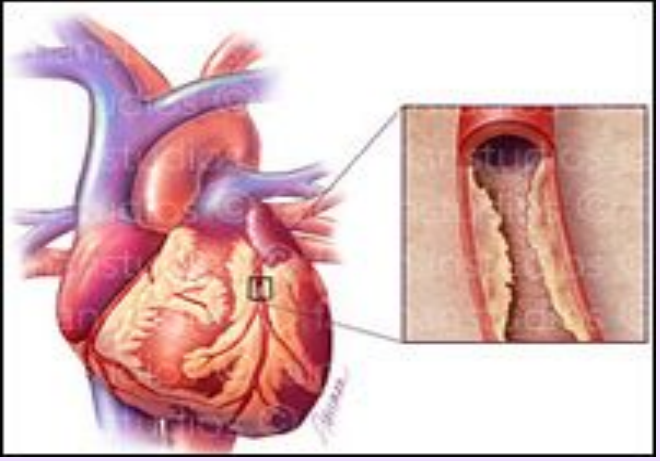
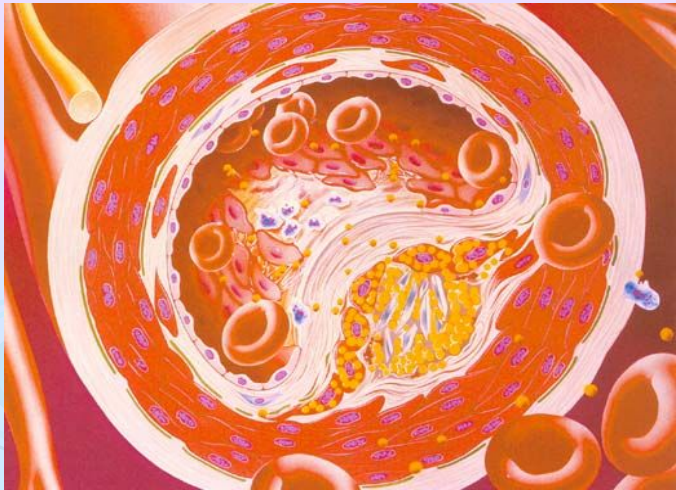
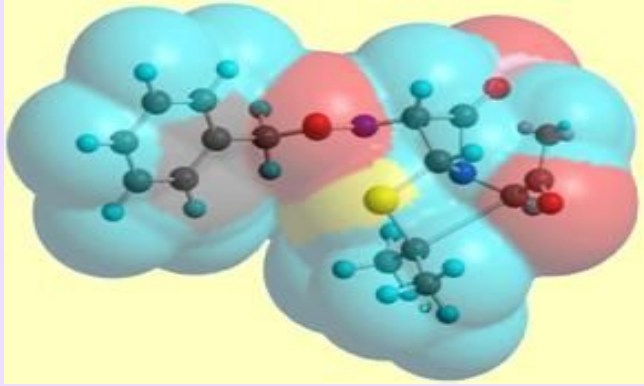


РЕГУЛЯЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

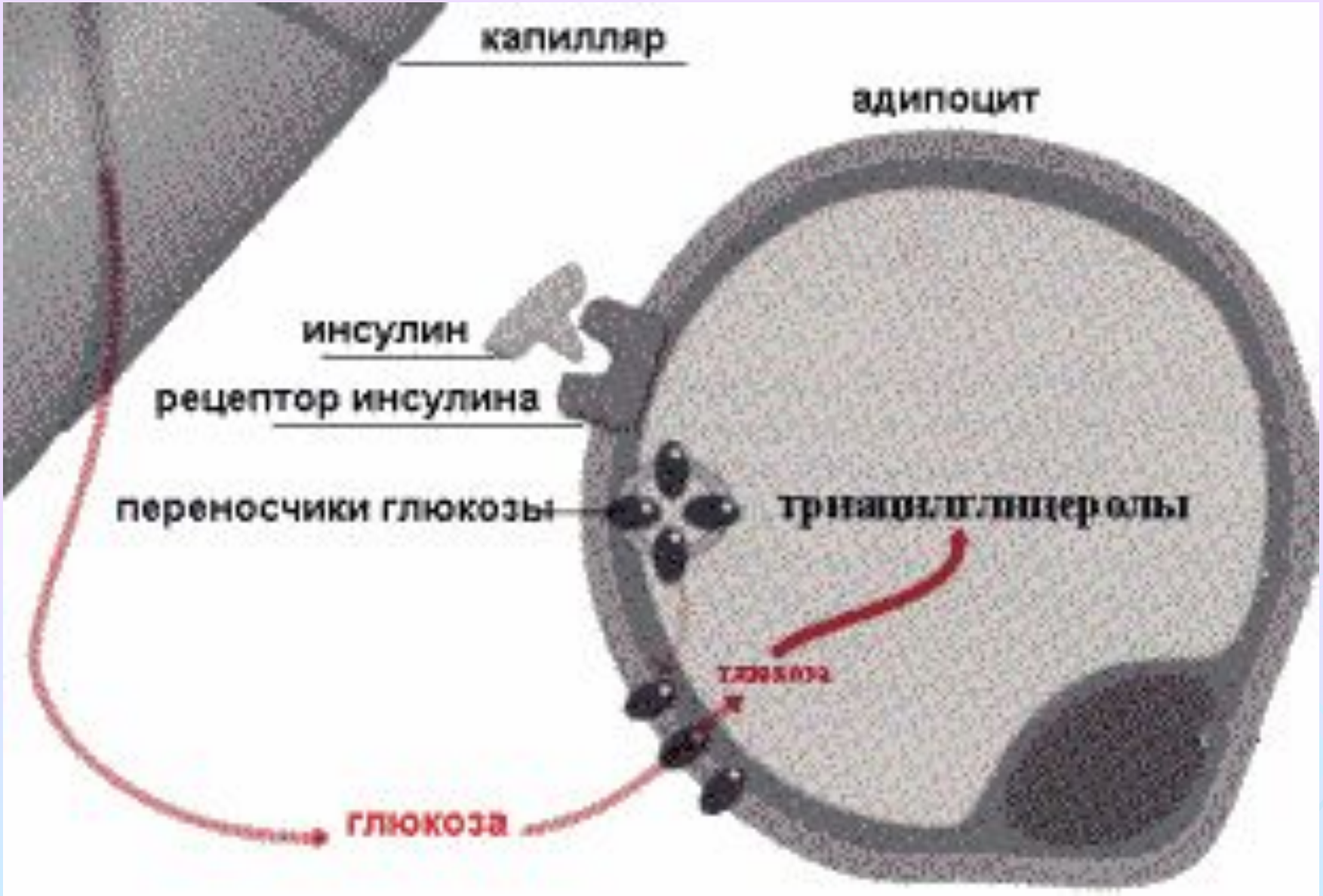


Влияние инсулина на липидный обмен



- Усиливает поглощение глюкозы жировой тканью. Способствует образованию ацетил-КоА.
- Активирует пентозный цикл ($НАДФН_2$).
- Активирует ацетил-КоА-карбоксилазу и синтетазу жирных кислот.
- Активирует синтез триглицеридов.
- Активирует фосфодиэстеразу (усиление гидролиза цАМФ), снижение активности аденилатциклазы.
- Повышает синтез ЛПНП и ЛПОНП.
- Тормозит освобождение жирных кислот из жировой ткани в результате активации гликолиза.
- В периферических тканях активирует липазу и липопротеидлипазу. Активирует утилизацию липидов тканями.

Роль инсулина в депонировании жира

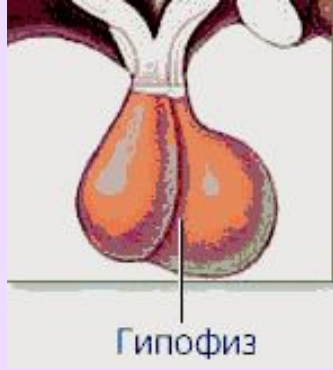


Простагландины

- производные ненасыщенных жирных кислот.

- угнетают мобилизацию жирных кислот из жировой ткани за счёт угнетения аденилатциклазы и ослабления действия катехоламинов на аденилатциклазу.

Пролактин



- у женщин в период лактации избыток пролактина приводит к переводу углеводов в жиры,
- $НАДФН_2$ из пентозного цикла идёт на синтез жиров.

СТГ

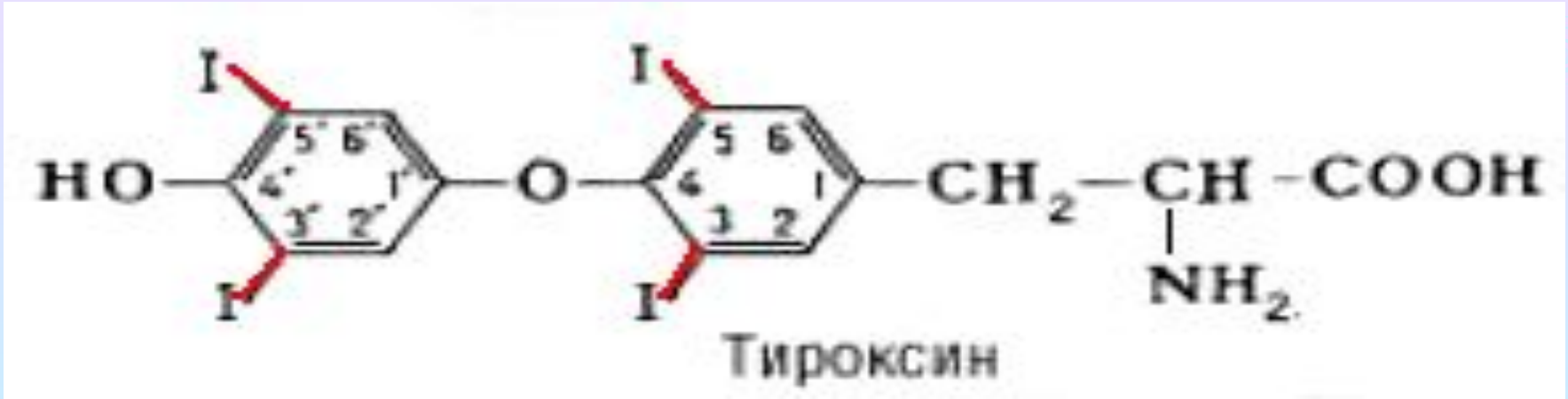
- способствует мобилизации жира из жировой ткани,
- повышает содержание свободных жирных кислот в крови и их окисление в печени,
- усиливает синтез липазы и аденилатциклазы.

Глюкокортикоиды

- стимулируют липолиз в конечностях и липогенез в верхней части туловища (развивается ожирение по «буйволовому» типу),
- усиливают синтез жира в печени,
- усиливают липолитическое действие СТГ и адреналина,
- в крови повышают уровень свободных жирных кислот,
- стимулируют превращение жирных кислот в кетоновые тела,
- снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью.

Тироксин

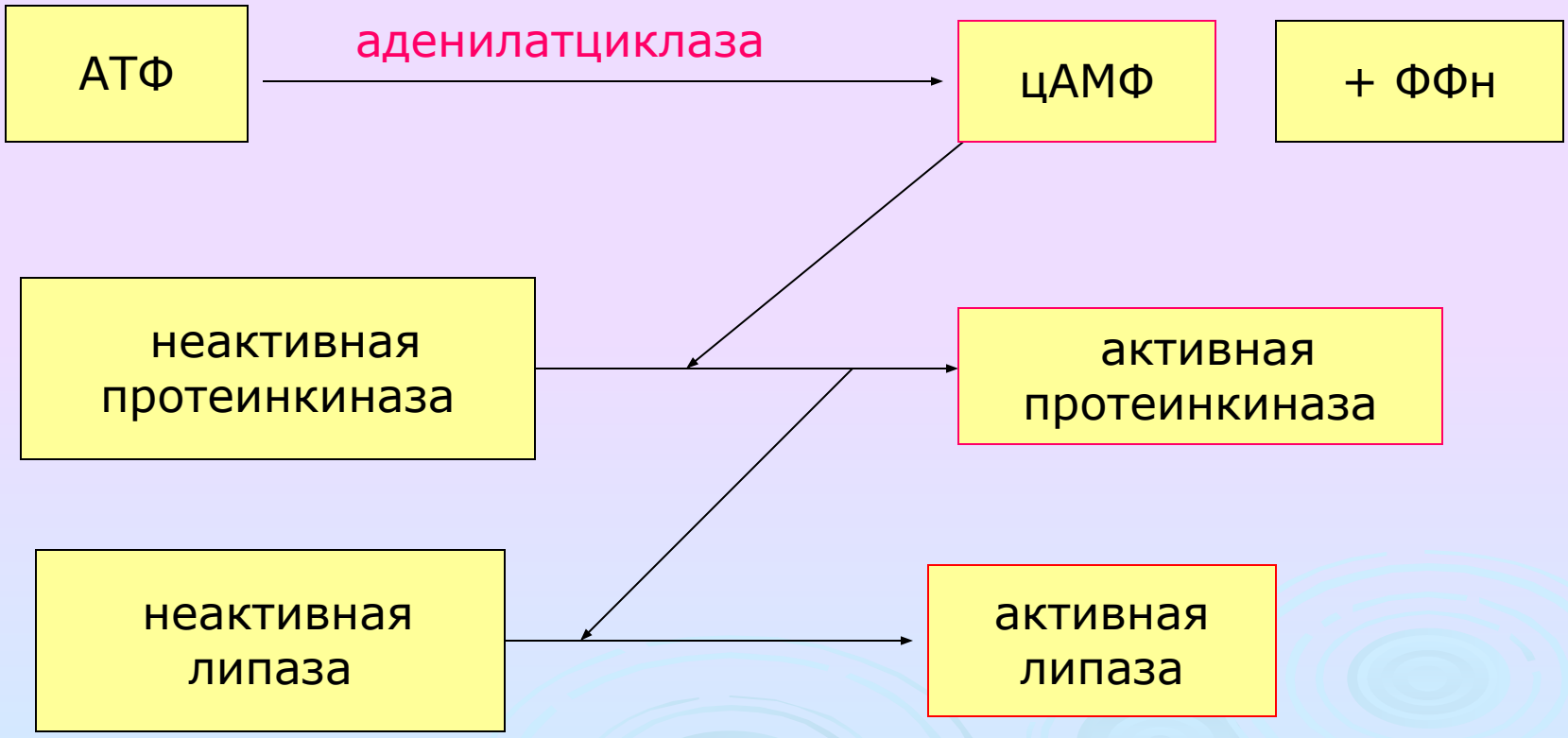
- стимулирует липолиз жирных кислот,
- повышает сгорание жирных кислот,
- способствует выделению холестерина,
- усиливает окисление холестерина.



Тироксин

Адреналин и глюкагон

- активируя аденилатциклазу, усиливают мобилизацию жирных кислот из жировой ткани.

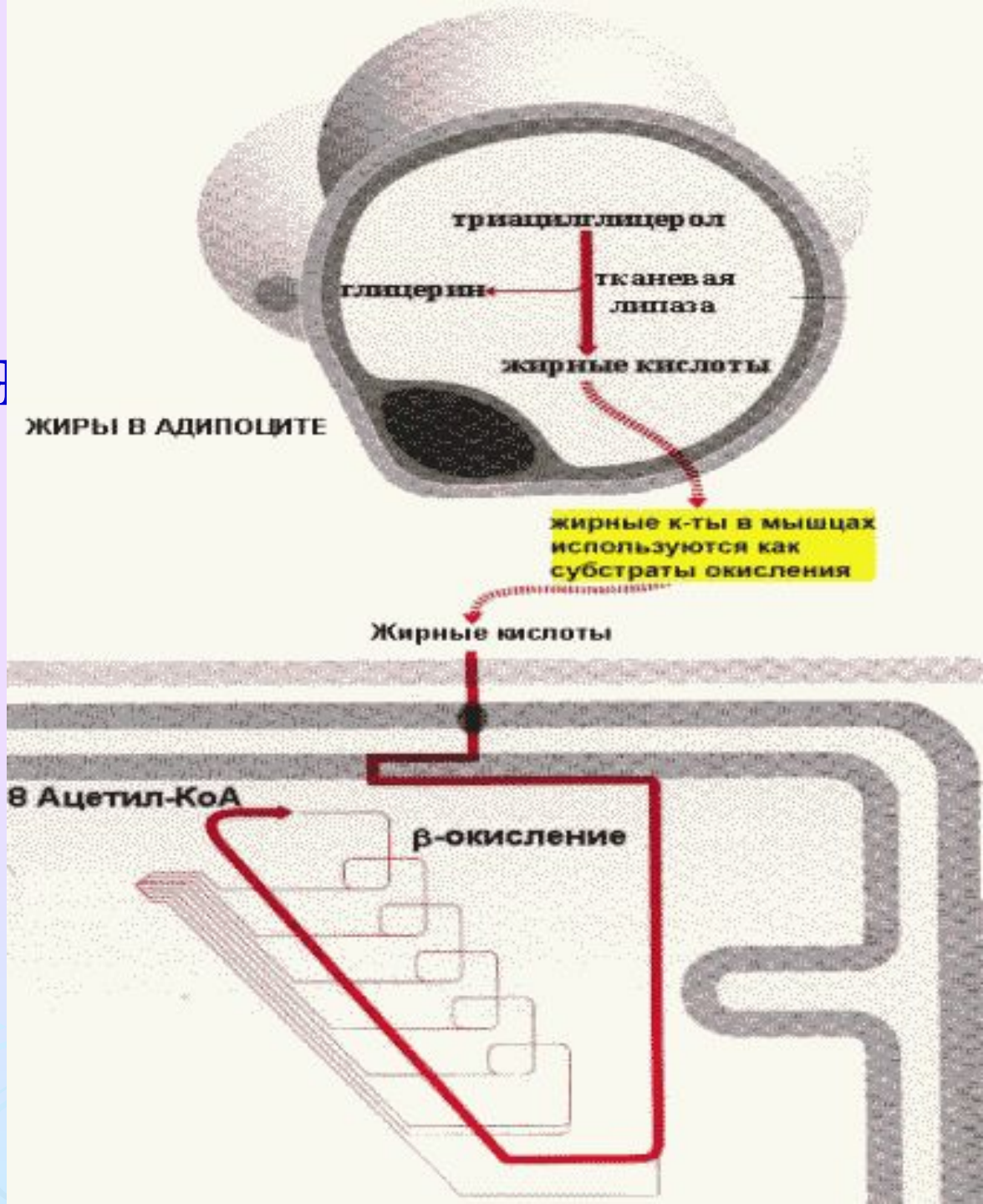


Голодание и физическая работа – главные состояния, при которых увеличивается мобилизация жира.

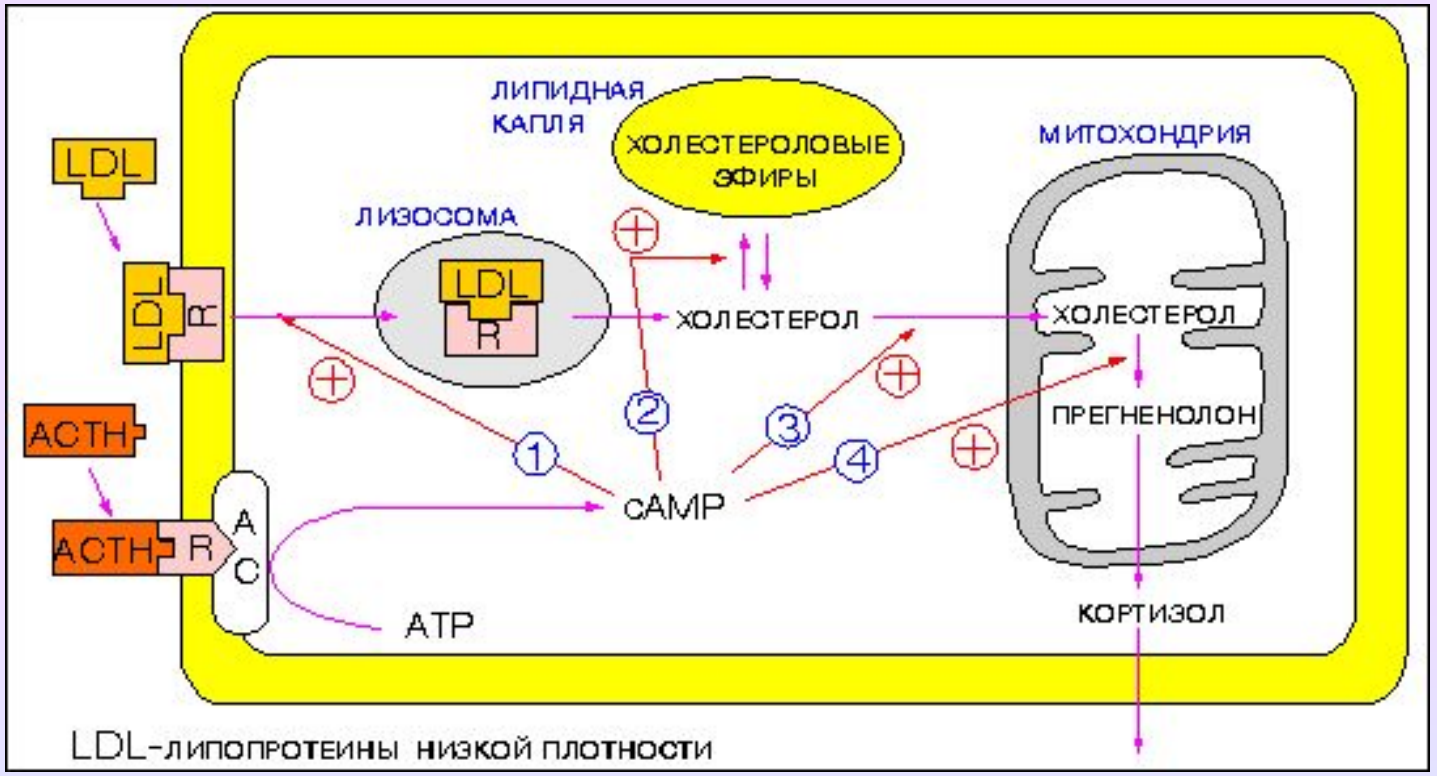
- При голодании увеличивается секреция глюкагона.
- При физической работе – адреналина.

Глюкагон также активирует синтез кетоновых тел за счёт блокады ацетил-КоА-карбоксилазы.

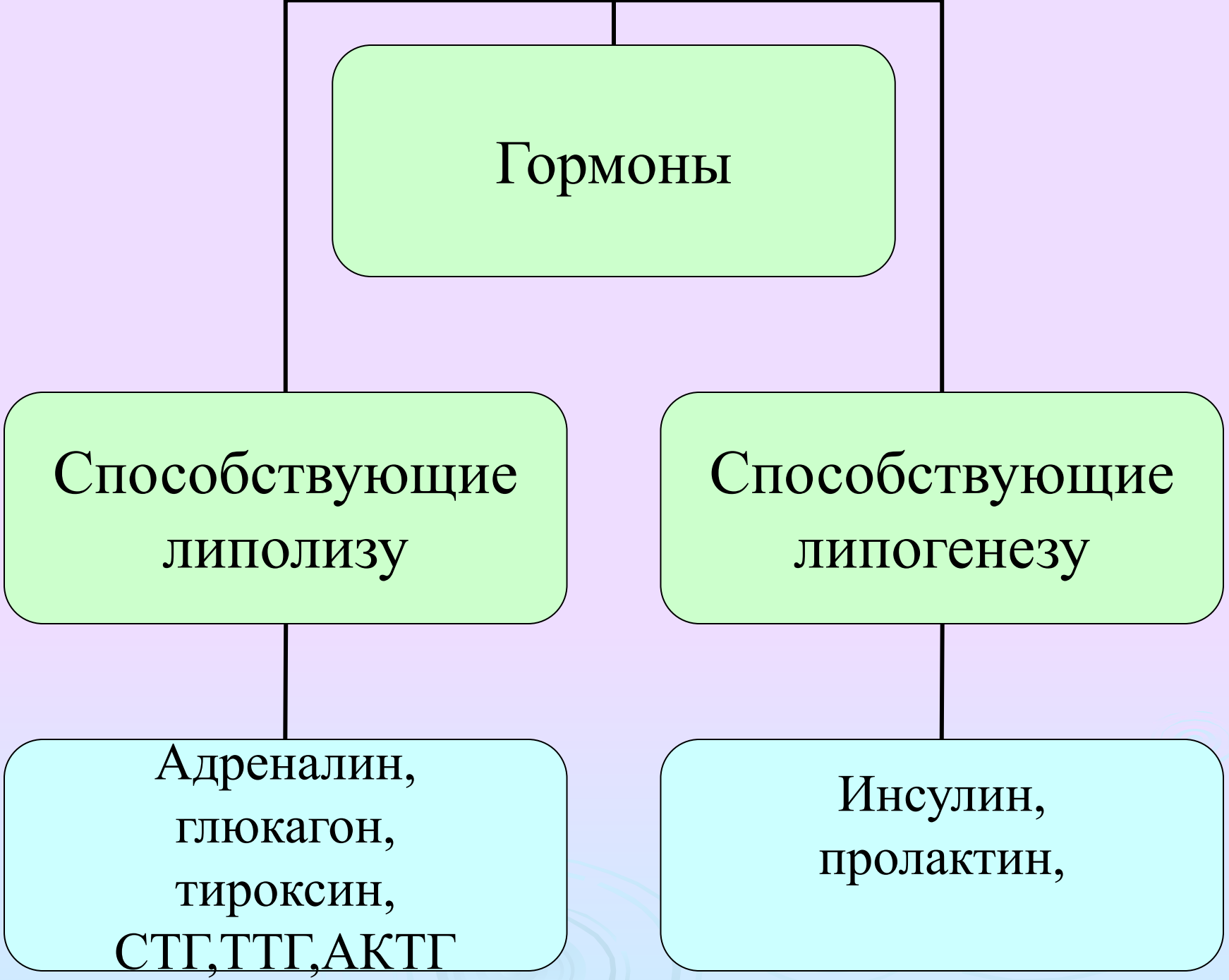
Мобилизация жира и его окисление в мышцах



АКТГ усиливая синтез аденилатциклазы, усиливает липолиз.



- ТТГ активирует липолиз.
- β-липотропин стимулирует липолиз и мобилизацию жирных кислот.


Гормоны
Способствующие липолизу
Способствующие липогенезу
Адреналин, глюкагон, тироксин, СТГ,ТТГ,АКТГ
Инсулин, пролактин,

Влияние гормонов на липидный обмен

Действие Гормон	Активация аденилатциклазы, мобилизации жирных кислот из жировой ткани.	Дополнительные свойства
Адреналин	+	
Глюкагон	+	активирует синтез кетоновых тел
Тироксин	+	усиливает окисление холестерина
СТГ	+	активирует β−окисление, усиливает синтез липазы
Глюко-кортикоиды	+	усиливают липогенез в печени, активируют синтез кетоновых тел, снижают использование глюкозы жировой тканью
АКТГ, ТТГ, β-липотропин	+	

Патология обмена липидов. Нарушения переваривания и всасывания.

- Гепатогенная стеаторея возникает из-за дефицита желчи в кишечнике (при заболеваниях печени или желчевыводящих путей).
  Кал бесцветный из-за содержания жира.
- Панкреатическая стеаторея возникает из-за дефицита или отсутствия панкреатической липазы.
  В кале содержится жир, но окраска нормальная.
- Энтерогенная стеаторея обусловлена нарушением ресинтеза липидов в слизистой кишечника.
  Окраска кала нормальная, но содержится много липидов.
- При отсутствии в диете незаменимых жирных кислот развивается чешуйчатый дерматит.

Нарушения метаболизма ненасыщенных жирных кислот наблюдается при

- хроническом голодании,
- кистозном фиброзе.
- гепаторенальном синдроме,
- циррозе печени,
- хроническом алкоголизме.

Нарушение транспорта жира кровью. Гиперлипидемия.

- Алиментарная гиперлипидемия
- возникает через 2-3 часа после еды , максимума достигает через 4-6 часов,
- через 9 часов содержание липидов возвращается к норме.

Ретенционная гиперлипидемия

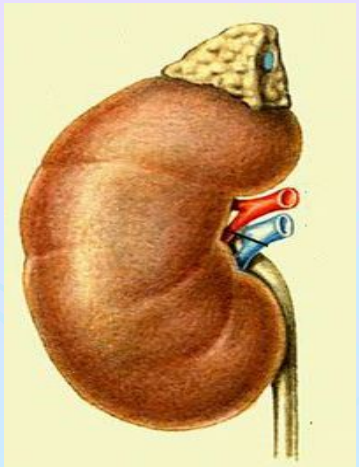
- при атеросклерозе из-за уменьшения гепарина в крови снижается активность липопротеинлипазы, увеличивается содержание ТГ,
- при нефрозе,
- при сахарном диабете из-за дефицита липокаина, активирующего поступление в кровь липопротеинлипазы и из-за недостаточного поступления глюкозы в жировую ткань,
- при застойной желтухе из-за появления в крови ингибиторов липопротеинлипазы – желчных кислот.

Транспортная гиперлипидемия

- развивается при усиленной мобилизации жира из жировой ткани, когда элиминация его из крови будет отставать от темпа поступления из депо
- при стрессе, голодании гиперлипидемия сопровождается гиперхолестеринемией, способствует свёртыванию крови.

Липурия наблюдается при:

- переломе трубчатых костей,
- травме жировой ткани,
- липоидном нефрозе,
- после приёма с пищей больших количеств жира.



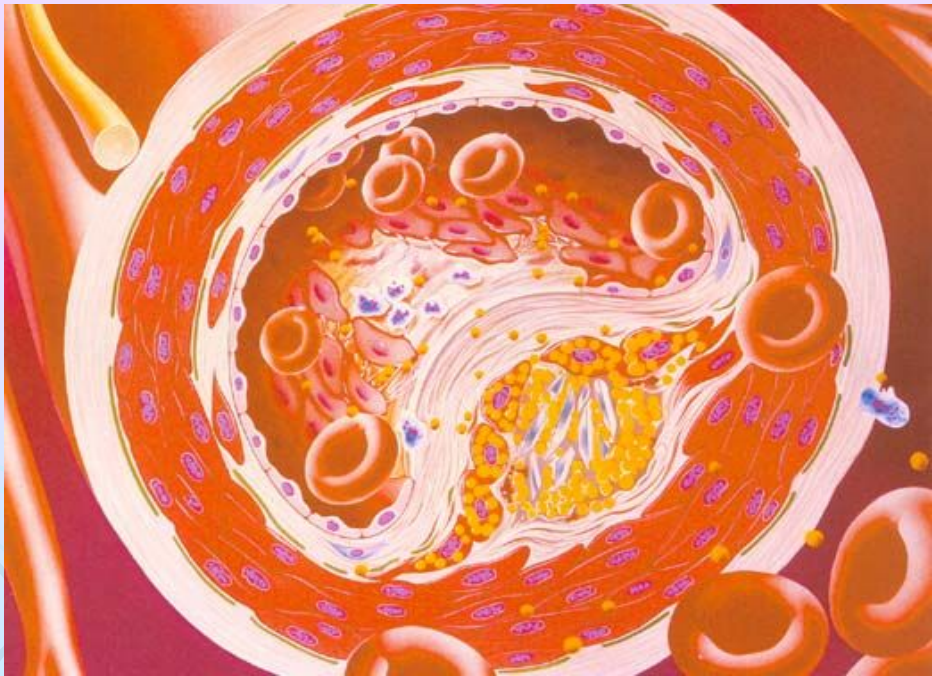
Гиперлипопротеинемии

I. Гиперхиломикронемия (экзогенная гиперлипидемия)- генетически обусловленная недостаточность липопротеинлипазы.

- в плазме много хиломикронов, триглицеридов,
- ксантоматоз,
- гепатоспленомегалия,
- приступы кишечной колики,
- кровь – «борщ со сметаной»,
- риск атеросклероза малый,
- проявляется в детстве.

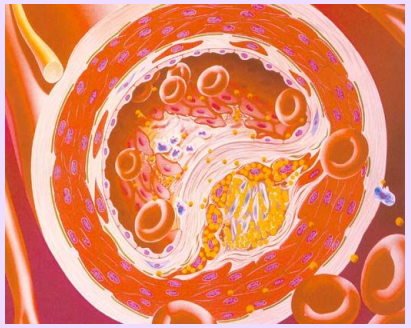
IIа. Гиперхолестеринемия – наследственная гиперхолестеринемия,

- проявляется в детстве,
- связана с недостаточностью рецепторов для ЛПНП,
- в крови повышено содержание ЛПНП, холестерина,
- риск атеросклероза высокий.



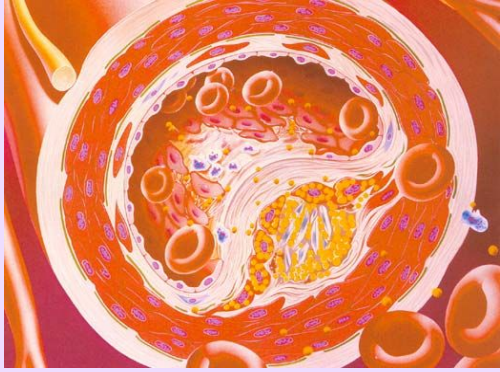
IIв. Комбинированная гиперлипидемия (повышено содержание ЛПНП, ЛПОНП),

- увеличены фракции липидов, холестерин, эндогенные триглицериды,
- риск атеросклероза высокий.



III. Дисбеталипопротеинемия

- увеличен холестерин, эндогенные триглицериды,
- риск атеросклероза высокий,
- нарушено превращение ЛПОНП в ЛПНП и в крови появляются флотирующие ЛПОНП и ЛПНП (аномальные).



IV. Эндогенная гиперлипидемия

- увеличены ЛПОНП,
- гипертриглицеридемия,
- проявляется у взрослых,
- сочетается с атеросклерозом, ожирением, сахарным диабетом.

V. Смешанная гиперлипидемия

- увеличены эндогенные и экзогенные триглицериды, хиломикроны, ЛПОНП,
- «жирная плазма»,
- снижена активность липопротеинлипазы,
- у взрослых встречается редко,
- риск атеросклероза малый.

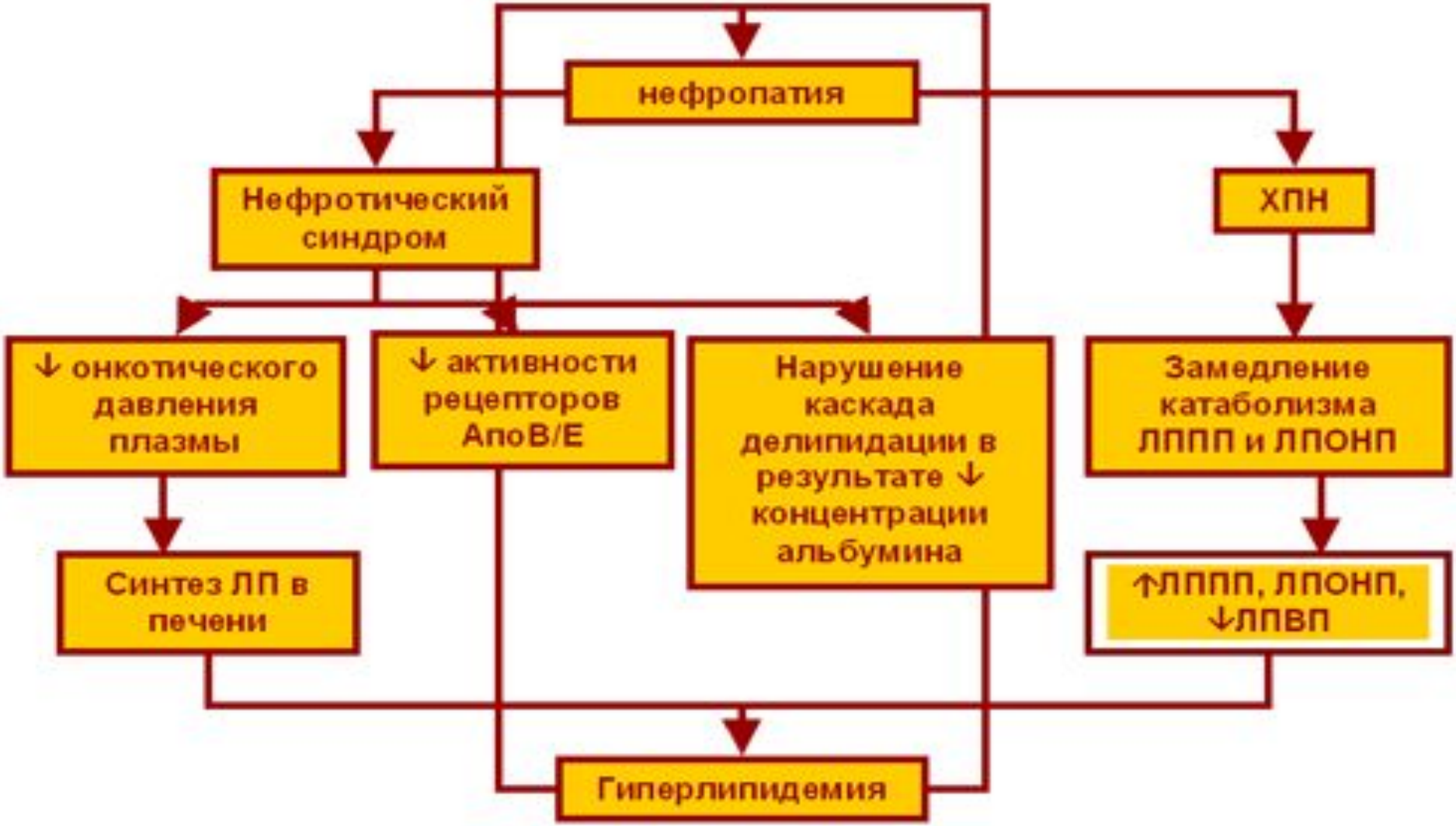
Гиперлипопротеинемии

Тип	Частота	Увеличение фракций липидов	Увеличение липопротеинов	Риск атеросклероза
I	<1%	Экзогенные ТАГ	Хиломикроны	Малый риск
IIA	20%	Холестерин	ЛПНП	Очень высокий риск
IIB		Холестерин и эндогенные ТАГ	ЛПОНП и ЛПНП	Очень высокий риск
III	5%	Холестерин и эндогенные ТАГ	Флотирующие липопротеины	Очень высокий риск
IV	70%	Эндогенные ТАГ	ЛПОНП	Высокий риск
V	5%	Эндогенные и экзогенныек ТАГ	Хиломикроны и ЛПОНП	Очень малый риск

Вторичные гиперлипидемии обусловлены

- алиментарными факторами,
- ожирением,
- диабетом,
- гипотиреозом,
- нефротическим синдромом,
- панкреатитом,
- злоупотреблением алкоголем.

Роль почечной патологии в развитии гиперлипидемии



Ожирение

- дисбаланс между

липогенезом и липолизом,

превалирует липогенез.

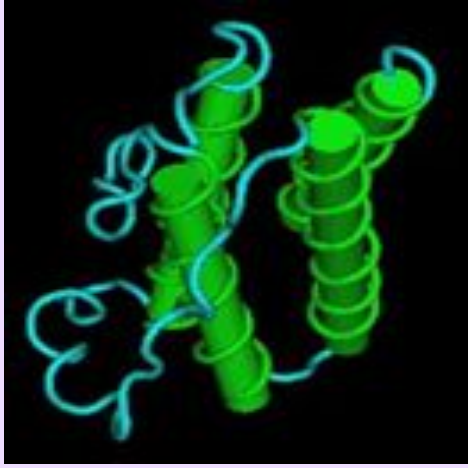
Жиры образуются очень интенсивно из углеводов: дихотомический распад глюкозы поставляет ацетил-КоА.

Пентозный цикл даёт $НАДФН_2$.

Различают:

- алиментарное ожирение,
- ожирение, связанное с эндокринной патологией.

Лептин



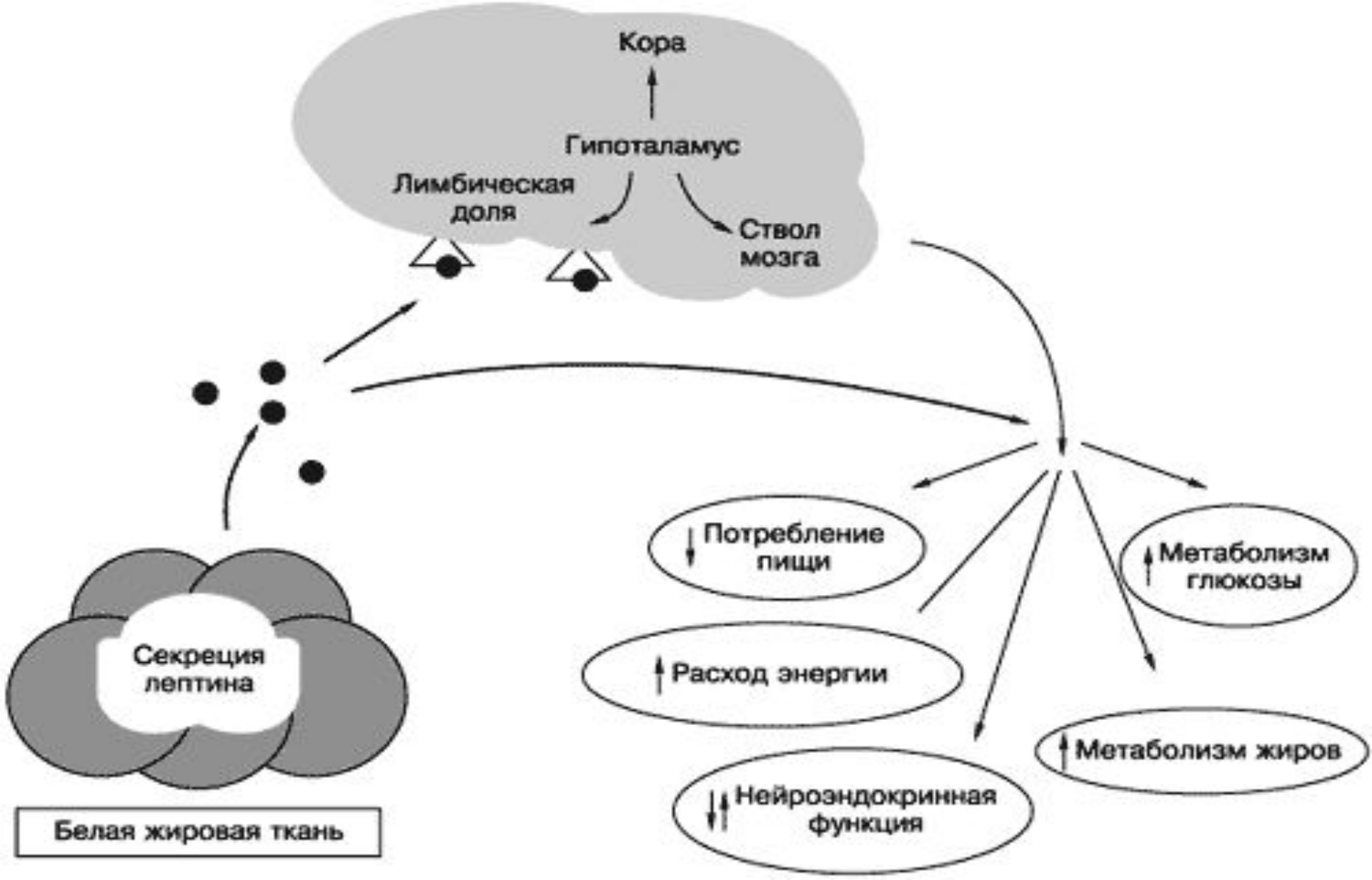
У человека есть ген ожирения.

Мутации в этом гене приводят к ожирению.

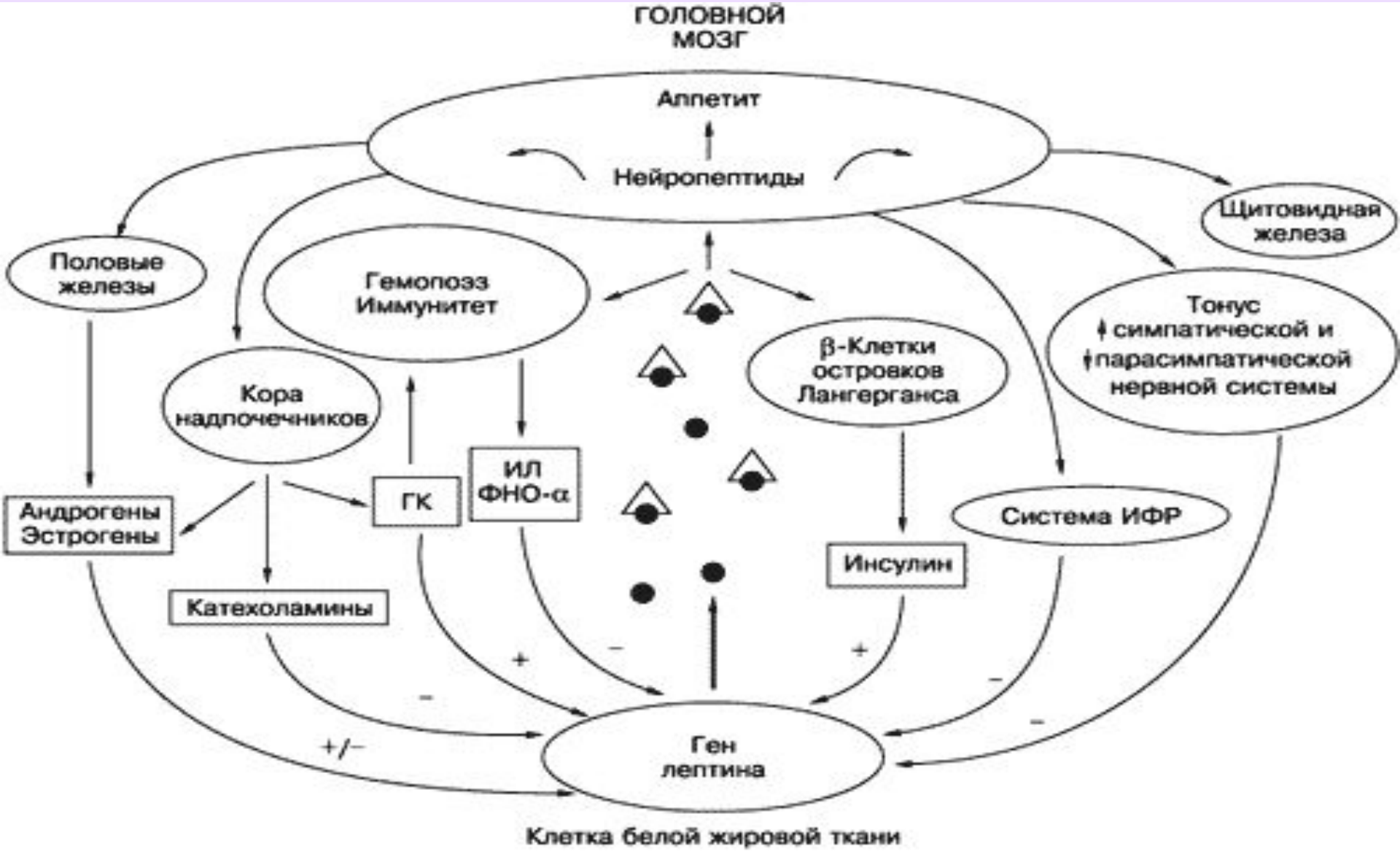
Продуктом экспрессии гена является белок лептин:

- состоит из 167 АМК и секретируется в кровь адипоцитами,
- действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани,
- транспортируется к специфическим рецепторам в различных областях мозга, сосудистых сплетениях,
- изменяет экспрессию многих гипоталамических нейропептидов, ингибирует нейропептид V (стимулятор аппетита), вызывает чувство насыщения.

Действие лептина



Действие лептина по принципу обратной связи



Уровень лептина в крови повышается при

- увеличении массы жировой ткани,
- переедании,
- повышении уровня глюкокортикоидов в крови,
- повышении содержания инсулина.

Низкий уровень лептина в крови – сигнал недостаточного количества запаса жиров в организме, как следствие, повышается аппетит, увеличивается масса тела.

- Жировая ткань без глюкозы не обладает способностью фосфорилировать свободный глицерин и использовать его для синтеза ТГ.
- Избыток сахара в крови ведёт к усилению отложения жира, а недостаток – к мобилизации жира из жировых депо.
- I степень ожирения – превышение нормальной массы на 30%,
- в жировой ткани депонируется трийодтиронин, выделяются эстрогены, тестостерон.

Диета при ожирении

- общее потребление калорийной пищи должно быть снижено,
- диета должна включать меньше жиров и углеводов,
- большая часть углеводов должна поступать в организм в виде сложных углеводов, меньшая часть – в виде сахаров,
- требуется больше употреблять ненасыщенных жирных кислот, меньше - насыщенных жиров,
- содержание холестерина и соли в пище должно быть минимальным,
- увеличить содержание в рационе клетчатки.

Нарушения β-окисления

- при недостатке карнитина у новорожденных, чаще недоношенных,
- при гемодиализе.

Симптомы:

- гипогликемия,
- уменьшение образования кетоновых тел,
- увеличение свободных жирных кислот в крови,
- миастения,
- накопление липидов.

Лечат карнитином.

Ямайская рвотная болезнь

- после употребления в пищу незрелых плодов, которые содержат токсин гипоглицин, инактивирующий ацил-КоАДГ.

Синдром Цельвегера

(цереброгепаторенальный)

- наследственное заболевание, при котором отсутствуют пероксисомы.
  В ткани мозга накапливаются C_{26}-C_{38} – полиеновые кислоты, так как не происходит β-окисление длинных жирных кислот.

Липоидозы

- врождённые аномалии липидного обмена, связанные с накоплением липидов из-за дефицита расщепляющего фермента.

Заболевание	Дефицит фермента	Накапливающийся липид	Клиника
Болезнь Гоше	β–глюко-цереброзидаза	глюкоцероброзид	Гепатоспленомегалия, умственная отсталость, патология костной системы.
Болезнь Тея-Сакса	β–N-ацетил-гексозаминидаза	ганглиозид	Умственная отсталость, мышечная слабость, слепота.
Болезнь Нимана-Пика	сфингомиелиназа	сфингомиелин	Гепатоспленомегалия, умственная отсталость.
Болезнь Фабри	α–галактозидаза	церамид	Почечная недостаточность, патология ретикуло-эндотелиальной системы
Болезнь Краббе	β–галакто-цереброзидаза	галактоцереброзид	Нарушение миелинизации нервов, умственная отсталос

Нарушения межуточного обмена липидов

Кетоз – повышенное содержание в крови кетоновых тел :

- при голодании,
- при лихорадке,
- при сахарном диабете,
- при гликогенозах.

Антикетогенные вещества

- глюкоза,
- глицерин,
- ЩУК,
- липотропные вещества.

Кетоацидоз и кетоацидотическая кома - основная причина смерти больных сахарным диабетом в возрасте до 20 лет.

- Ведущую роль в патогенезе кетоацидоза играет абсолютная инсулиновая недостаточность.
- Дефицит инсулина и резкое повышение концентрации всех контринсулярных гормонов – причина активизации липолиза и мобилизации СЖК, что способствует активной продукции кетоновых тел.

Ранние клинические симптомы кетоацидоза

- Жажда, сухость слизистых и кожи,
- слабость,
- головная боль,
- сонливость,
- снижение аппетита,
- потеря массы тела,
- запах ацетона в выдыхаемом воздухе,
- головокружение,
- тошнота, рвота,
- частое дыхание,
- олигурия,
- анурия.

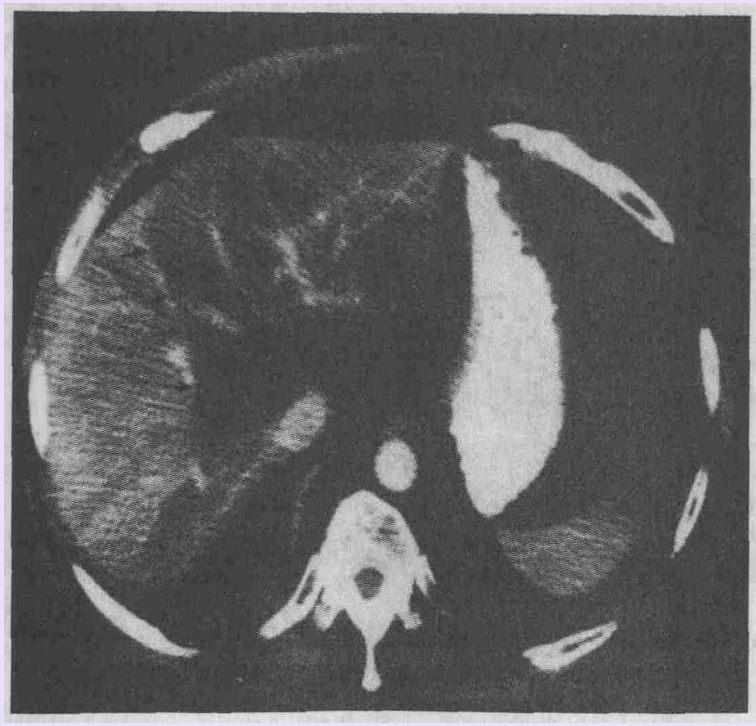
Патология обмена фосфолипидов может быть связана

- с недостаточным поступление их в организм,
- с наследственными нарушениями (сфинголипидозы),
- с повышенным разрушением фосфолипидов при гипоксии, ишемии, усилении перекисного окисления липидов.

Недостаток фосфолипидов способствует

- атеросклерозу,
- уменьшению количества лёгочного сурфактанта,
- асфиксии плода,
- снижению образования ЛПВП.

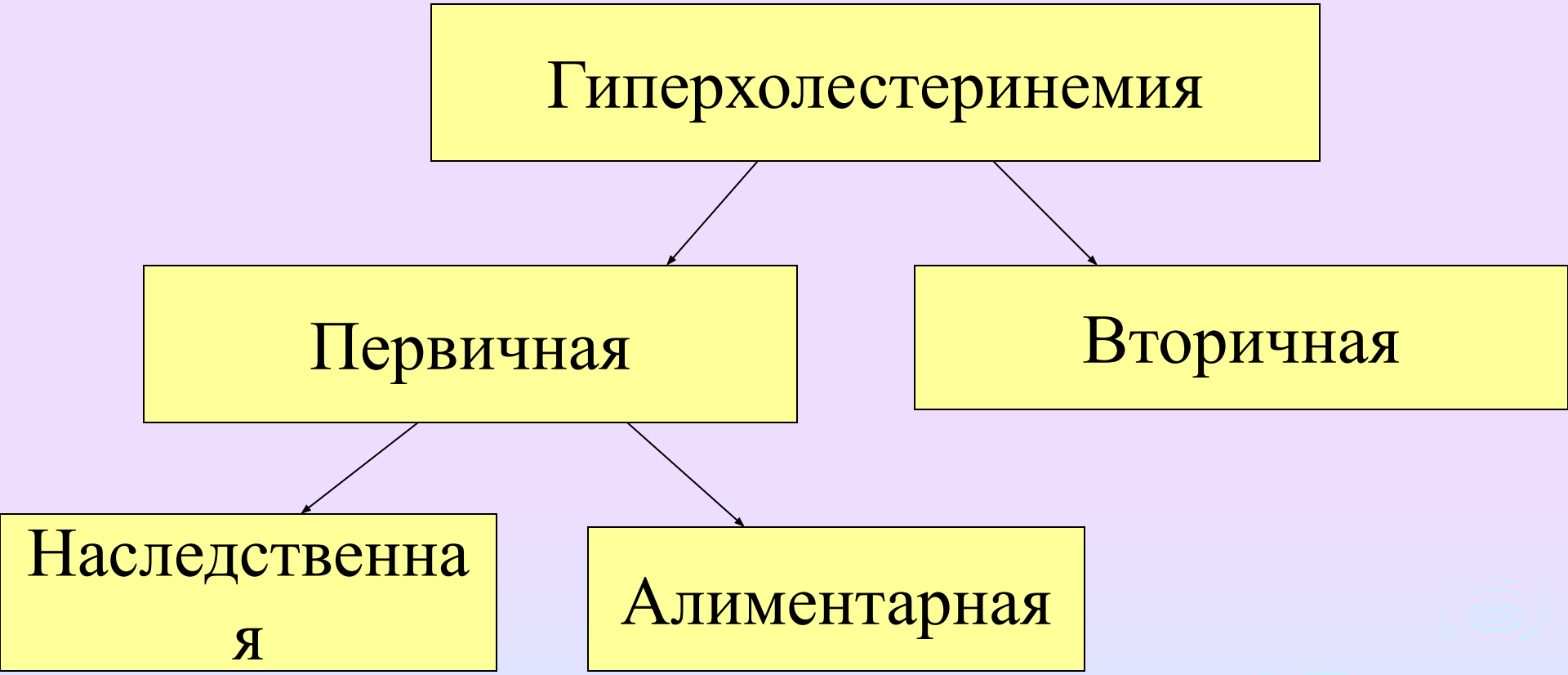
Жировая инфильтрация печени



Нарушение синтеза
в печени
фосфолипидов ведёт к:

- нарушению синтеза ЛПНП,
- нарушению транспорта жиров в жировую ткань,
- накоплению триацилглицеринов в гепатоцитах.

Патология холестеринового обмена



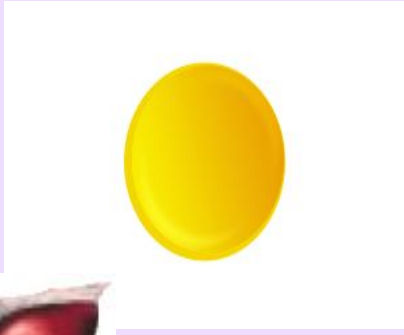
Наследственная гиперхолестеринемия

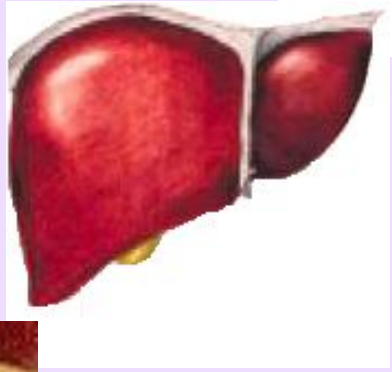
- в плазме содержится много ЛПНП и холестерина,
- обусловлена отсутствием или уменьшением холестериновых рецепторов у клеток к ЛПНП,
- падает захват и катаболизм ЛПНП,
- повышается концентрация ЛПНП в плазме,
- приводит к: раннему атеросклерозу, инсульту, ксантоматозу.

Алиментарная гиперхолестеринемия

Холестерином богаты:

- желтки яиц,
- икра,
- печень,
- животные жиры.





Вторичные гиперхолестеринемии

- болезни печени (гепатит, первичный билиарный цирроз печени, механическая желтуха, болезнь Гирке),
- болезни почек (хронический пиелонефрит, нефротический синдром),
- болезни поджелудочной железы (опухоли, хронический панкреатит),
- сахарный диабет,
- гипотиреоз,
- подагра,
- дефицит СТГ,
- ожирение,
- беременность,
- лекарства (кортикостероиды, β-блокатороы, оральные контрацептивы).

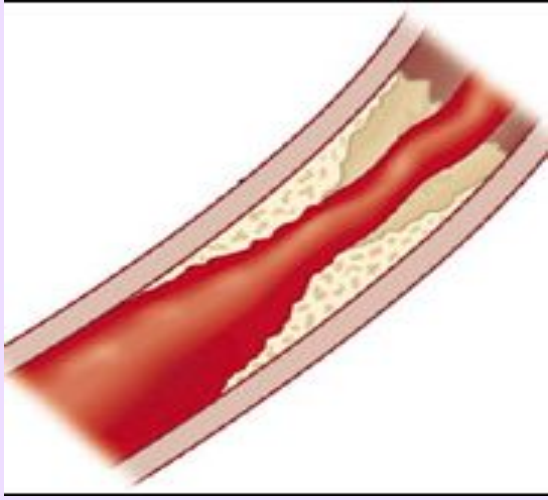
Клинические проявления гиперхолестеринемии

Гипохолестеринемии

Первичная гипохолестеринемия возникает из-за снижения или отсутствия в плазме ЛПНП. Это связано с нарушением синтеза апопротеина В-100 – главного белка ЛПНП.

Вторичная гипохолестеринемия при:

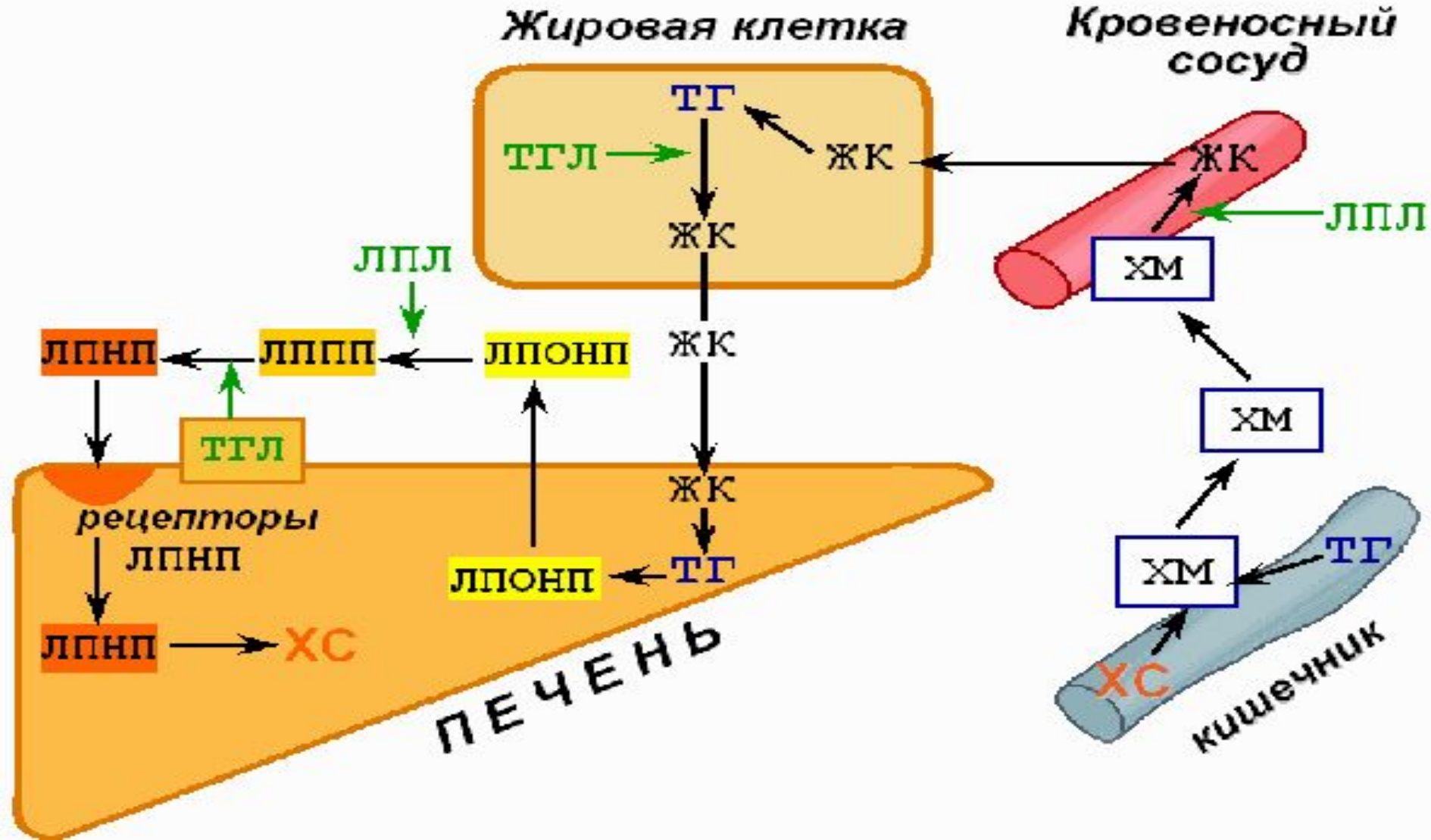
- болезнях почек,
- голодании, кахексии,
- гипертиреозе,
- сепсисе,
- мегалобластической анемии,
- талассемии,
- аддисоновой болезни.



Атеросклероз – хроническая болезнь, характеризующаяся липоидной инфильтрацией внутренней оболочки артерий с последующим развитием в их стенке соединительной ткани, что приводит к органным или общим расстройствам кровообращения.

У лиц с уровнем холестерина в крови более 5, 2 ммоль/л решающее действие в развитии атеросклероза оказывают факторы риска.

Атеросклероз



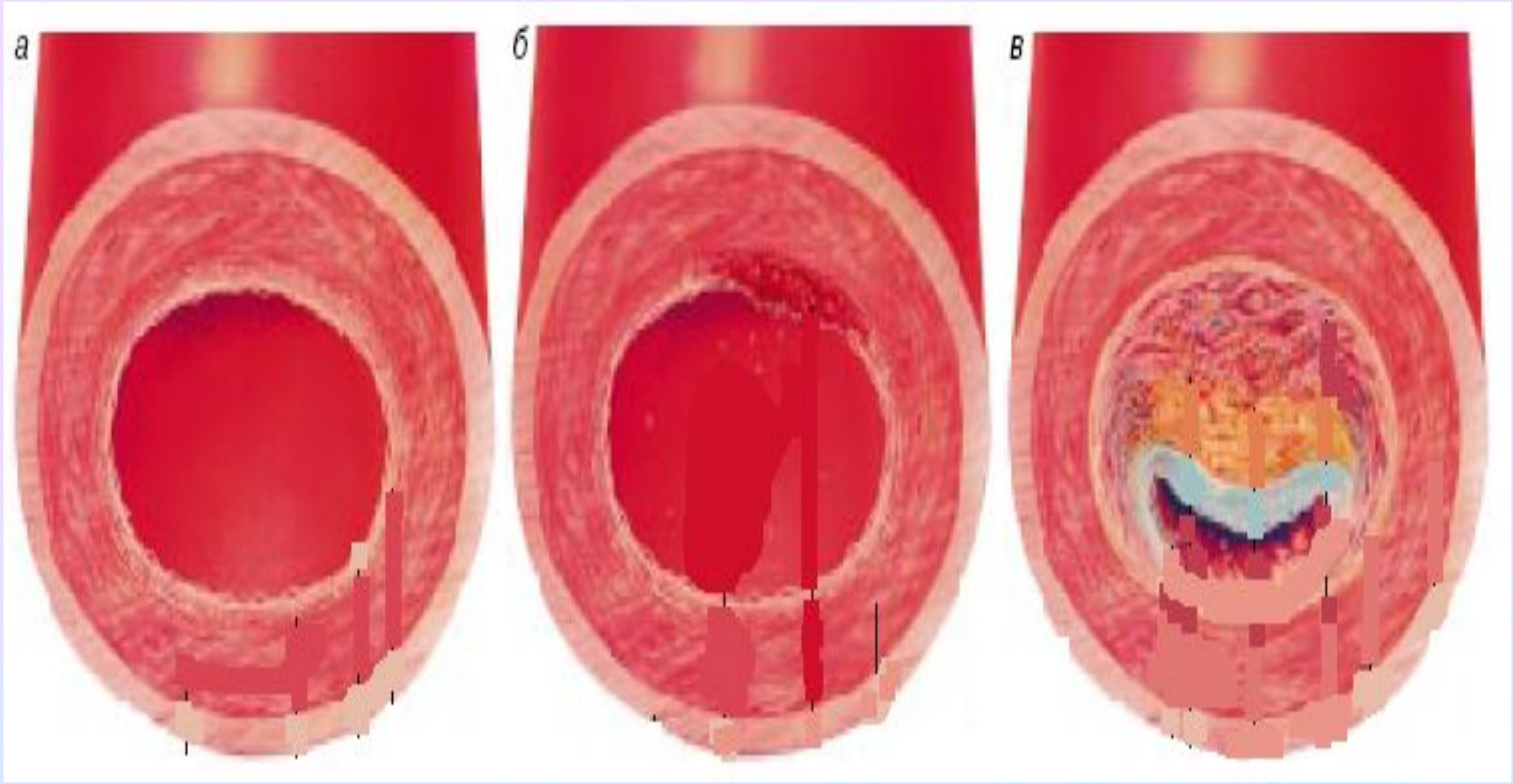
Факторы риска атеросклероза

Экзогенные	Эндогенные
Табакокурение	Гиперхолестеринемия
Тучность	Гиперлипидемия
Стресс	Уменьшение ЛПВП
Недостаточная физическая активность	Артериальная гипертензия
	Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот
	Нарушение свертывающей и противосвертывающей систем крови
	Гипотиреоз
	Сахарный диабет

Механизм развития атеросклероза

- При избытке в крови ЛПНП происходит их инфильтрация в клетки кровеносных сосудов.
- Холестерин стимулирует деление этих клеток и миграцию фибробластов.
- Разрастание соединительной ткани приводит к образованию атеросклеротических бляшек, рубцов, отложению кальция.

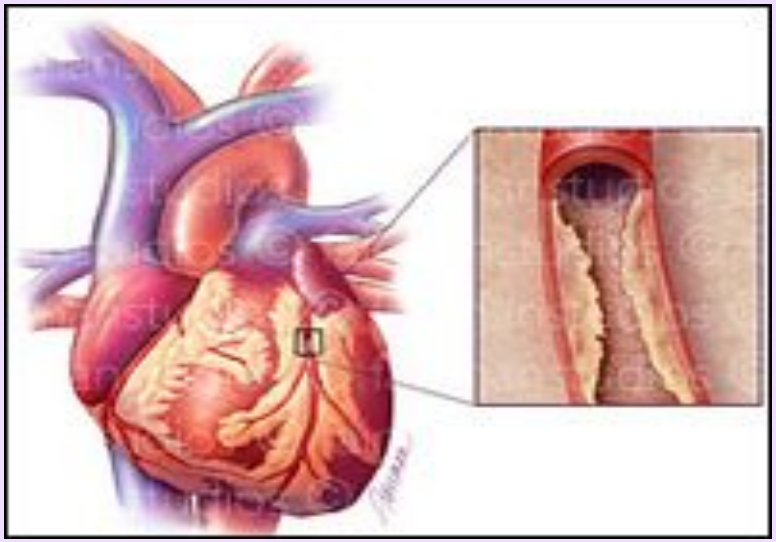
Механизм развития атеросклероза



Аутоиммунная теория атеросклероза

- Модификация ЛПНП перекисно-модифицированная или глюкозилированные ЛП.
- На ЛПНП вырабатываются антитела, развивается иммунный ответ:
- макрофаги захватывают комплекс ЛПНП/антитело,
- при взаимодействии иммунных комплексов с макрофагом происходит переход его в пенистую клетку. Она разрушается и холестерин изливается в оболочку артерий.
- Миоциты и гистиоциты – источники пенистых клеток.
- Пенистая клетка – родоначальница атеросклеротического процесса.
- Липопротеиновые бляшки разрушаются, атеромы выступают в просвет сосудов.

Биохимические показатели атеросклероза



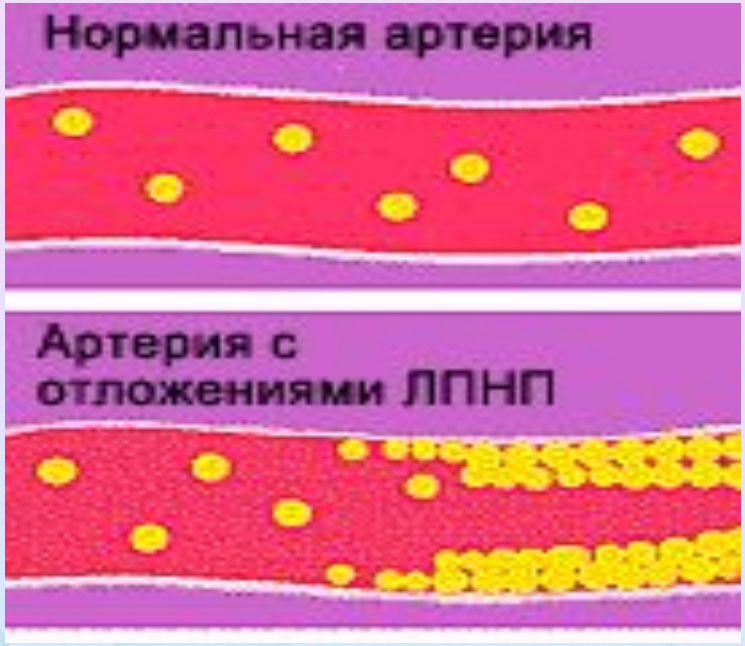
- гиперхолестеринемия,
- гиперлипидемия,
- увеличение ЛПНП,
- снижение холестерина в ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л,
- уменьшение ЛПВП,
- повышен индекс атерогенности (более 4),
- отношение:

холестерин/фосфолипиды > 1,5 (в норме =1),

- отношение:

ХС (ЛПВП)/ ХС (ЛПНП) = 2,0-2,5 – риск заболевания умеренный, если >2,5 – риск высокий.

- Атерогенной функцией обладает апопротеин В, который содержится в ЛПНП.
- Антиатеросклеротическое действие оказывает апопротеин А1, который входит в состав ЛПВП.



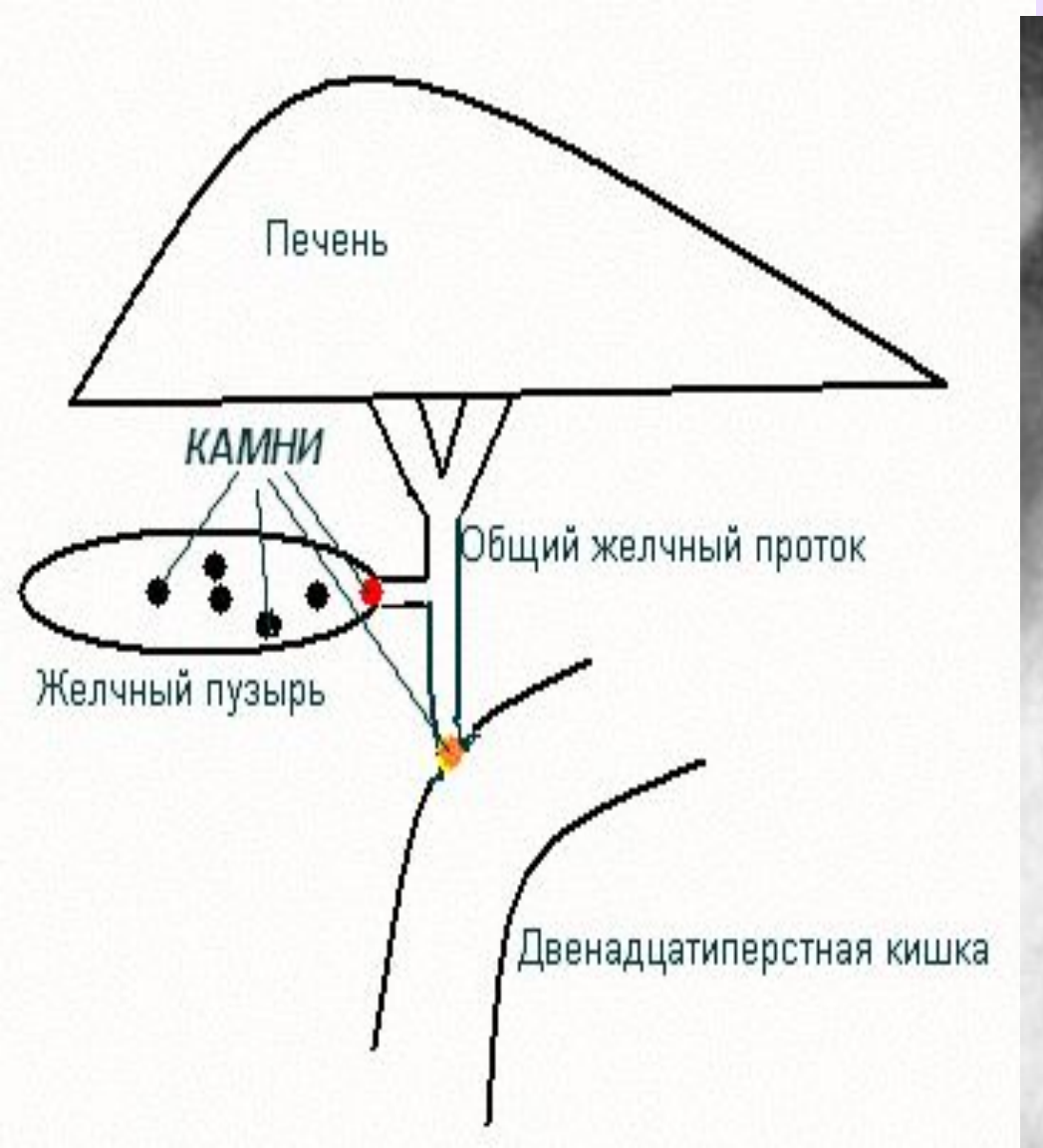
Биохимической основой атеросклероза является эндогенный блок активного транспорта в клетки полиеновых жирных кислот.

- В кровотоке полиеновые кислоты транспортируются в двух формах: фосфолипидах, эфирах холестерина.
- ЛПВП транспортируют к клеткам полиеновые кислоты , а ЛПНП – насыщенные кислоты.
- Функциональное значение холестерина в транспорте полиеновых жирных кислот состоит в том, что только в форме неполярных эфиров холестерина клетки печени поглощают полиеновые кислоты через апоВ-100-рецепторы.
- Выраженность гиперхолестеринемии отражает степень дефицита в клетках полиеновых жирных кислот.

Холелитиаз

- Снижение синтеза желчных кислот или увеличение образования холестерина приводит к избытку холестерина в мицеллах желчи и образованию холестериновых камней в желчном пузыре и протоках.

Холелитиаз


Печень
КАМНИ
Общий желчный проток
Желчный пузырь
Двенадцатиперстная кишка

Холестерин в желчи может существовать в трёх фазах

- смешанные мицеллы (холестерин, желчные кислоты, фосфатидилхолин),
- жидкокристаллический холестерин в водном окружении желчи,
- твёрдокристаллический холестерин (осадок).

Лечение

- хирургическим путём,
- введение хенодезоксихолевой кислоты

-растворимость холестерина зависит от этой кислоты,

-она является ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы.