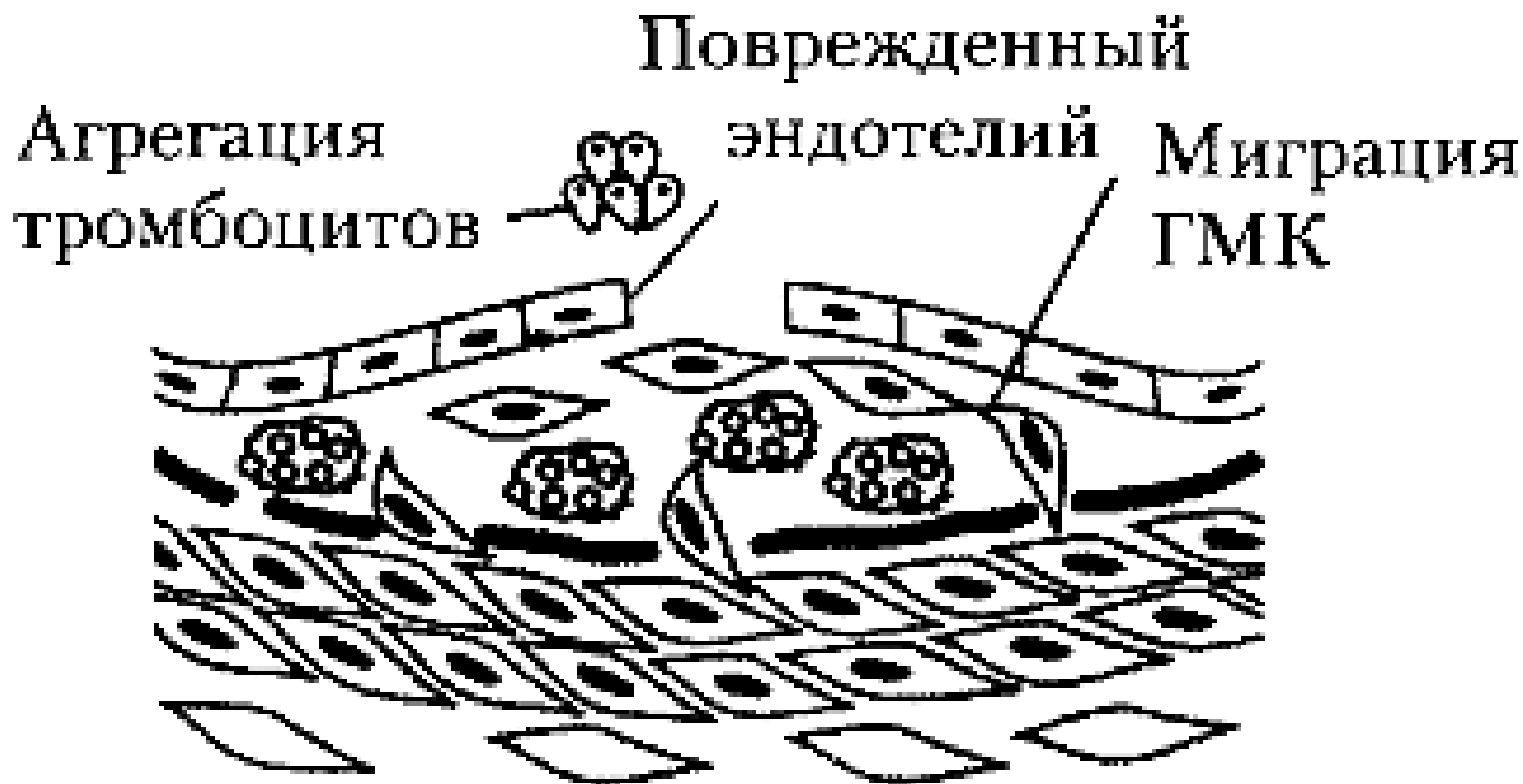
«Пенистые клетки»



Пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры.

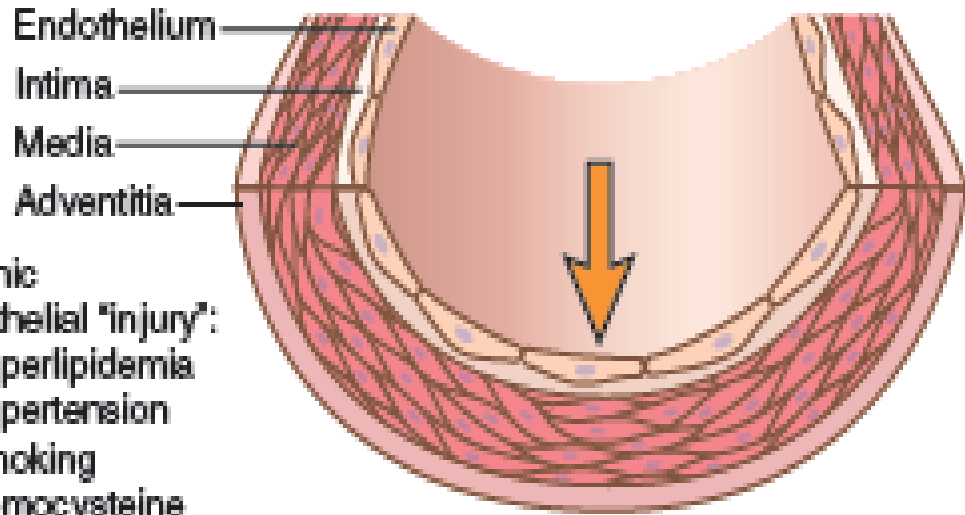
Повреждение эндотелия.

Активация агрегации тромбоцитов



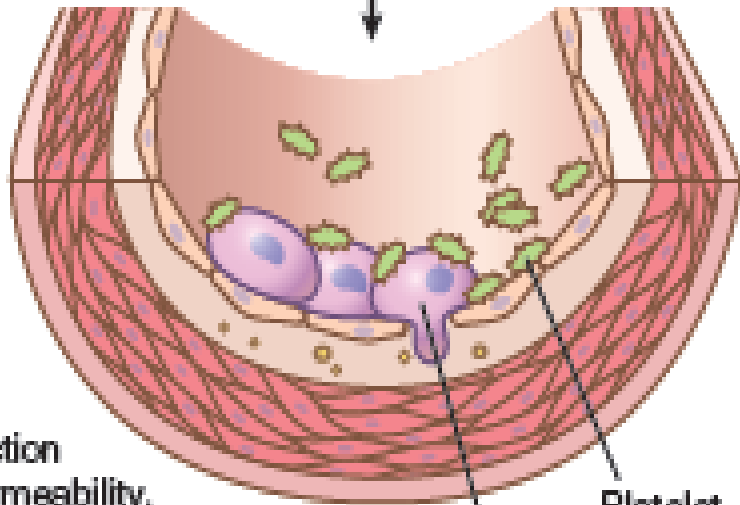
Образование фиброзной бляшки (клетки секретируют коллаген и другие белки – образуется фиброзная оболочка, внутри которой происходит некроз клеток)





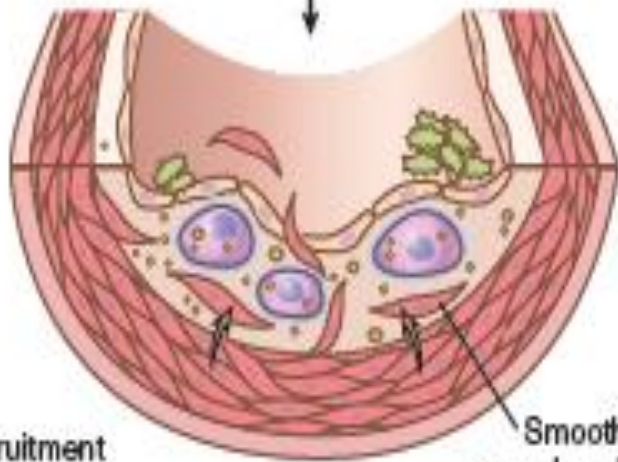
1. Chronic endothelial "injury":
- Hyperlipidemia
 - Hypertension
 - Smoking
 - Homocysteine
 - Hemodynamic factors
 - Toxins
 - Viruses
 - Immune reactions

Response to injury



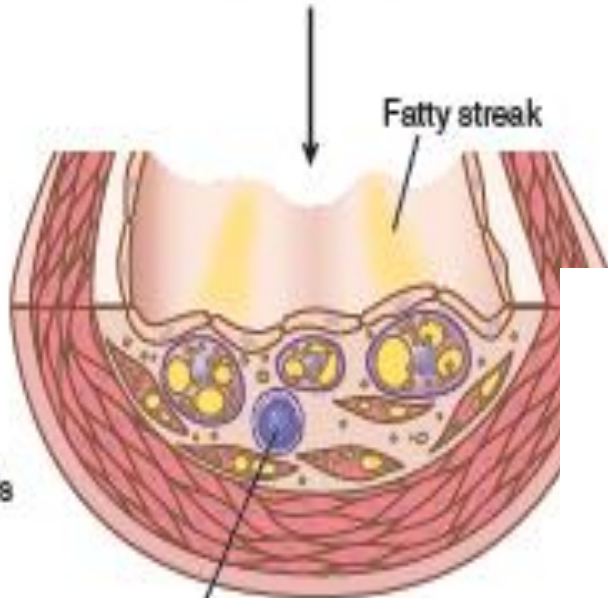
2. Endothelial dysfunction (e.g., increased permeability, leukocyte adhesion), monocyte adhesion and emigration

Monocyte
Platelet



3. Macrophage activation, smooth muscle recruitment

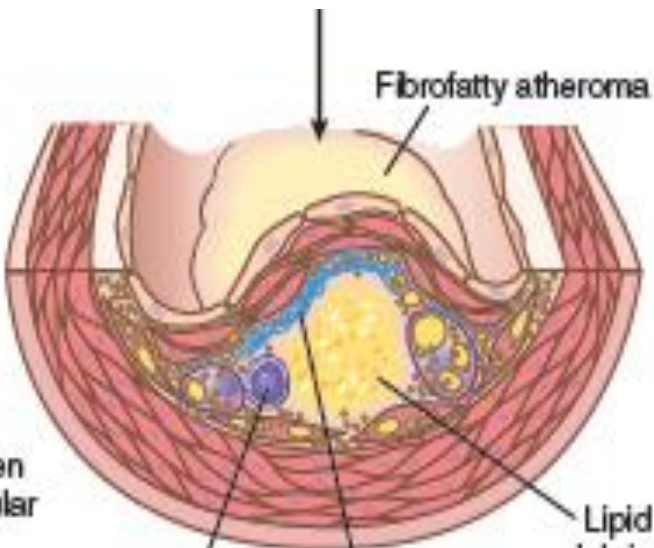
Smooth muscle cell



4. Macrophages and smooth muscle cells engulf lipid

Fatty streak

T lymphocyte



5. Smooth muscle proliferation, collagen and other extracellular matrix deposition, extracellular lipid

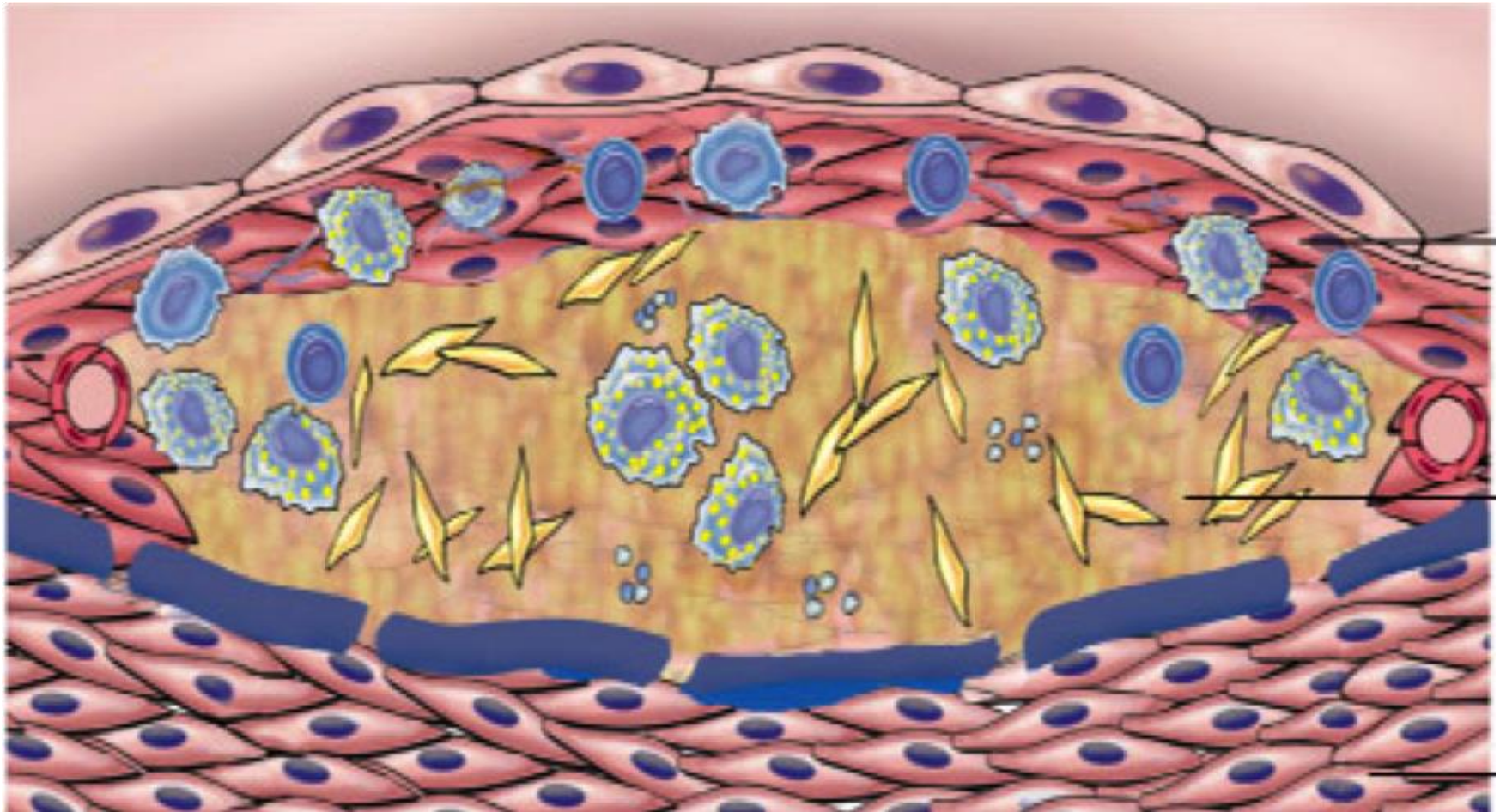
Fibrofatty atheroma

T lymphocyte

Collagen

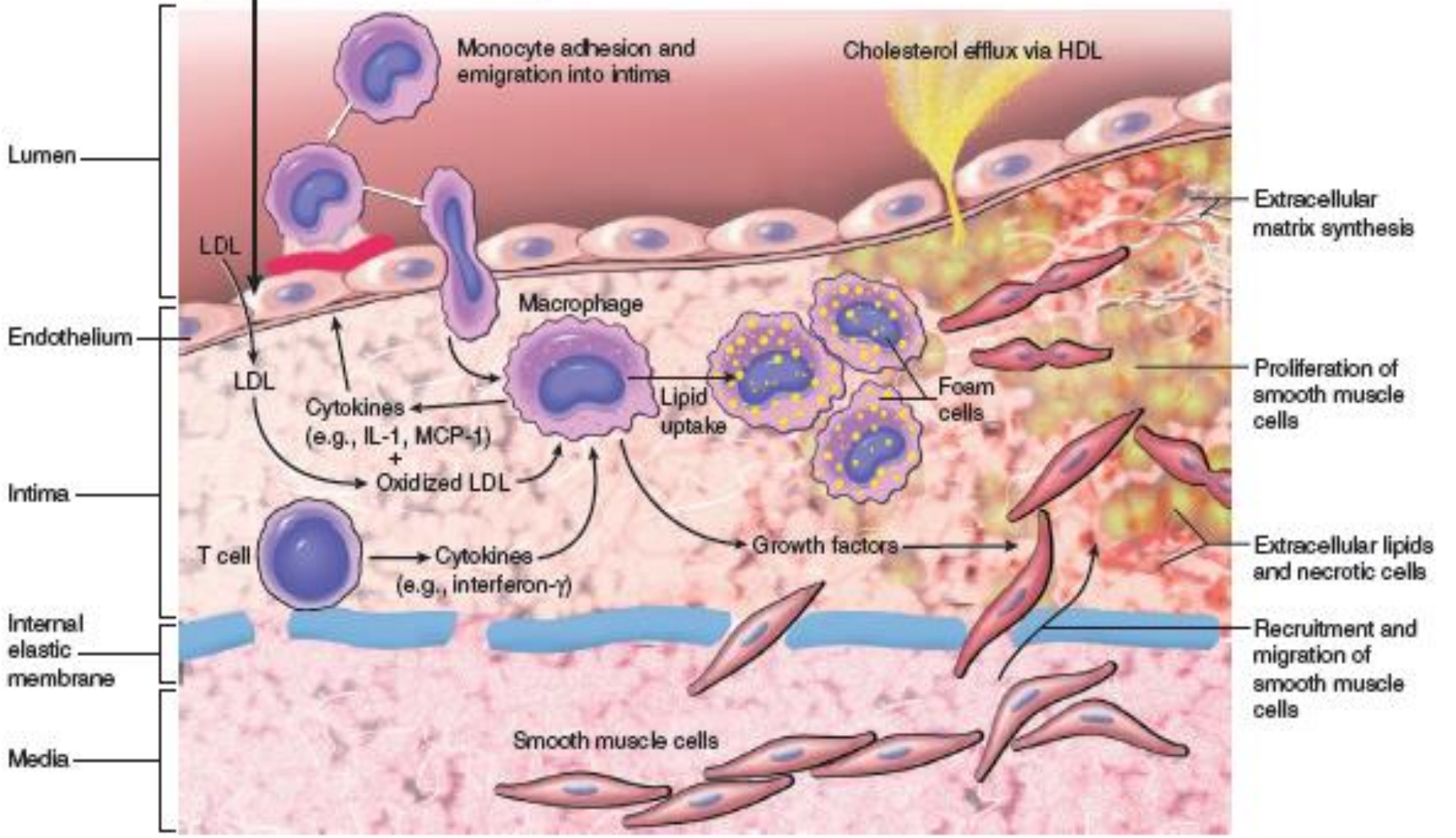
Lipid debris

**В атеросклеротической бляшке
накапливаются омертвевшие клетки,
пропитанные холестерином.
Происходит её кальцификация**



Hyperlipidemia, Hypertension, Smoking, Toxins, Hemodynamic factors, Immune reactions, Viruses

Endothelial Injury/Dysfunction



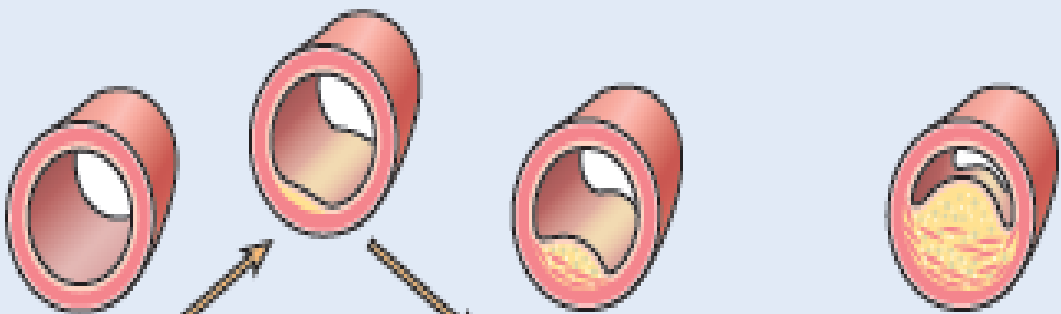
Normal vessel → Progressive development of atherosclerotic plaque

Pre-Clinical Phase
Usually young age

Clinical horizon

Clinical Phase
Usually middle age to elderly

FATTY STREAK



NORMAL ARTERY

FIBROFATTY PLAQUE

ADVANCED/VULNERABLE PLAQUE

At lesion-prone areas, accelerated by risk factors:
Endothelial dysfunction
Monocyte adhesion/emigration
Smooth muscle cell migration to intima
Smooth muscle cell proliferation
extracellular matrix elaboration
Lipid accumulation

Cell death/degeneration
Inflammation
Plaque growth
Remodeling of plaque and wall
extracellular matrix
Organization of thrombus
Calcification

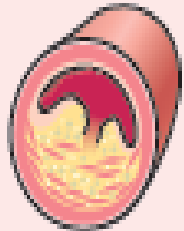
Mural thrombosis
Embolization
Wall weakening

ANEURYSM AND RUPTURE



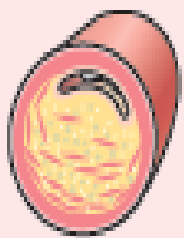
Plaque rupture
Plaque erosion
Plaque hemorrhage
Mural thrombosis
Embolization

OCCLUSION BY THROMBUS



Progressive plaque growth

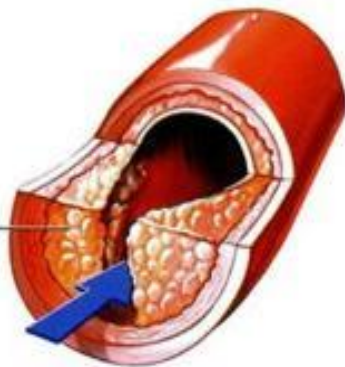
CRITICAL STENOSIS



Здоровая артерия

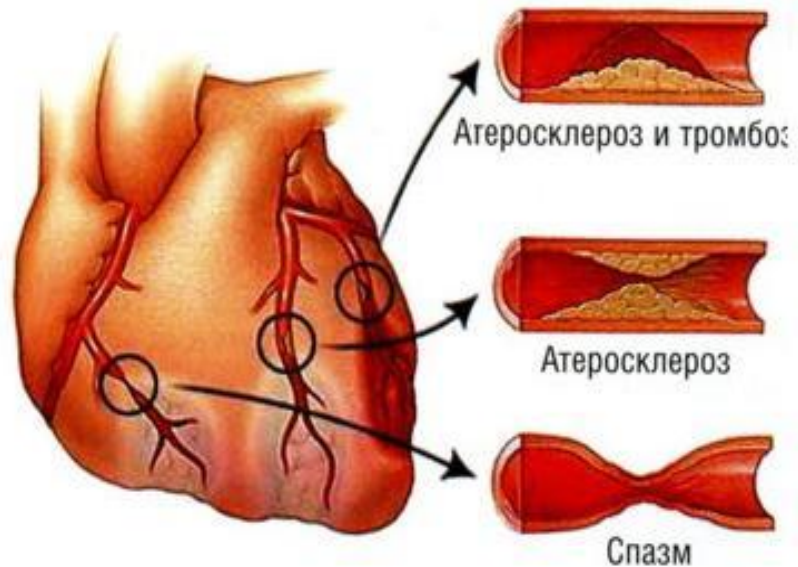


Суженная артерия при атеросклерозе



поток крови

атеросклеротическая бляшка

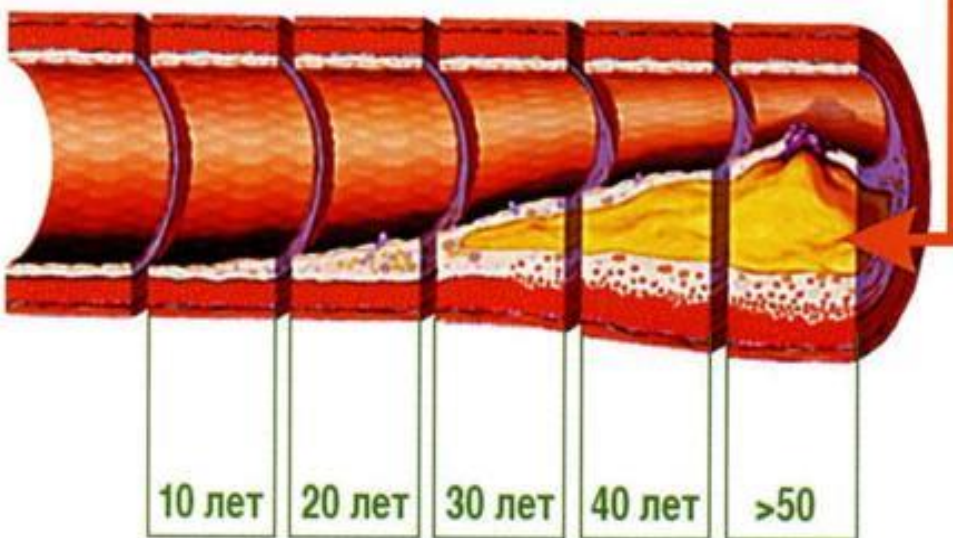


Атеросклероз и тромбоз

Атеросклероз

Спазм

Накопление холестерина в сосудистой стенке — атеросклеротическая бляшка



Кровоток перекрыт атеросклеротической бляшкой

Инсульт



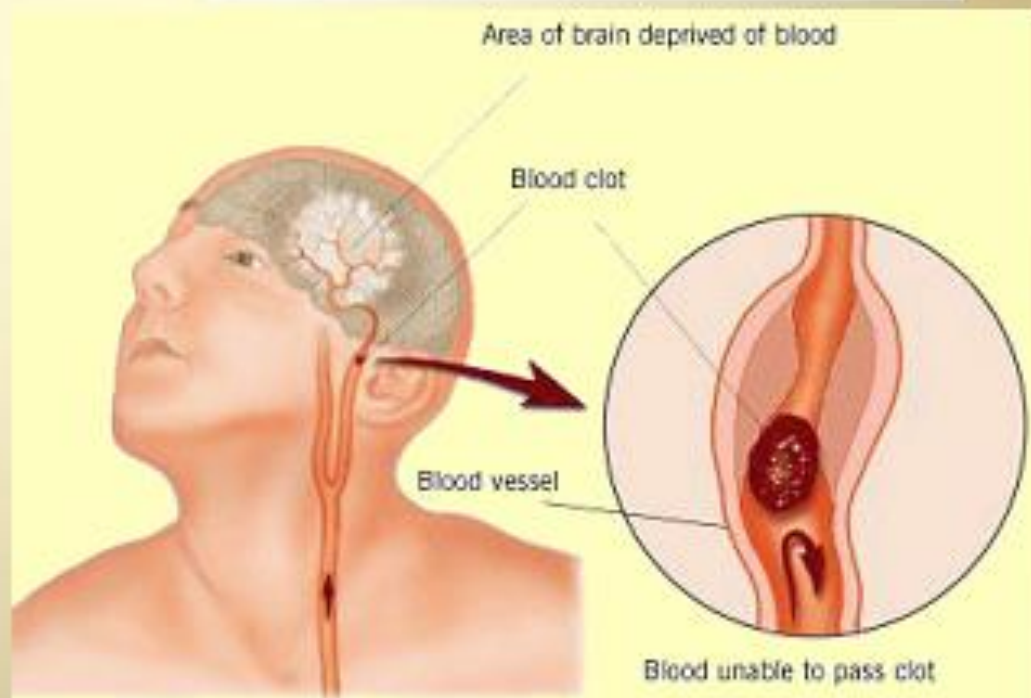
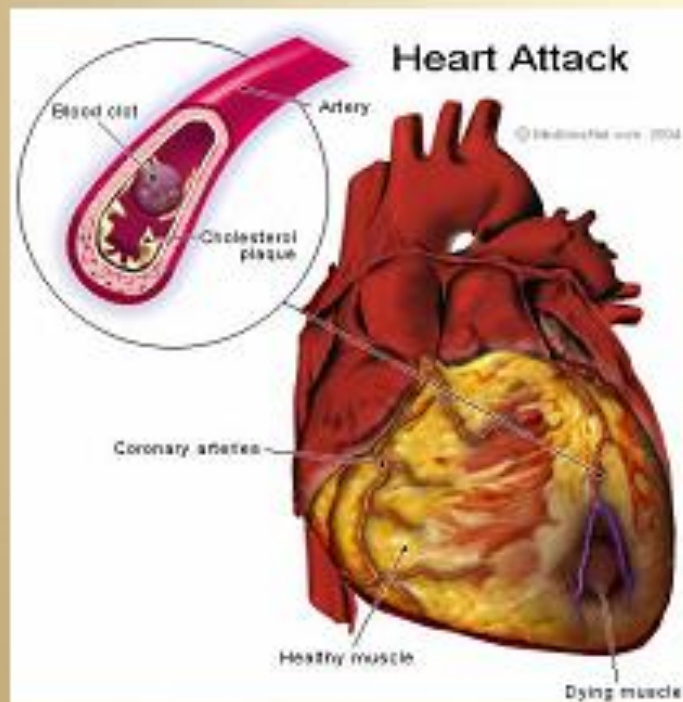
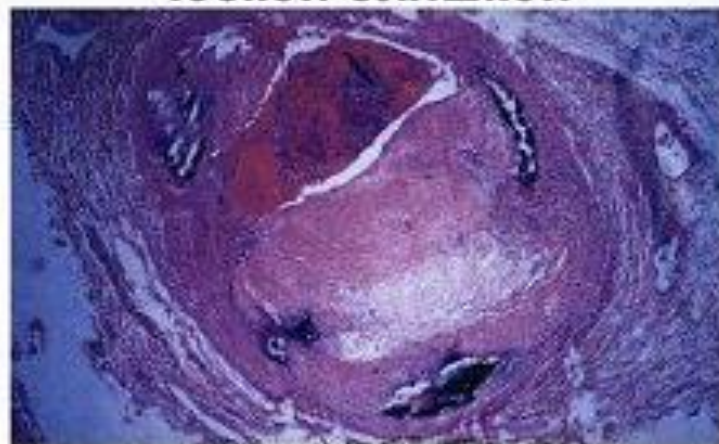
Инфаркт



Просвет артерии здорового человека



Просвет артерии, пере- крытый атеросклероти- ческой бляшкой



Биохмические основы лечения атеросклероза

- **Диета**
- **Гиполипидемические препараты**

Гиполипидемические препараты

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Активация катаболизма ЛПНП в печени

холестирамин, холестипол

Гиполипидемические препараты

СТАТИНЫ

*Угнетение синтеза холестерина
в печени*

Ловастатин, провастатин, мевакор

Гиполипидемические препараты

ФИБРАТЫ

Активация катаболизма ЛПОНП

клофибрат, фенофибрат, безафибрат

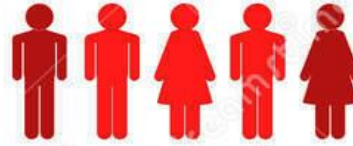
Гиполипидемические препараты

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА и её производные

Угнетение образования ЛПОНП



Atherosclerosis



Men more suffer a atherosclerosis than women

Complications



Stroke



Heart attack

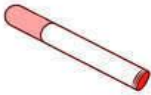


Gangrene

Risk



Diabetes



Smoking



Vitamin B6 deficiency



Advanced age



Obesity



Male sex



Genetic abnormalities



Sedentary lifestyle



Unhealthy food



Hypertension



White blood cells

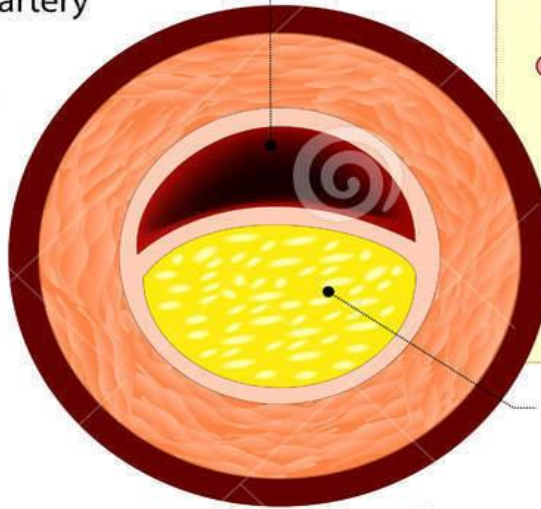


Postmenopausal estrogen deficiency

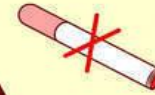


Chlamydia pneumoniae

Narrowed artery



Prevention & Treatment



Weight loss



Diet



Exercise



Cholesterol substances (plaques)



Fat



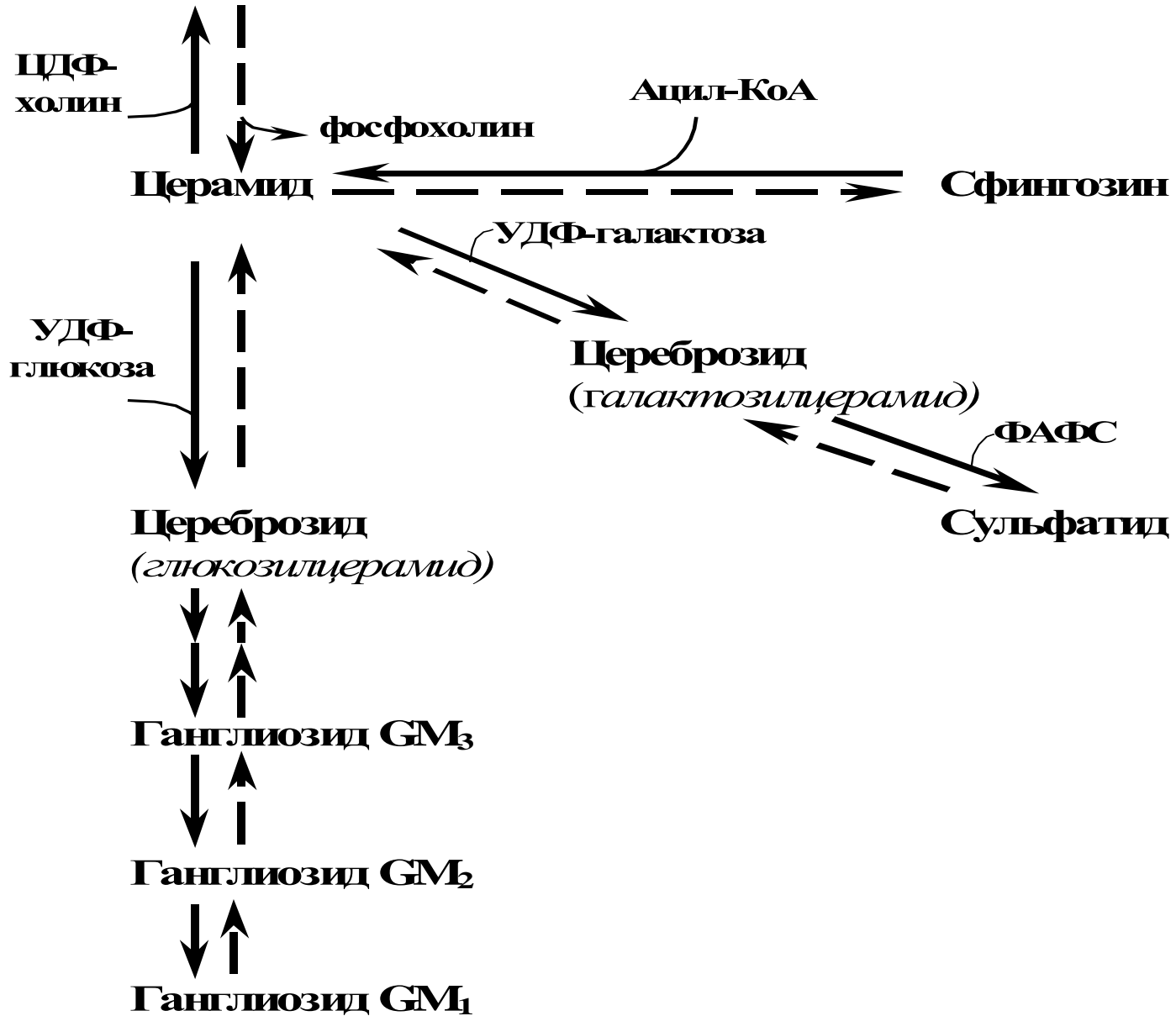
Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

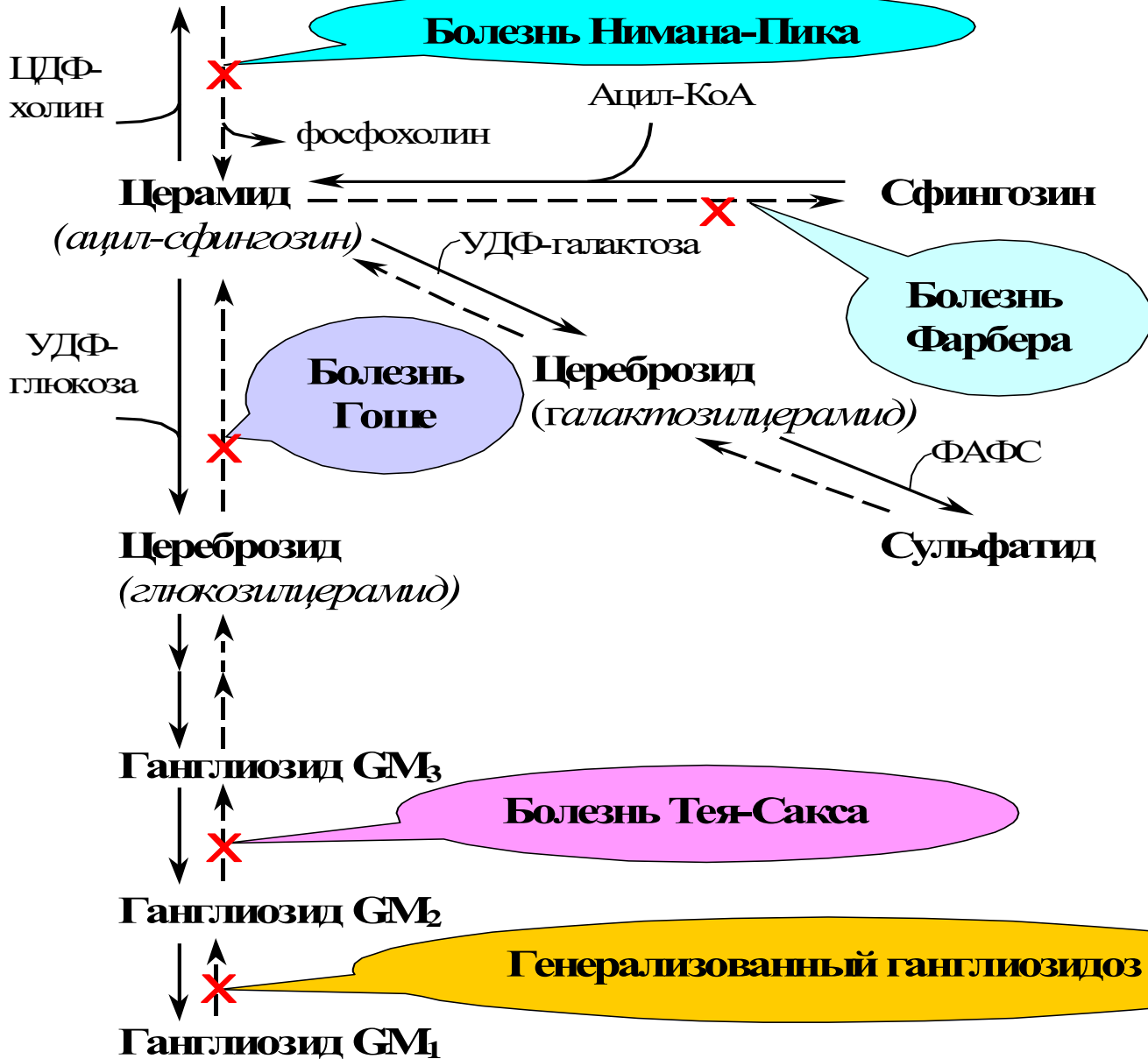
ID 62506165

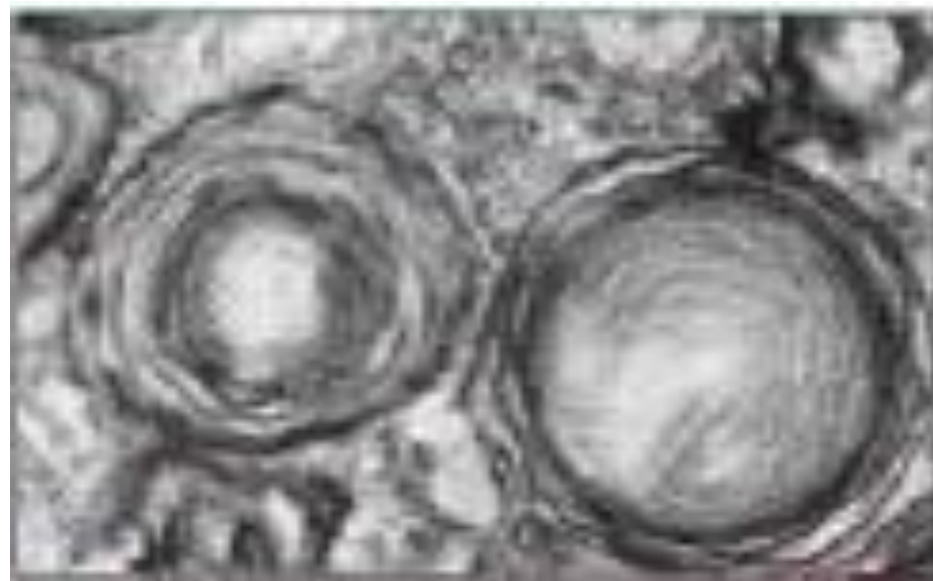
© Designua | Dreamstime.com

СФИНГОМИЕЛИН

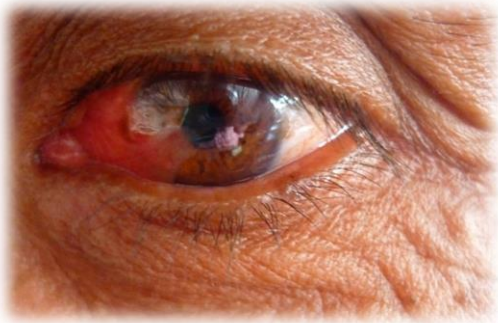


Сфингомиелин





ОБЩИЕ СИМПТОМЫ



Наследуются по аутосомно-рецессивному типу и встречаются крайне редко (частота 1:200-400.000 человек)

Болезнь Нимана-Пика

дефект **сфингомиелиназы**

Гепатоспленомегалия, умственная отсталость, смерть в раннем возрасте

Болезнь Фарбера

дефект **церамидазы**

Гепатоспленомегалия, умственная отсталость, дерматит, поражение суставов, смерть в раннем возрасте

Болезнь Гоше

дефект β -глюкозидазы

**Гепатоспленомегалия, эрозия
трубчатых костей, умственная
отсталость**

Болезнь Тея-Сакса

нарушение распада ганглиозидов

дефект β -гексозаминидазы

Слабость и замедленное психомоторное развитие в течение первого года жизни.

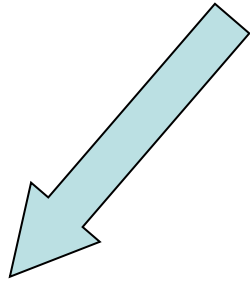
К двум годам - развитие деменции, слепота.

На третьем году жизни – смерть.

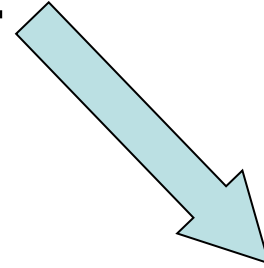
Генерализованный ганглиозидоз

дефект β -галактозидазы

ОЖИРЕНИЕ



ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОЕ



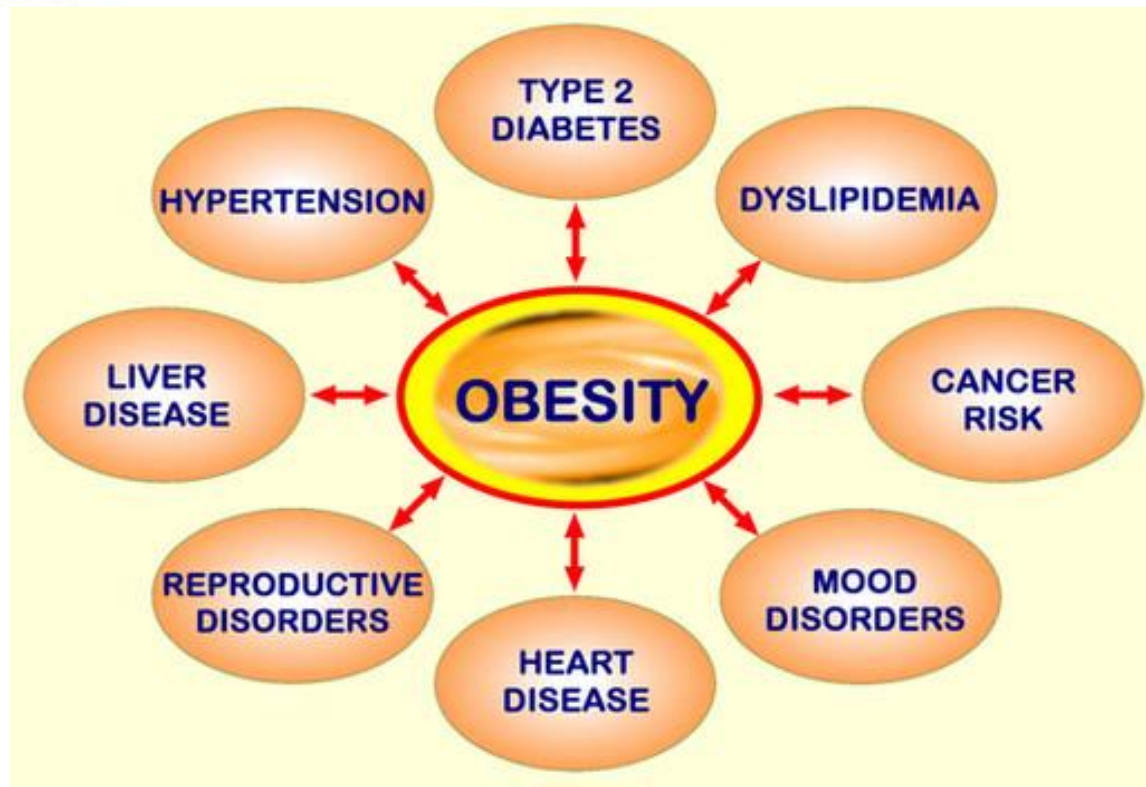
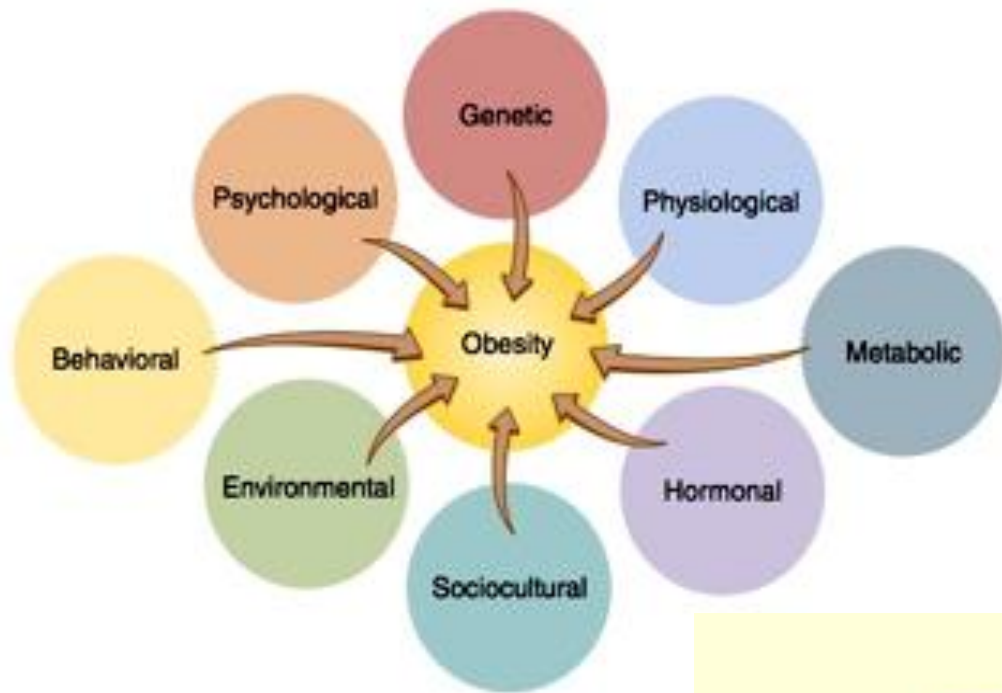
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЕ

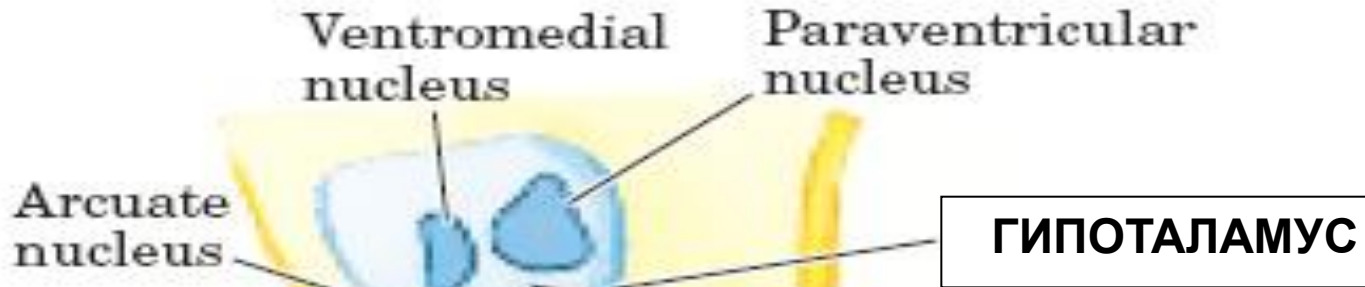


67 г



35 г

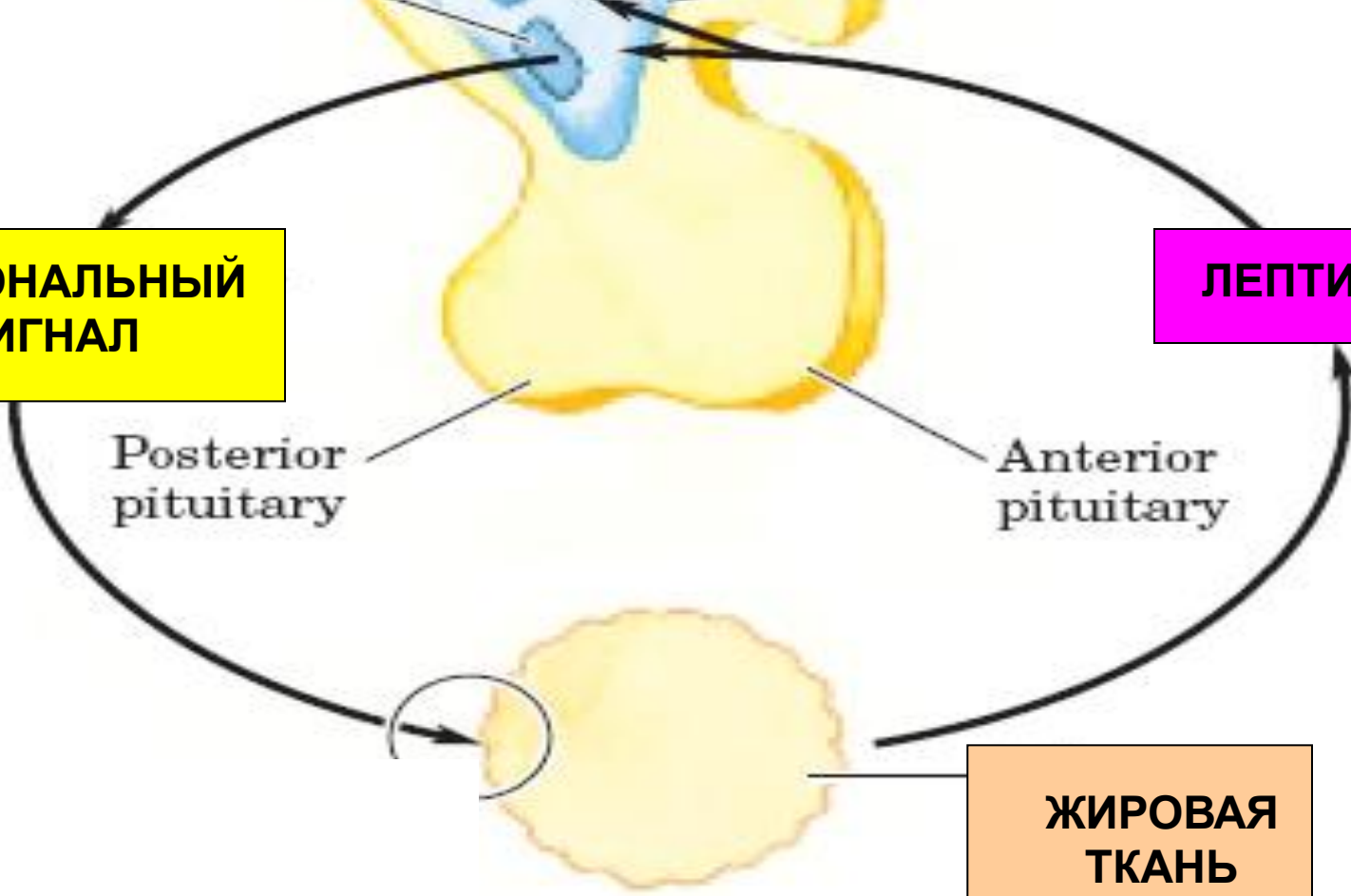




НЕЙРОНАЛЬНЫЙ СИГНАЛ

ЛЕПТИН

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ



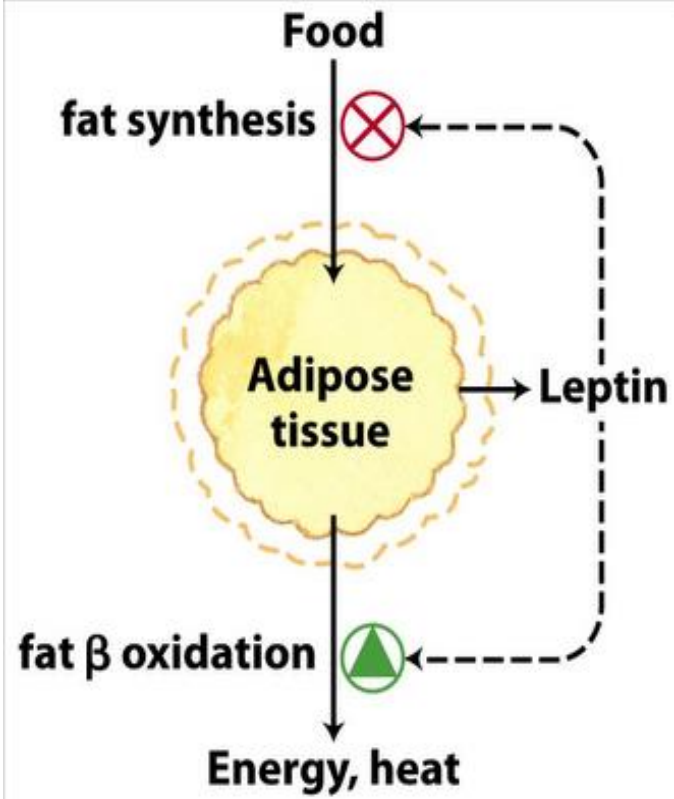
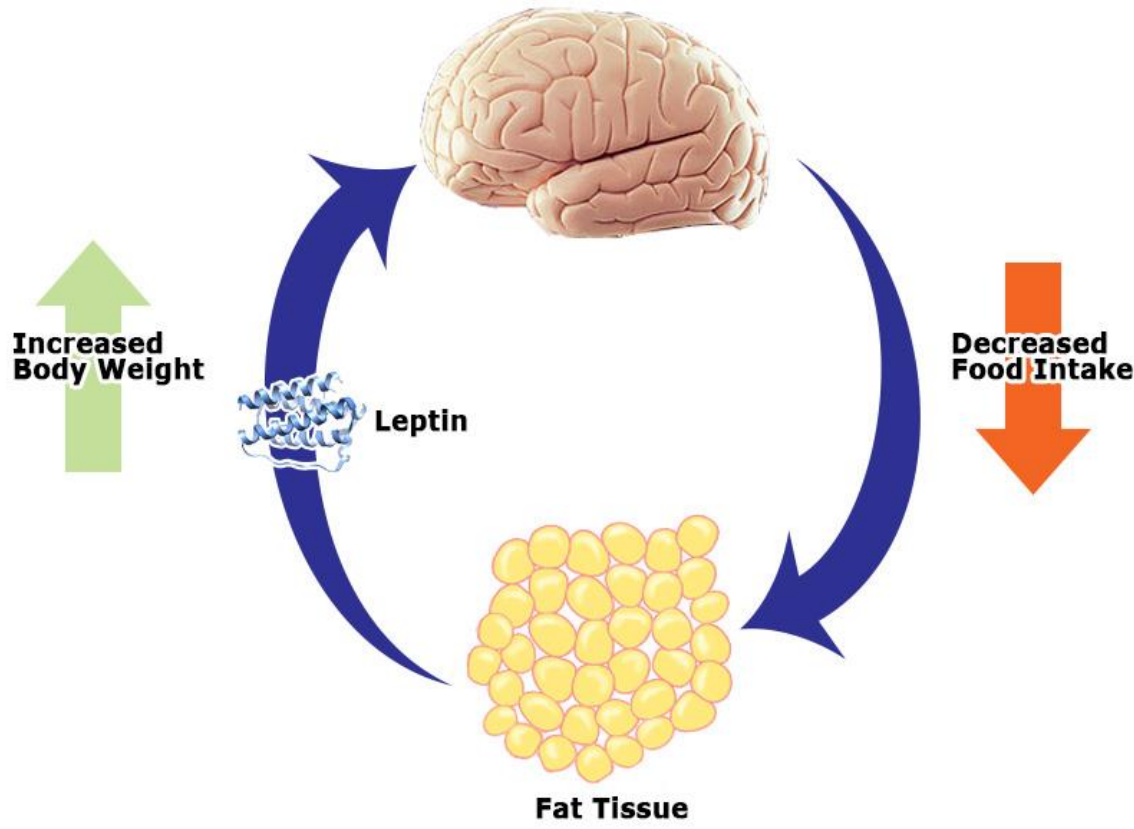
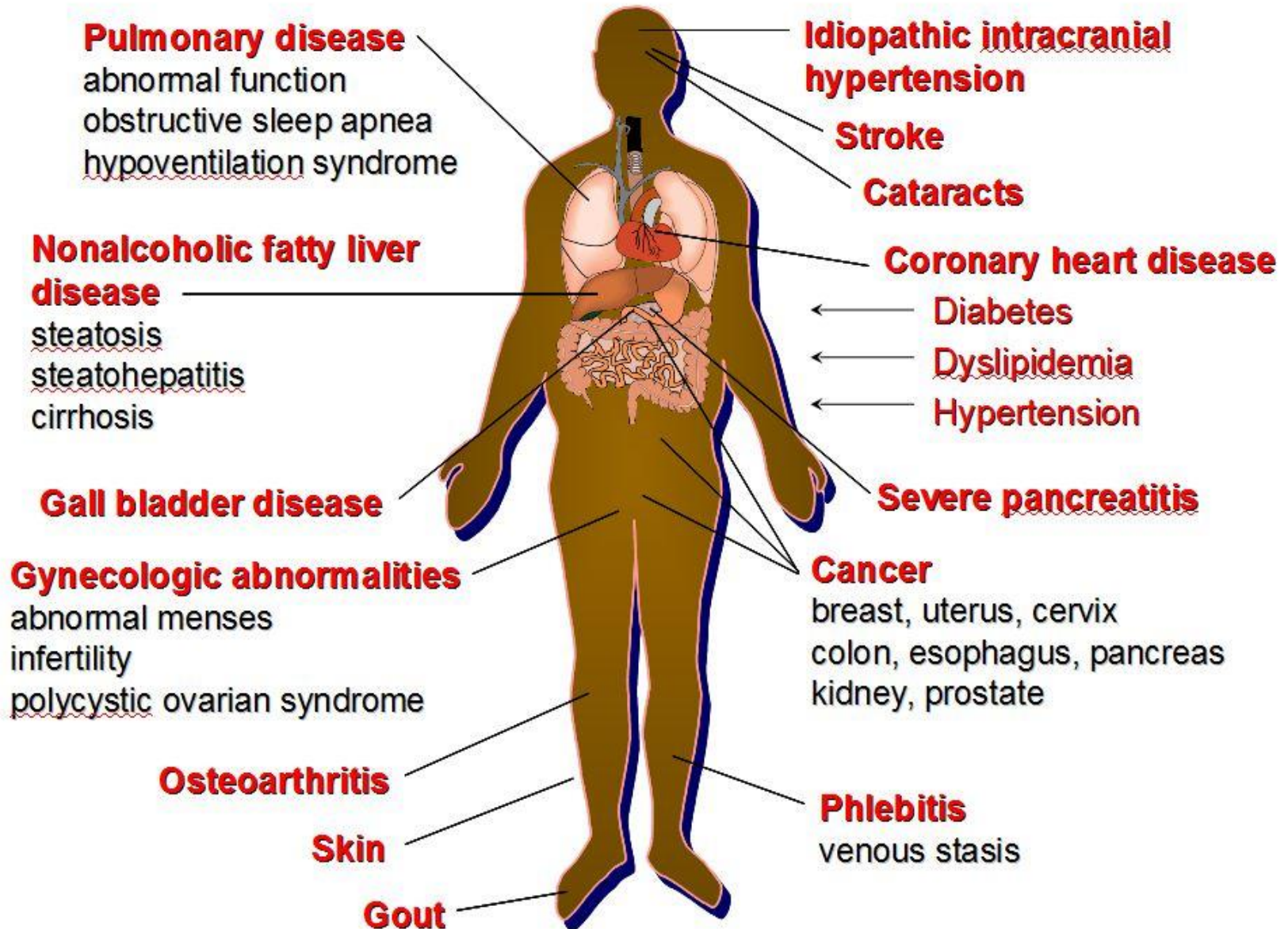


Figure 23-33
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

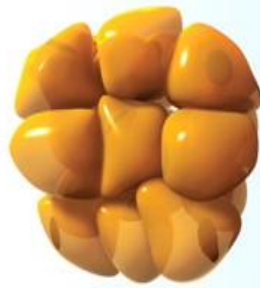


Medical Complications of Obesity

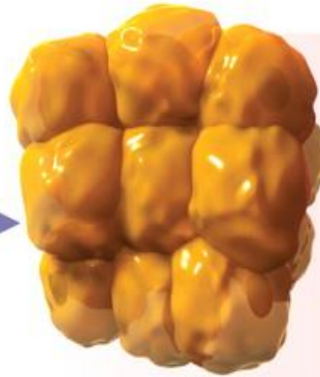


Positive energy balance

Subcutaneous adipose tissue expansion



- Adipogenesis intact (minimal hypertrophy)
- Sufficient storage capacity
- Functional adipose tissue
- Metabolically healthy (no inflammation)
- Insulin sensitive



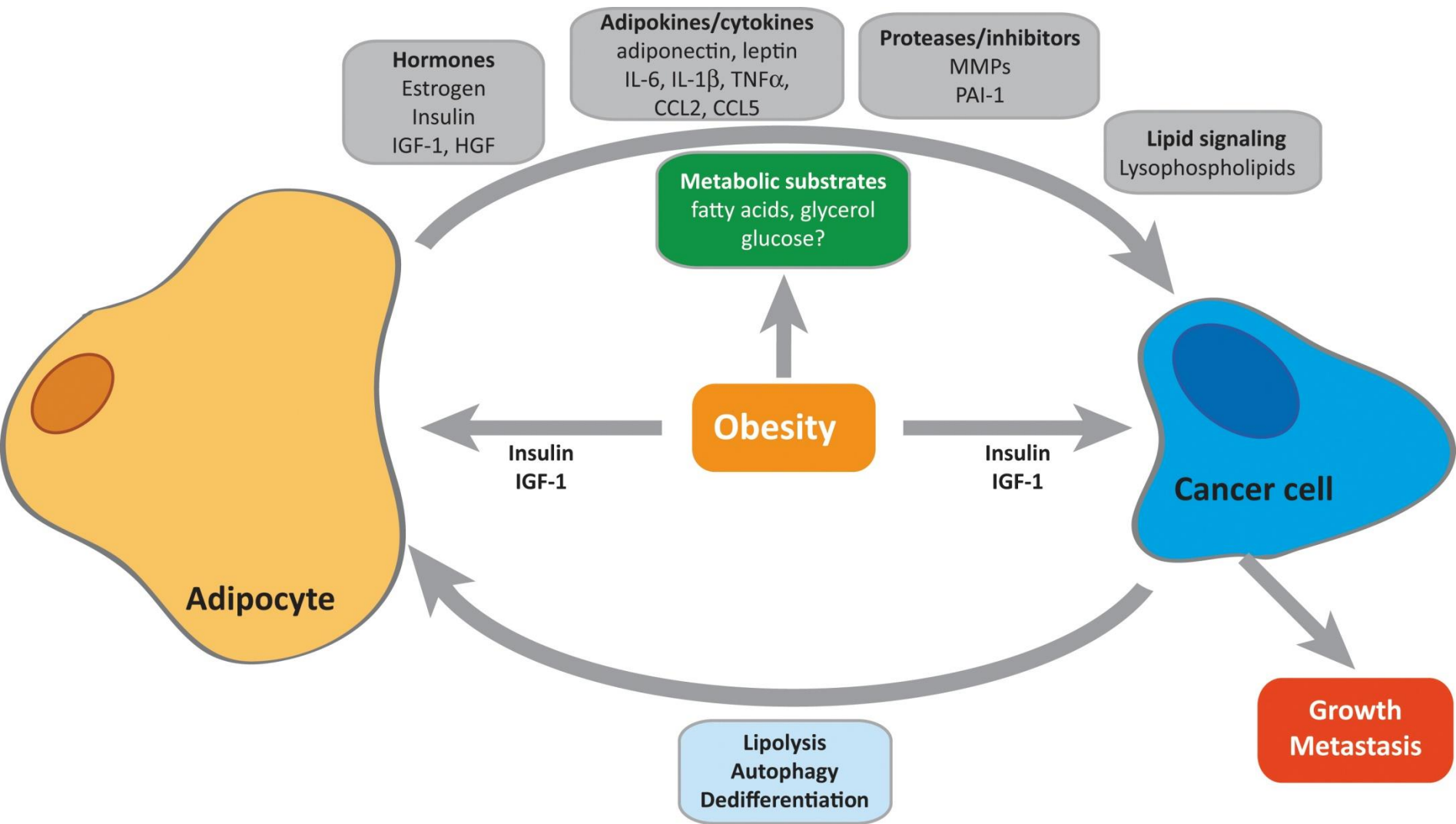
- Decreased adipogenesis; leads to adipocyte hypertrophy in the abdomen, thorax and possibly breasts
- Dysfunctional adipose tissue:
 - Storage capacity compromised
 - Increased lipolysis
 - Low-grade inflammation
 - Insulin resistance

Pro-inflammatory adipokine profile

Increased visceral adipose tissue

Free fatty acids

Inflammation and malfunction of liver, skeletal muscle and islet insulin-secreting beta cells





Biomarkers for obesity

- Immunological (elevated C-reactive protein, TNF- α and IL-6)
- Biochemical (glucose, lipids, satiety-related hormones)
- Microbiological (the fecal microbial composition)
- Genetic markers: genes coding adrenergic receptors (ADBRs), uncoupling proteins (UCPs), leptin (LEP), leptin receptor (LEPR), melanocortin pathways genes (MC3R, POMC), serotonin receptor, peroxisome proliferator-activated receptor PPAR- γ -2, and genes related

CLINICAL FINDING	COMMENTS
Cancer	Increased incidence of estrogen-related cancers (e.g., endometrial, breast) because of increased aromatase stores in adipose and conversion of androgens to estrogens
Cholelithiasis	Increased incidence of cholecystitis and cholesterol stones: bile is supersaturated with cholesterol
Diabetes mellitus, type 2	Increased adipose downregulates insulin receptor synthesis Hyperinsulinemia increases adipose stores Weight reduction upregulates insulin receptor synthesis
Hepatomegaly	Fatty change accompanied by liver cell injury and repair by fibrosis
Hypertension	Hyperinsulinemia increases sodium retention, leading to increase in plasma volume Left ventricular hypertrophy and stroke complicate hypertension
Hypertriglyceridemia	Hypertriglyceridemia decreases serum high-density lipoprotein levels, increasing risk of coronary artery disease
Increased low-density lipoprotein levels	Hypercholesterolemia predisposes to coronary artery disease
Obstructive sleep apnea	Weight of adipose tissue compresses upper airways, causing respiratory acidosis and hypoxemia Potential for developing cor pulmonale (pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy)
Osteoarthritis	Degenerative arthritis in weight-bearing joints (e.g., femoral heads)