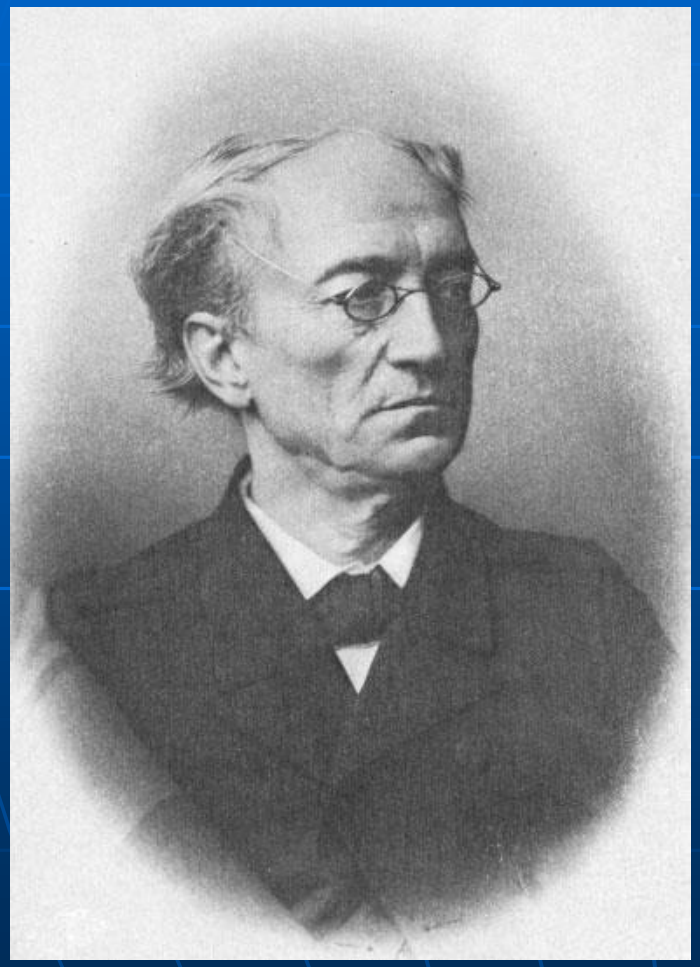
Предикторы ССЗ

О.В.Островский

Можно ли предсказывать будущее?



Нам не дано предугадать,
Как наше слово отзовется…

Ф.И. Тютчев

Предикторы

- **Предиктор – «предсказатель»,**
  - **от английского *to predict* - предсказывать.**

Соединение, повышение концентрации которого связано с повышением риска возникновения определенной патологии или группы взаимосвязанных патологий.

Уровень концентрации предиктора соответствует количественному показателю риска возникновения патологии и ее тяжести.

Относительный риск

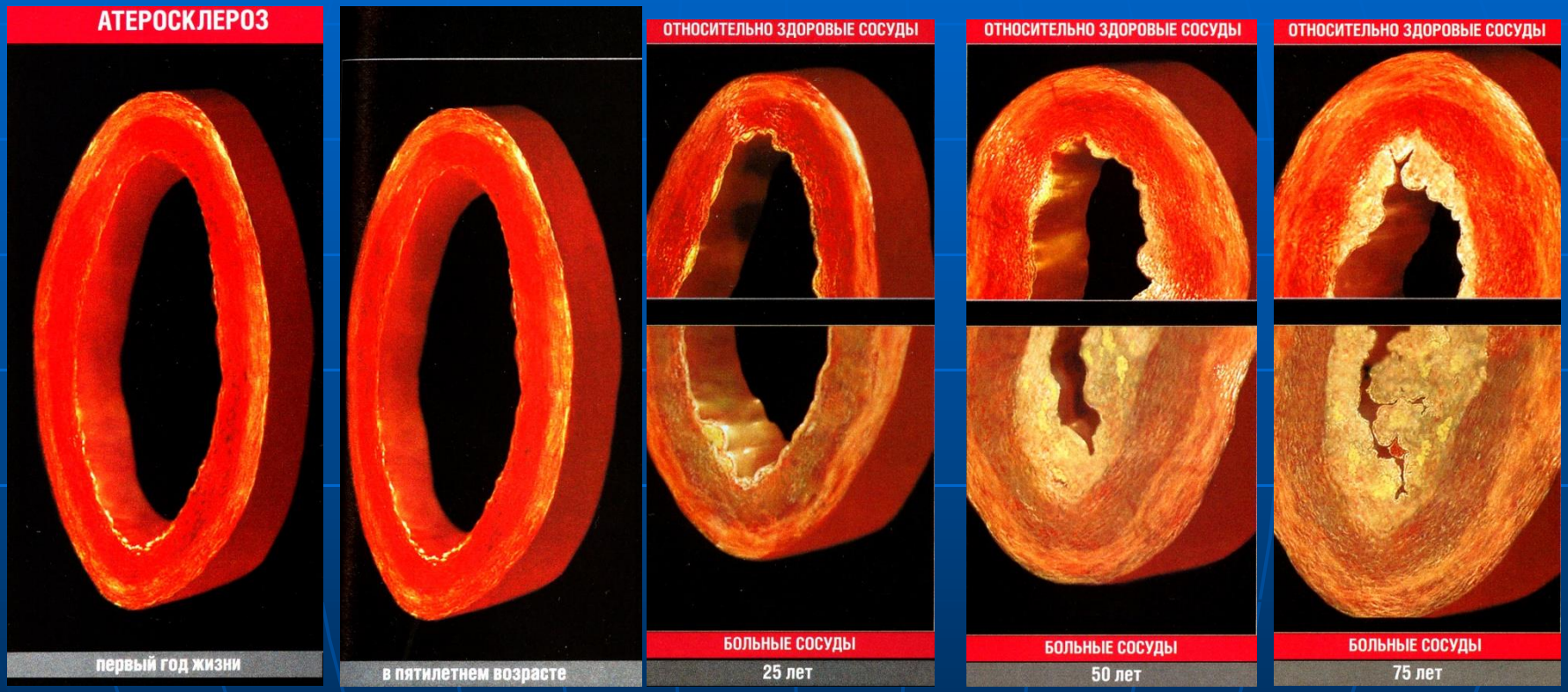
Отношение частоты изучаемого исхода среди лиц, с повышенной концентрацией данного соединения (предиктора) к частоте данного исхода у лиц с нормальными уровнями данного соединения.

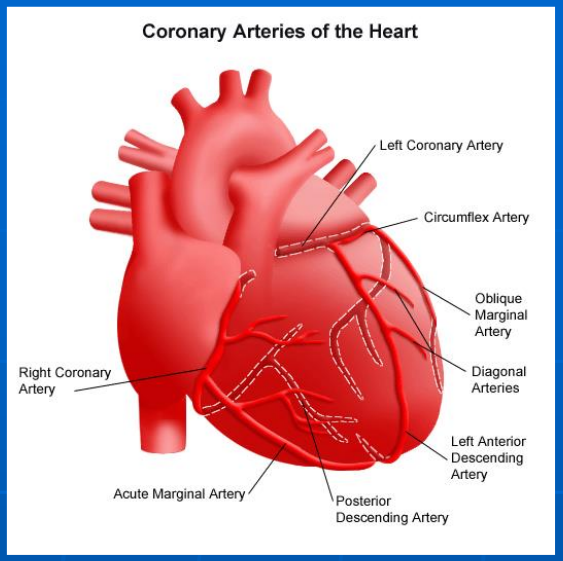
Относительный риск показывает силу связи между концентрацией предиктора и вероятностью возникновения и развития заболевания.

Задача современной КЛД

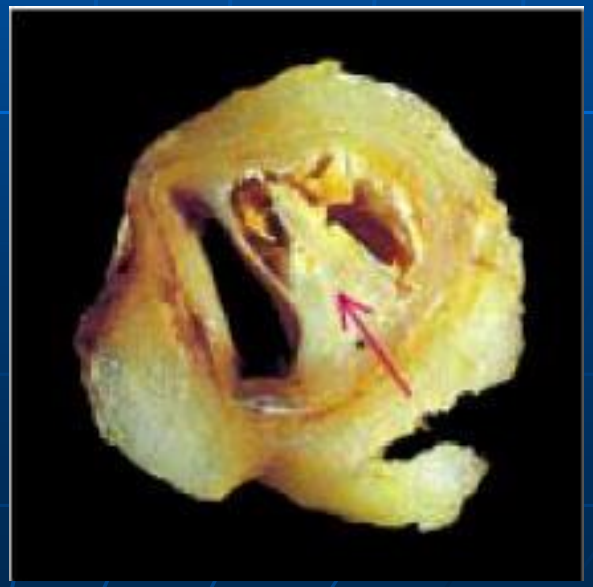
Переход от постановки диагноза,
«когда заболевание уже….»,
к оценкам рисков
возникновения потенциально фатальных патологий,
пока они *еще* в субклинической стадии

Как оценить риск атеросклероза?



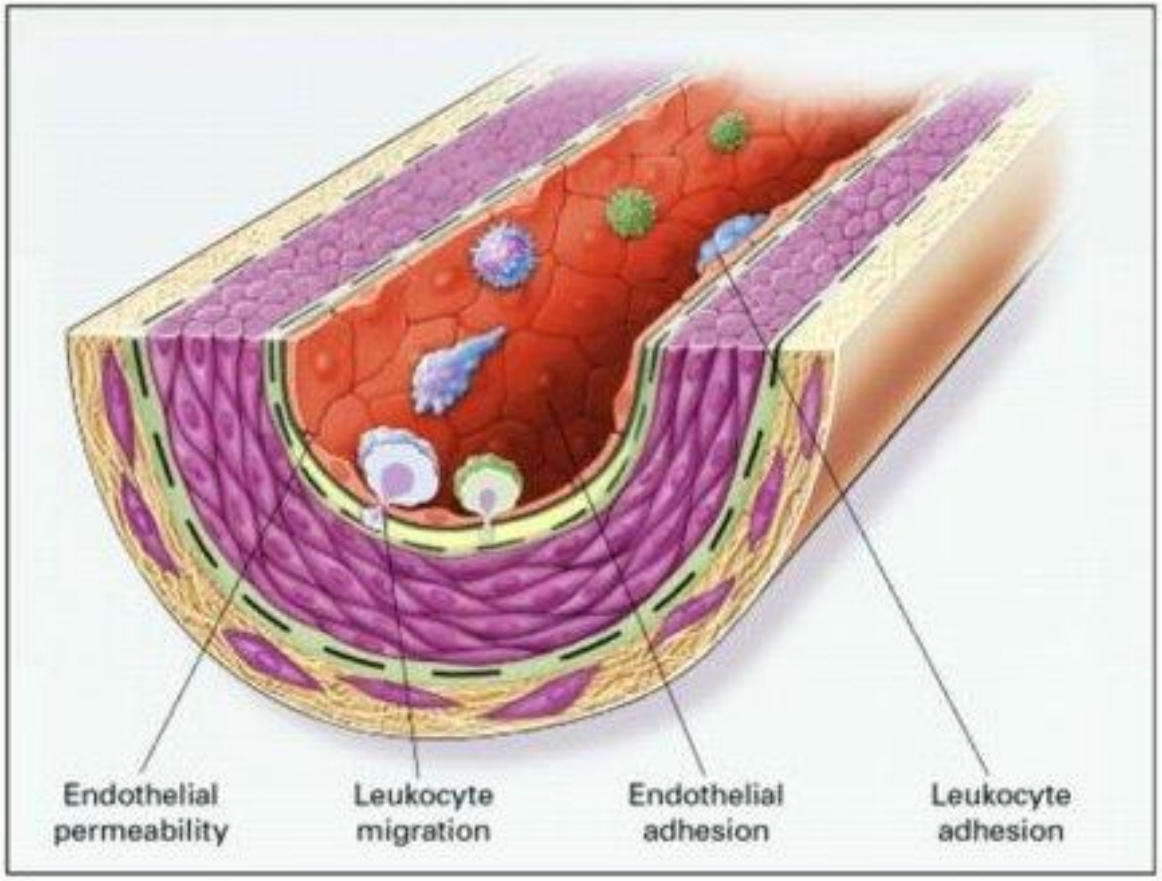


Атеросклероз



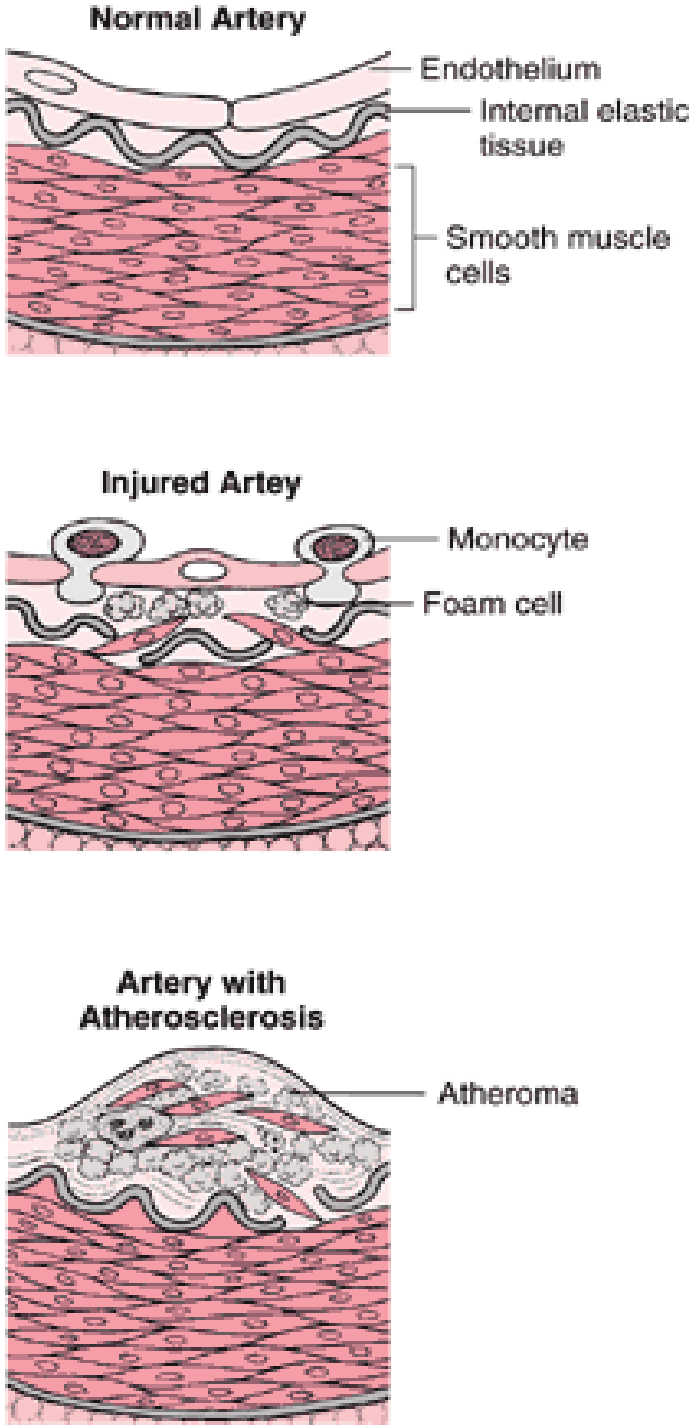
Atherosclerosis – an inflammatory disease

ROSS *NEJM* 340: 115 - 126, 1999



Причины механических повреждений эндотелия:

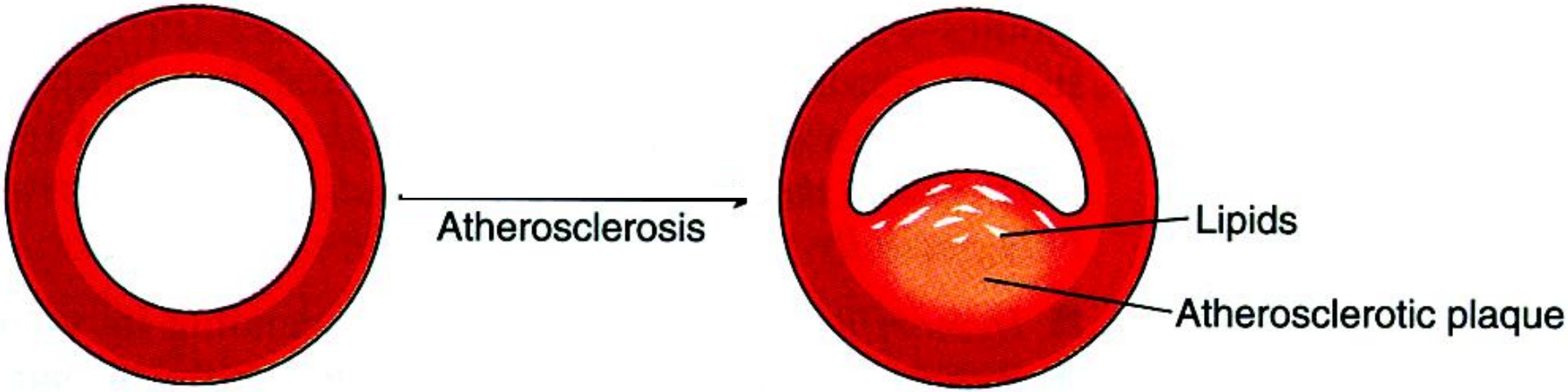
- Артериальная гипертензия
- Турбулентный кровоток в местах разветвления артерий
- Взаимодействие эндотелия с пульсовой волной

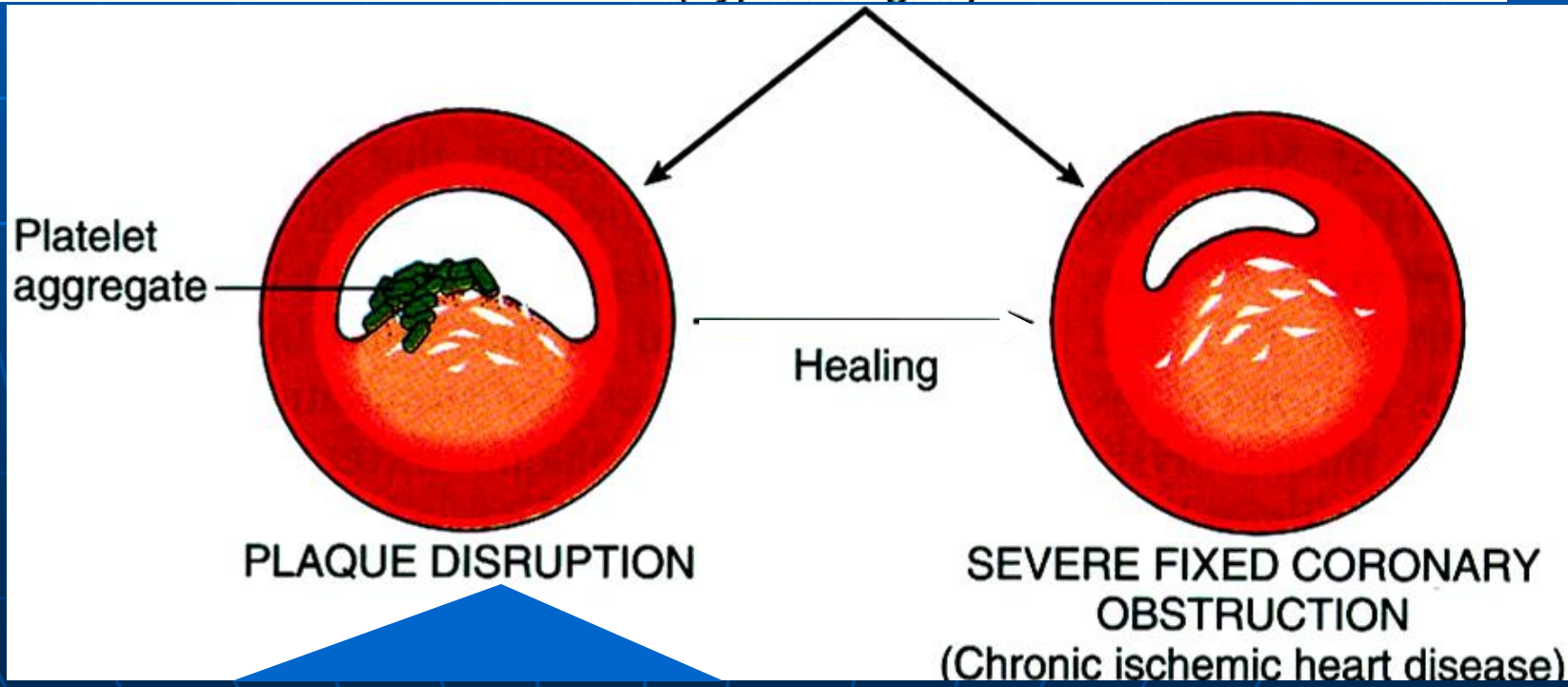


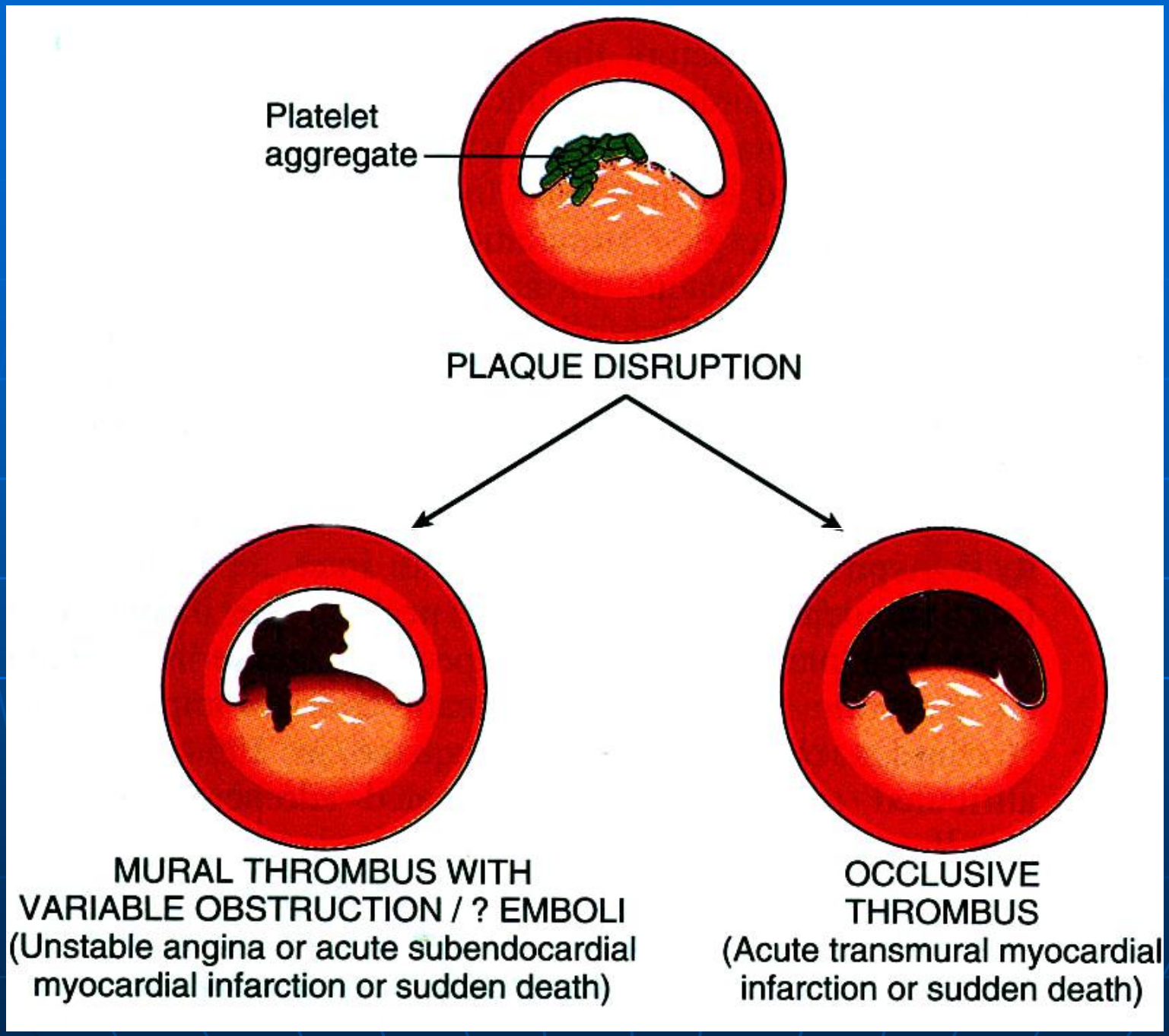
Механизм формирования атеросклеротической бляшки

Причины повреждения эндотелия в результате изменений в составе крови:

- Гиперлипидемия
- Окисленые ЛПНП
- Взаимодействие с иммунными комплексами
- Эндотоксины
- Симпатическая активность
- Окись углерода(курение)


Atherosclerosis
Lipids
Atherosclerotic plaque
NORMAL
FIXED CORONARY OBSTRUCTION
(Typical angina)


Platelet
aggregate
Healing
PLAQUE DISRUPTION
SEVERE FIXED CORONARY
OBSTRUCTION
(Chronic ischemic heart disease)


Platelet aggregate
PLAQUE DISRUPTION
MURAL THROMBUS WITH VARIABLE OBSTRUCTION / ? EMBOLI
(Unstable angina or acute subendocardial myocardial infarction or sudden death)
OCCLUSIVE THROMBUS
(Acute transmural myocardial infarction or sudden death)

Вероятность заболевания коронарной болезнью сердца в большой степени определяется наличием определенных факторов риска.

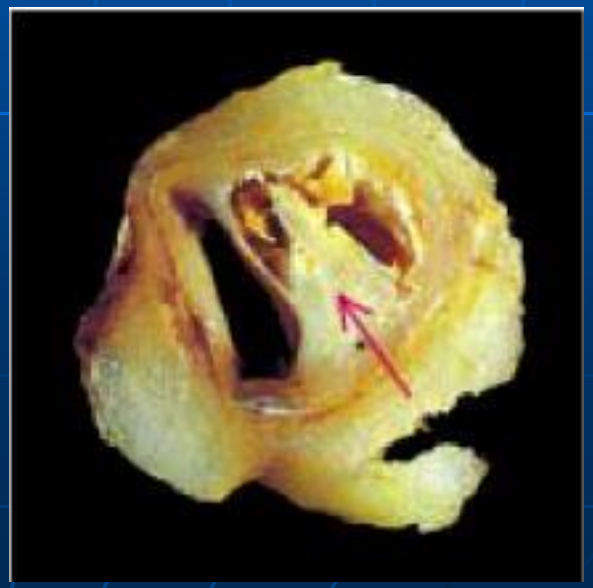
Факторы риска - это важнейшие факторы внутренней и внешней среды, которые статистически значимо связны с появлением ИБС.

К важнейшим факторам риска заболевания атеросклерозом и ИБС относятся:

- артериальная гипертензия
- гиперлипидемия
- возраст
- семейная предрасположенность
- курение
- диабет
- гиподинамия
- ожирение
- мужской пол

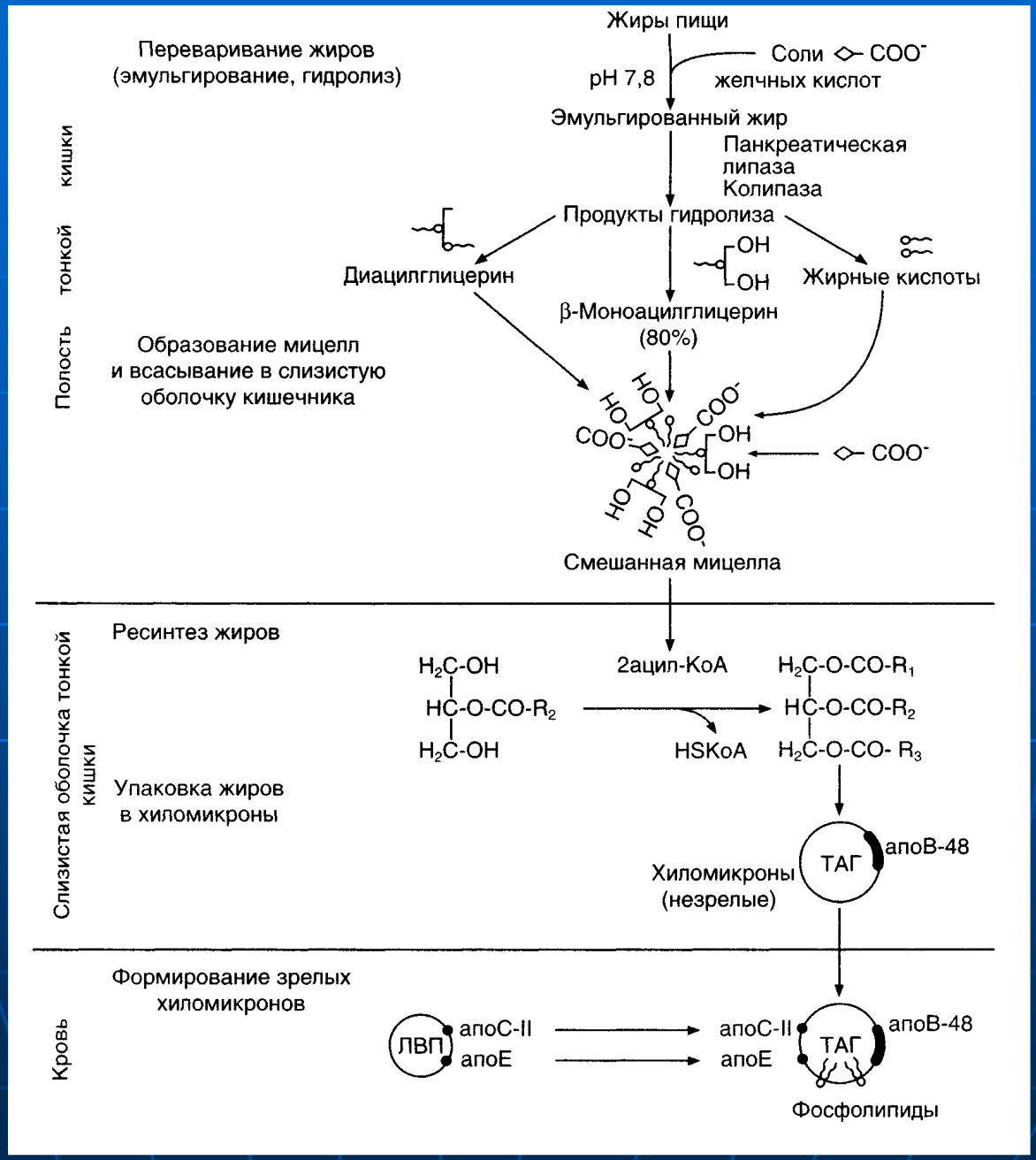
Прогресирование сердечно-сосудистых болезней

Транспорт липидов.



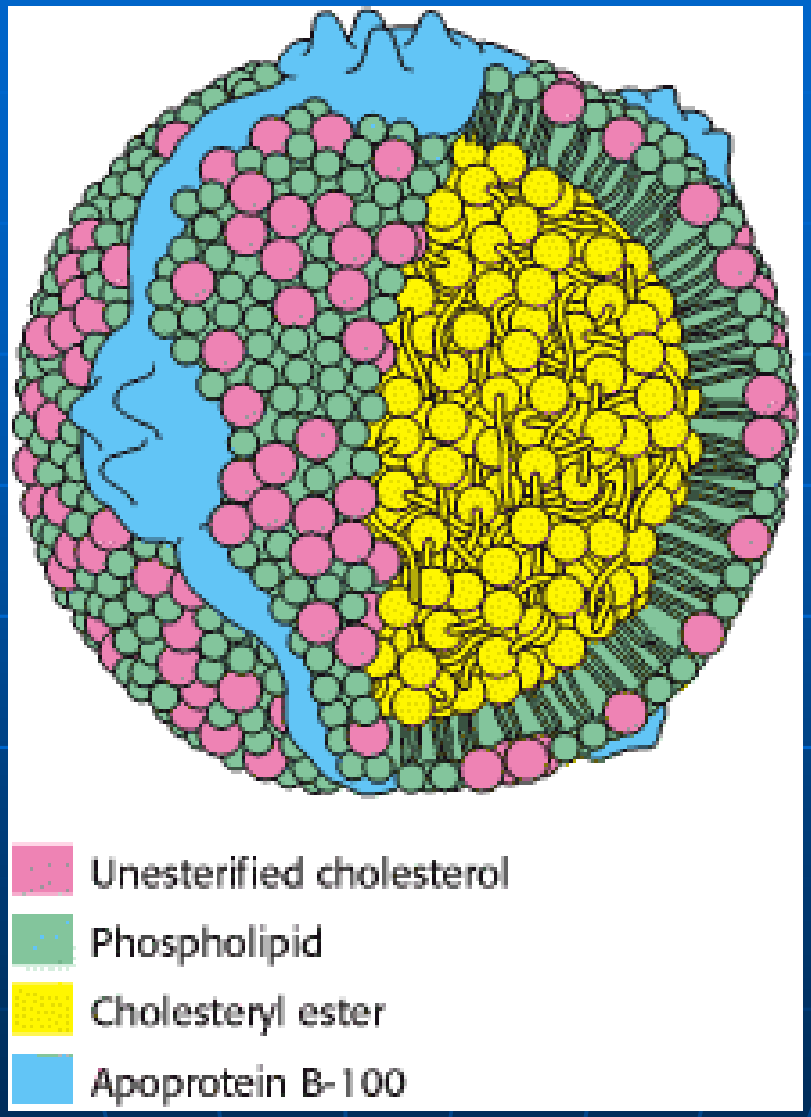
Липиды поступают в организм с пищей, гидролизуются в кишечнике и метаболизируют, в основном, в печени. Из многих форм липидов, циркулирующих в крови, особое значение имеют:

- ТРИГЛИЦЕРИДЫ (ТГ), ФОСФОЛИПИДЫ (ФЛ) и ХОЛЕСТЕРИН (ХЛ)
- ТРИГЛИЦЕРИДЫ - важный источник энергии для клеточного метаболизма.
- ФОСФОЛИПИДЫ - являются эмульгаторами жиров и входят в качестве основного компонента в состав всех клеточных мембран.
- ХОЛЕСТЕРИН - входит в состав всех клеточных мембран, необходим для их стабилизации; является предшественником стероидных гормонов и желчных кислот.

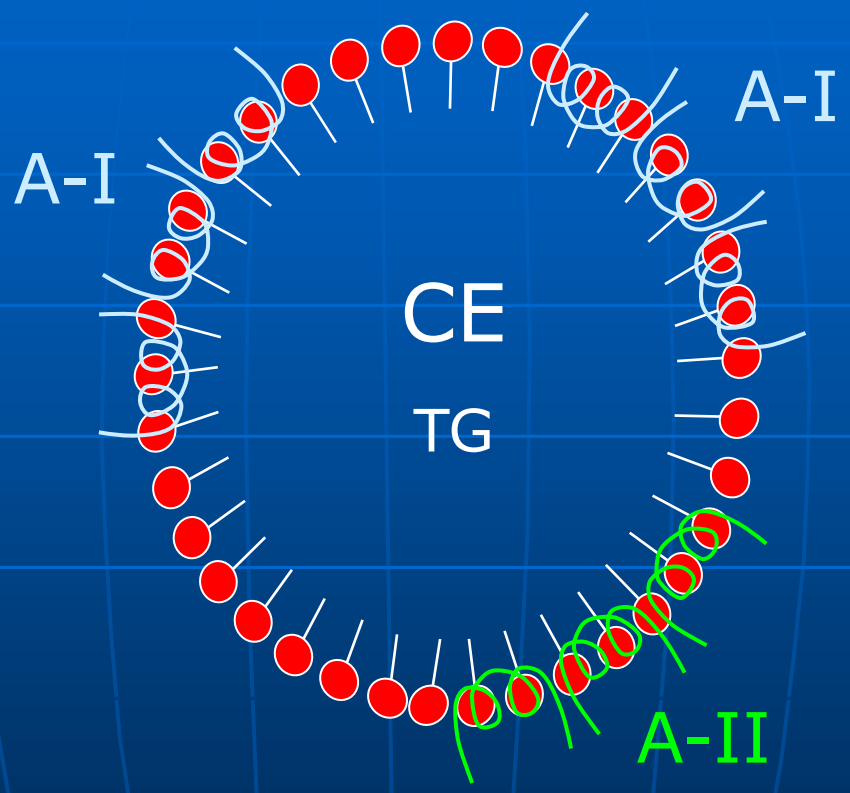

Жиры пищи
Переваривание жиров
(эмульгирование, гидролиз)
pH 7,8
Соли
желчных кислот
Эмульгированный жир
Панкреатическая
липаза
Колипаза
Продукты гидролиза
Диацилглицерин
Жирные кислоты
β-Моноацилглицерин
(80%)
Образование мицелл
и всасывание в слизистую
оболочку кишечника
Смешанная мицелла
Полость тонкой кишки
Ресинтез жиров
2ацил-КоА
HSKoA
Упаковка жиров
в хиломикроны
Хиломикроны
(незрелые)
ТАГ
апоВ-48
Слизистая оболочка тонкой кишки
Формирование зрелых
хиломикронов
ЛВП
апоС-II
апоЕ
Фосфолипиды
Кровь

По размерам и относительному содержанию холестерина, триглицеридов и фосфолипидов липопротеидные частицы делятся на 4 главных класса, роль которых в развитии атеросклеротического поражения сосудов различна.

- хиломикроны (ХМ)
- липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)
- липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)


Unesterified cholesterol
Phospholipid
Cholesteryl ester
Apoprotein B-100

Structure of HDL Particle



A-I, A-II = apolipoprotein A-I, A-II;
CE = cholesteryl ester; TG = triglycerides

Липопротеины

	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	ЛВП
Плотность, г/мл	0,92-0,98	0,96-1,00		1,00-1 ,06	1,06-1,21
Диаметр частиц, нм	Более 120	30-100		21-30	7-15
Состав, %:					
белки	2	10	11	22	50
ФЛ	3	18	23	21	27
ХС	2	7	8	8	4
эхе	3	10	30	42	16
ТАГ	85	55	26	7	3
Основные аполипопротеины	B-48 C-II E	B- 100 C-II E	B- 100 E	B-100	A C-II E

Апопротеины

Аполипопротеин	Функция
A-I	Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы Структурная (в ЛПВП)
A-II	Активатор липазы печени Структурная (в ЛПВП)
B-100	Структурная (в лпнп и лпонп) связывание с рецепторами
B-48	Структурная (в хиломикронах)
C-I	Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы(?)
C-II	Активатор липопротеинлипазы
C-III	Ингибитор клиренса хиломикро-нов и остаточных частиц
E	Связывание с рецепторами

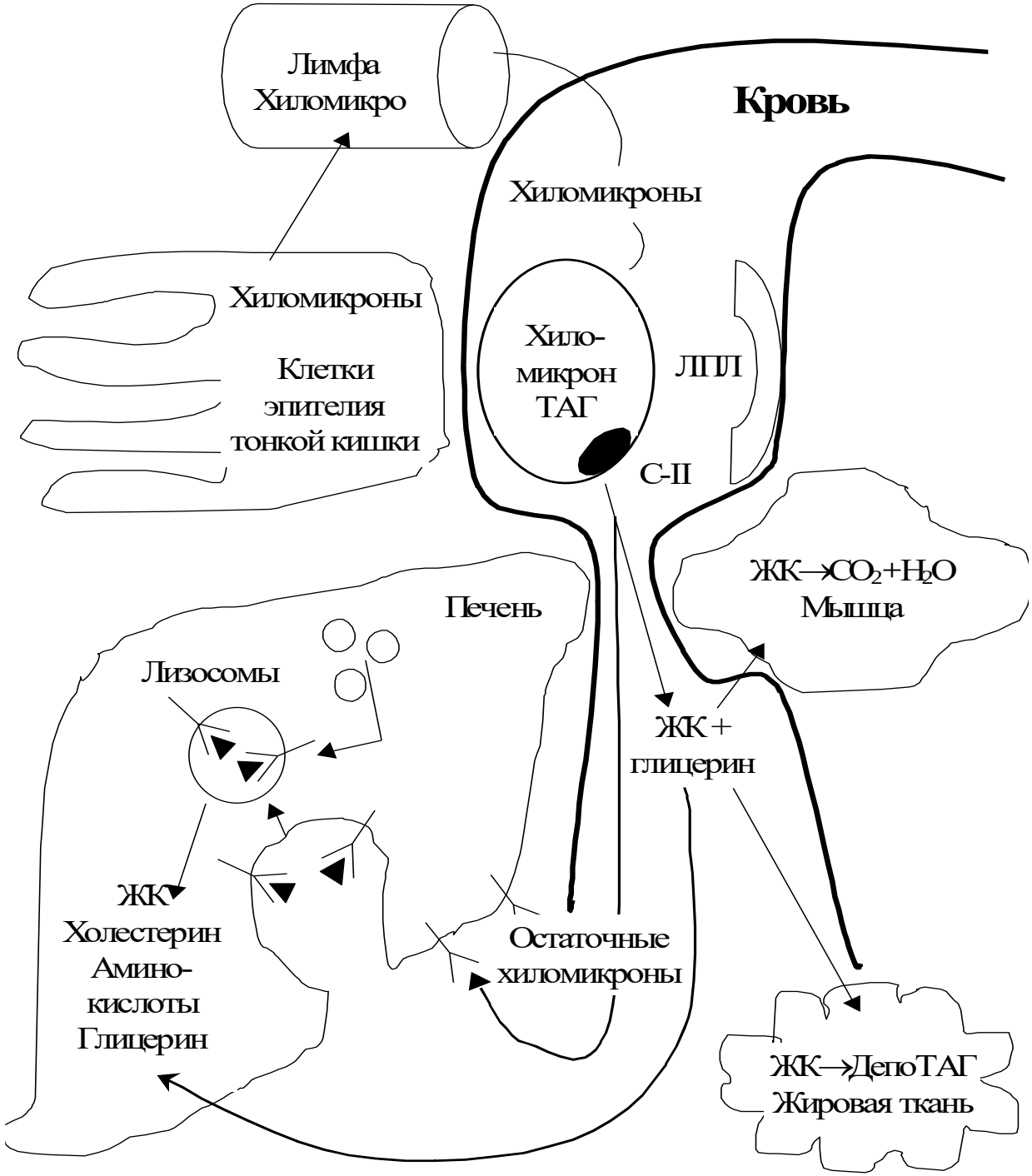
Липопротеины

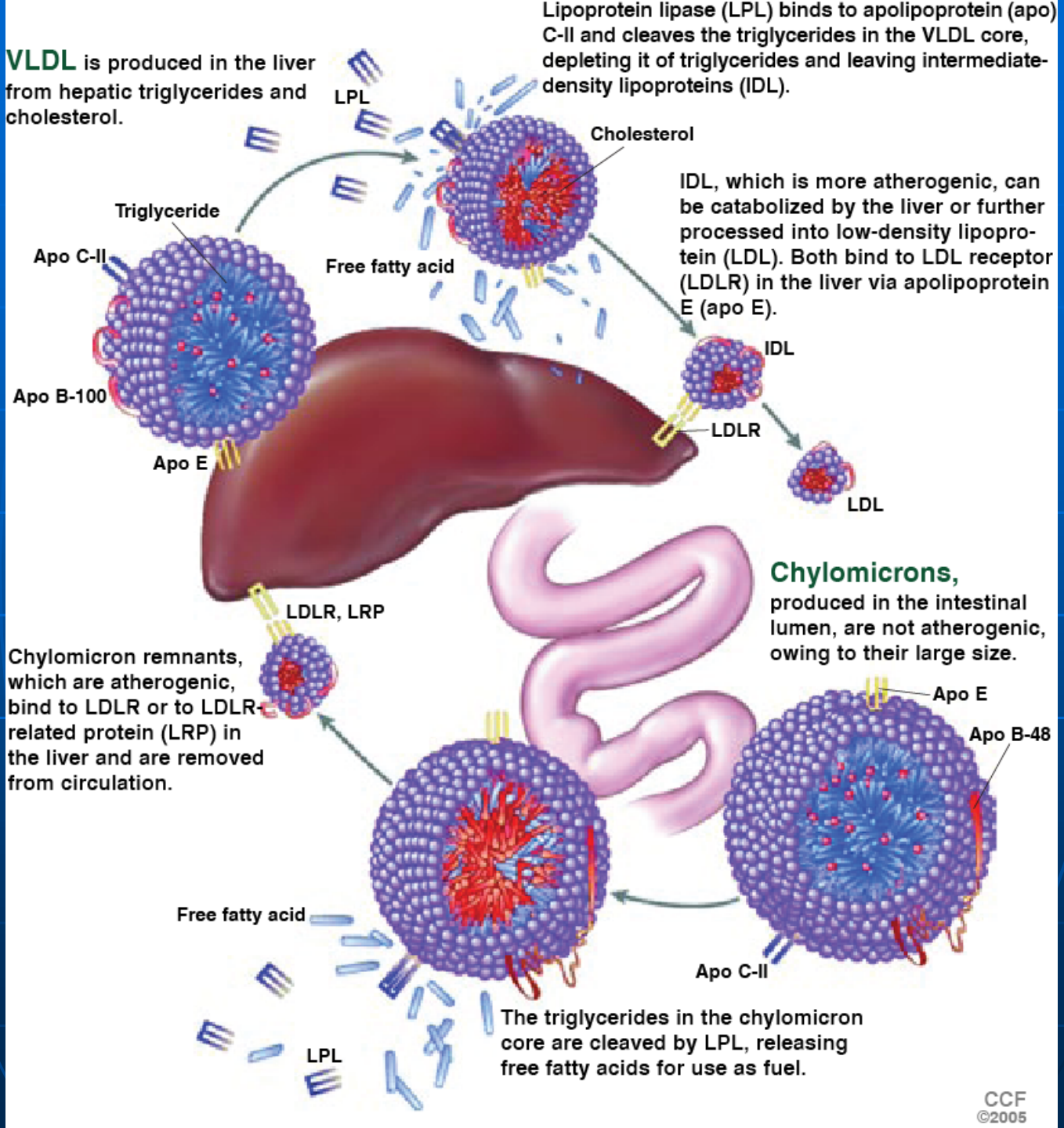
	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	ЛВП
Функция	Транспорт липидов из клеток кишечника	Транспорт липидов, синтезируемых в печени	Промежуточная форма превращения ЛОНП в ЛНП	Транспорт холестерина в ткани	Транспорт холестерина из тканей в печень Удаление избытка холестерина из клеток. Донор апопротеинов
Место образования	Эпителий тонкой кишки	Клетки печени	Кровь	Плазма крови(из ЛОНП)	В клетках печени - ЛВП- предшественники

Основные ферменты, расщепляющие и модифицирующие липиды липопротеидов:

- внепеченочная липаза (липопротеинлипаза - ЛПЛ) - содержится на поверхности эндотелия капилляров и склетных мышц. Регулируется инсулином. Расщепляет триглицериды.
- печеночная липаза(ПЛ)- находится на поверхности эндотелиальных клеток печени. Расщепляет триглицериды.
- лецитин-холестерин-ацилтрансфераза - синтезируется в печени, но функционирует в плазме. Катализирует реакцию образования эфиров холестерина.

- Липопротеиды осуществляют транспорт холестерина в клетки, связываясь со специфическими рецепторами, которые способны узнавать ЛПНП, ЛПВП и ремнанты(остатки) хиломикрон по апобелкам А,В,Е.


Лимфа
Хиломикро
Кровь
Хиломикроны
Хиломикроны
Клетки
эпителия
тонкой кишки
Хило-
микрон
ТАГ
ЛПЛ
С-II
ЖК→CO_2+H_2O
Мышца
Печень
Лизосомы
ЖК +
глицерин
ЖК
Холестерин
Амино-
кислоты
Глицерин
Остаточные
хиломикроны
ЖК→ДепоТАГ
Жировая ткань


Lipoprotein lipase (LPL) binds to apolipoprotein (apo) C-II and cleaves the triglycerides in the VLDL core, depleting it of triglycerides and leaving intermediate-density lipoproteins (IDL).
VLDL is produced in the liver from hepatic triglycerides and cholesterol.
LPL
Cholesterol
IDL, which is more atherogenic, can be catabolized by the liver or further processed into low-density lipoprotein (LDL). Both bind to LDL receptor (LDLR) in the liver via apolipoprotein E (apo E).
Triglyceride
Apo C-II
Free fatty acid
IDL
Apo B-100
LDLR
Apo E
LDL
Chylomicrons, produced in the intestinal lumen, are not atherogenic, owing to their large size.
LDLR, LRP
Chylomicron remnants, which are atherogenic, bind to LDLR or to LDLR-related protein (LRP) in the liver and are removed from circulation.
Apo E
Apo B-48
Free fatty acid
Apo C-II
The triglycerides in the chylomicron core are cleaved by LPL, releasing free fatty acids for use as fuel.
LPL
CCF
©2005

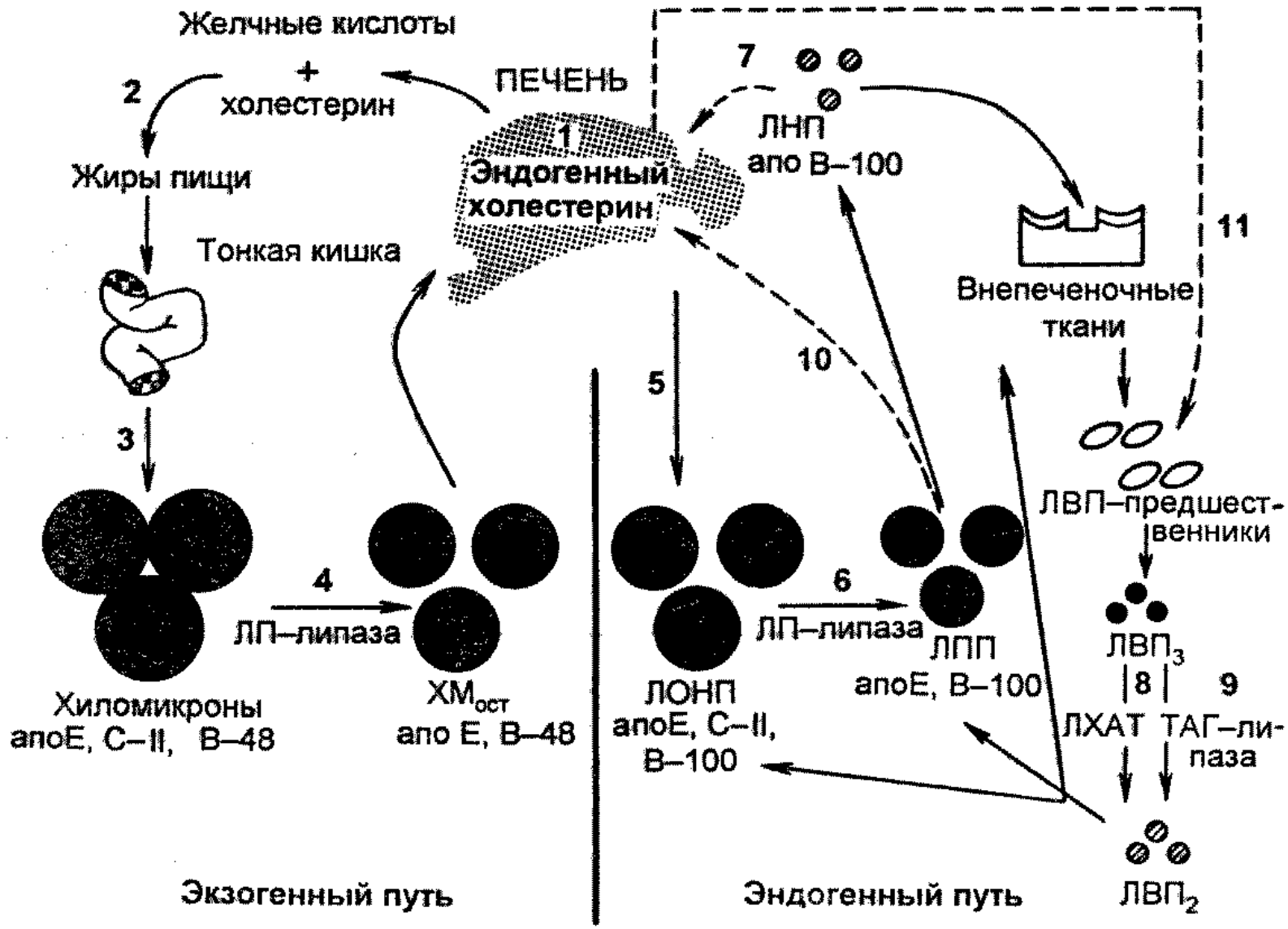
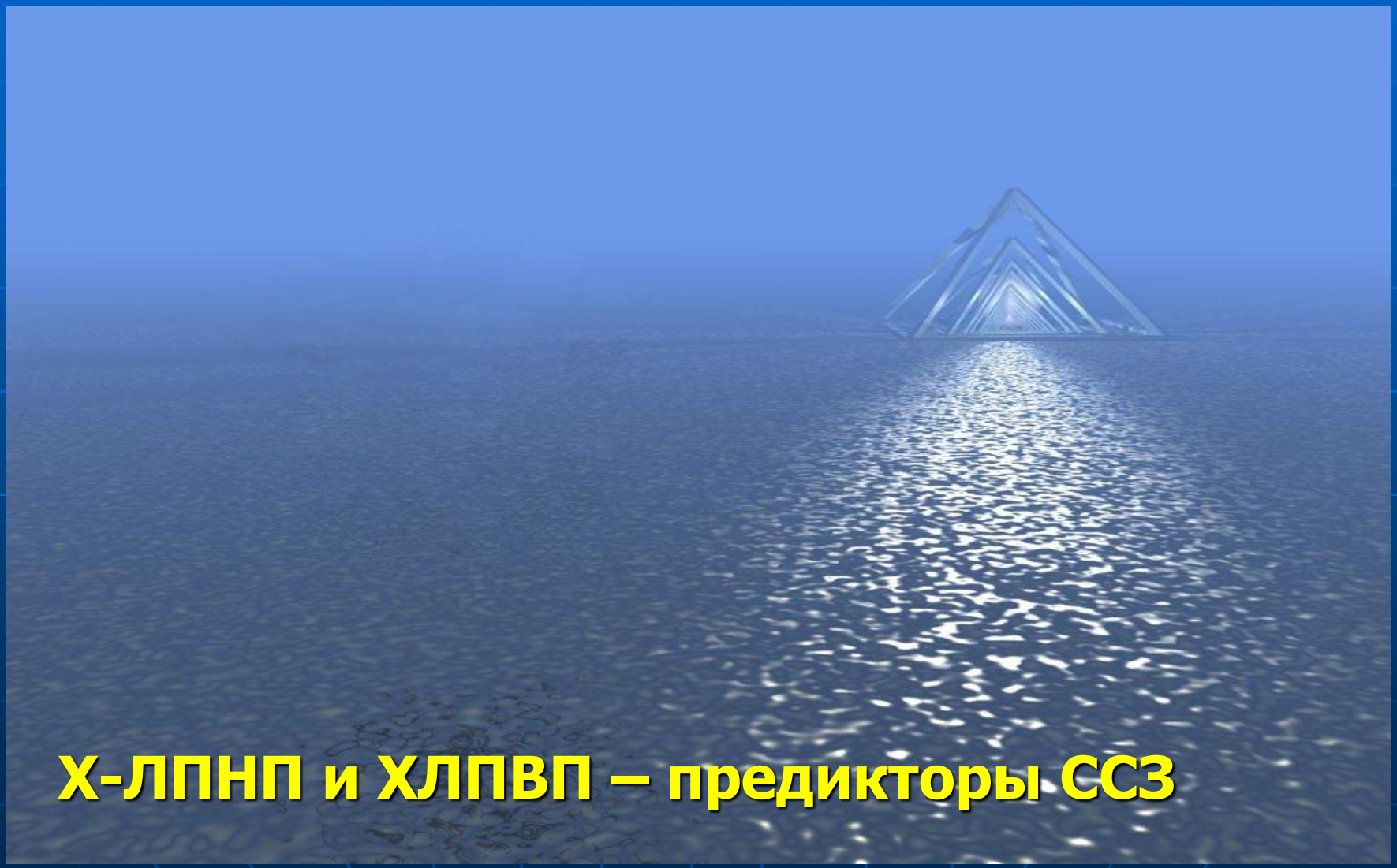


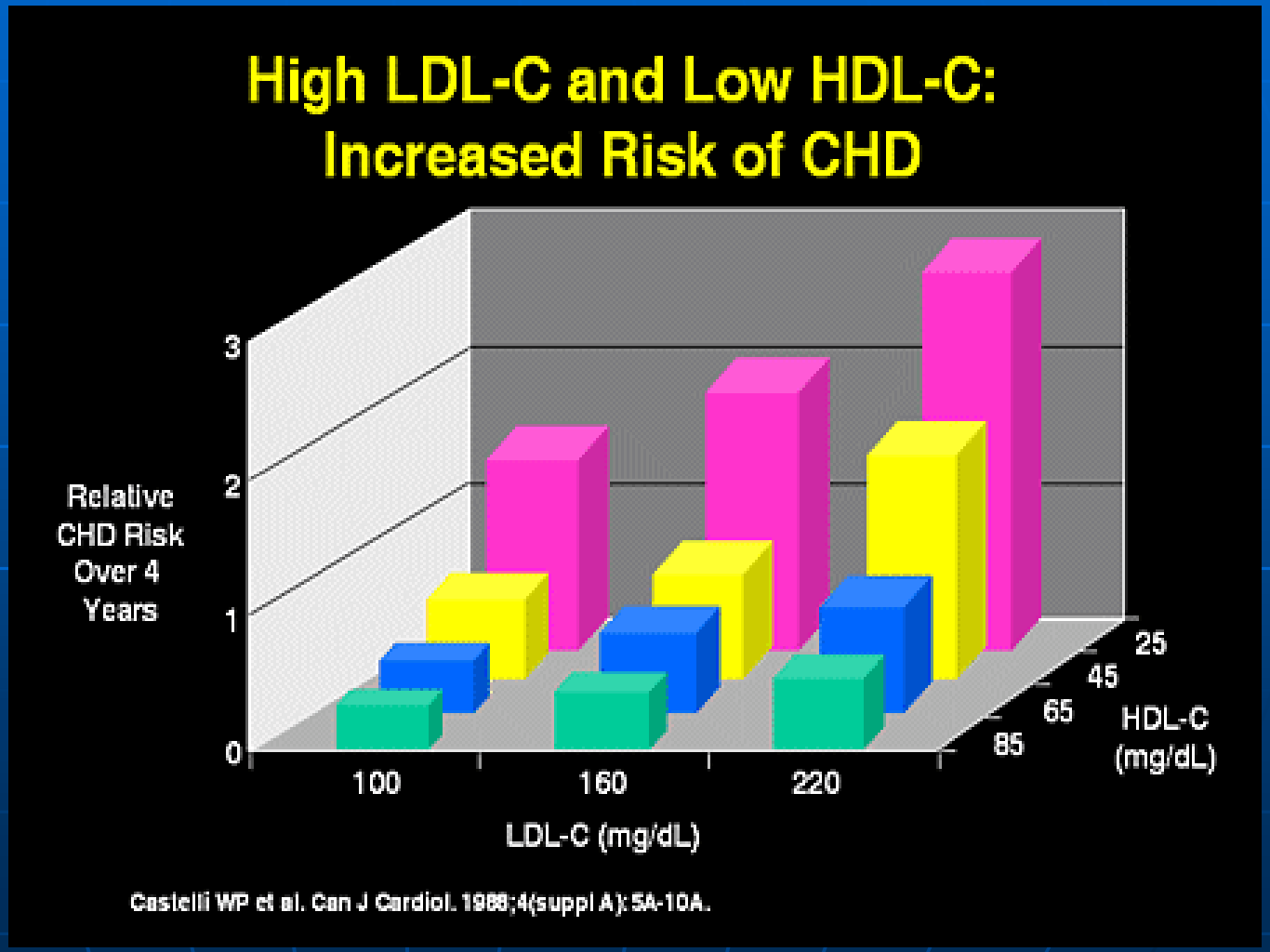
Рис. 6.5. Функции липопротеинов в транспорте липидов.



Х-ЛПНП и ХЛПВП – предикторы ССЗ

Когда много «плохого» и мало «хорошего»

Высокие уровни Х-ЛПНП и низкие уровни Х-ЛПВП предикторы возникновения и развития атеросклероза



- Риск ИБС почти вдвое выше у лиц с уровнем холестерина 250 мг/дл (6.5 ммоль/л), по сравнению с теми, у кого уровень холестерина 200 мг/дл (5.2 ммоль/л) и менее.
- Вместе с тем, только у 25% всех умерших от инфаркта миокарда уровень холестерина был более 300мг/дл.
- Установлено, что снижение холестерина сыворотки на 1% может приводить к снижению риска возникновения ИБС на 2%.

- С помощью гипохолестеринемической диеты можно снизить уровень холестерина крови на 10-15%.
- Гиполипидемические препараты приводят к дополнительному снижению содержания общего холестерина на 10-27%, холестерина ЛПНП на 8-32%, триглицеридов на 11-25%, повышению содержания холестерина ЛПВП на 3-9%.
- Эти эффекты можно достоверно обнаружить только при условии, что используемые методы определения липидов в данной лаборатории дают результаты, отклоняющиеся от истинных значений не более, чем на 3-5%.

Так как лабораторное исследование липидов крови имеет важное значение для диагноза дислипопротеидемий и оценки эффективности гиполипидемической терапии, врачу необходимо хорошо ориентироваться в следующих главных проблемах биохимического тестирования:

- биологическая вариабельность индивидуальных результатов
- правила подготовки пациентов для биохимического исследования липидов
- выбор оптимального набора биохимических тестов

Индивидуальный коэффициент вариации:

- для общего холестерина - около 7%
- для ЛПНП холестерина - около 12%
- для ЛПВП холестерина - около 15%
- для триглицеридов - до 25% */

---

*/ содержание триглицеридов в плазме подверженно существенным колебаниям в зависимости от состава пищи и приема алкоголя.

Классификация гиперхолестеринемий, отражающая связь уровня холестерина (ХС) и риск ИБС

- желаемый уровень ХС в крови — < 5,2 ммоль/л (<200 мг/дл),
- пограничнo высокий — 5,2-6,2 ммоль/л (200-239 мг/дл)
- высокий — > 6,2 ммоль/л или > 6,5 ммоль/л) для мужчин и женщин старше 20 лет.

На основании названных критериев предложено выделять

- умеренную гиперхолестеринемию (ГХС, 6,2-7,5 или 6,5-7,8 ммоль/л)
- тяжелую ГХС (> 7,5 или > 7,8 ммоль/л).

Соотвественно изменены критерии и для ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), тогда как уровень «нормы» для триглицеридов (< 2,3 ммоль/л) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) оставлен прежним (0,92- 1,95 ммоль/л)

В 2001 году опубликован новый, третий доклад экспертов NCEP, посвященный выявлению, оценке и терапии высокого уровня холестерина у взрослых (Adult Treatment Panel III, ATP III)

АТР III. Классификация уровней ХС и ТГ сыворотки крови, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, (мг/дл)

ХС ЛПНП	
<100 (2,6)	Оптимальный
100-129 (2,6-3,3)	Выше оптимального
130-159 (3,4-4,1)	Погранично высокий
160-189 (4,1-4,9)	Высокий
>190 (4,9)	Очень высокий
Общий холестерин	
<200 (5,2)	Желательный
200-239 (5,2-6,2)	Погранично высокий
>240 (6,2)	Высокий

АТР III. Классификация уровней ХС и ТГ сыворотки крови, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, (мг/дл)

ХС ЛПВП	
<40 (1,04)	низкий
>60 (1,55)	высокий
ТГ	
<150 (1,68)	нормальный
150-199 (1,68-2,23)	Погранично высокий
200-499 (2,24-5,60)	Высокий
>500 (5,60)	Очень высокий

Скрининг

- **Сокращенное исследование липидного профиля** включает определение общего холестерина и холестерина ЛПВП; оно служит для раннего выявления гиперлипопротеидемии и проводится каждые 5 лет всем лицам старше 20 лет, особенно тем, чьи родственники страдают гиперлипопротеидемией или ИБС. Исследование можно проводить не натощак. Одновременно определяют наличие факторов риска ИБС

- **Полное исследование липидного профиля** проводят всем больным ИБС, а также в случае, если при сокращенном исследовании выявлено повышение уровня общего холестерина или снижение уровня холестерина ЛПВП.

Полное исследование липидного профиля

- проводят натощак.
- Определяют общий холестерин, холестерин ЛПВП и триглицериды;
- холестерин ЛПНП вычисляют по формуле:
- Холестерин ЛПНП = общий холестерин – холестерин ЛПВП – триглицериды/5.
- Формулу можно использовать при уровне триглицеридов не выше 400 мг%, в противном случае необходимо прямое определение.
- Исследование проводят 2—3 раза с интервалом 1—8 нед на фоне привычного для больного питания.

- Липидный профиль меняется при:
  - похудании,
  - беременности,
  - тяжелых заболеваниях
  - больших операциях
- в подобных случаях исследование откладывают по крайней мере на 6 нед.
- При инфаркте миокарда определение можно провести в первые 24 ч, когда уровень липопротеидов не успевает сильно измениться (в дальнейшем уровень общего холестерина и холестерина ЛПВП снижается).

Обследование в отсутствие ИБС

A. **Сокращенное исследование липидного профиля**
   1. **Холестерин ЛПВП ниже 40 мг%** (1 ммоль/л)— один из главных факторов риска ИБС. Показано полное исследование липидного профиля.
   2. **Холестерин ЛПВП выше 40 мг%**
      a. **Общий холестерин желательный ниже 200 мг% (5,2).** Дают рекомендации по предупреждению атеросклероза (диета, физическая активность, устранение факторов риска); исследование повторяют через 5 лет.
      b. **Общий холестерин пограничнo высокий 200—239 мг% (5,2-6,2).** Если факторов риска ИБС менее двух, дают рекомендации по предупреждению атеросклероза. При двух и более факторах риска проводят полное исследование липидного профиля. Исследование повторяют через 1 год.
      c. **Общий холестерин высокий 240 мг% (6,2) и более.** Проводят полное исследование липидного профиля.

В. Полное исследование липидного профиля

1. **Холестерин ЛПНП оптимальный и выше оптимального ниже 130 мг% (3,3).** Дают рекомендации по предупреждению атеросклероза. Через 5 лет проводят сокращенное исследование.
2. **Холестерин ЛПНП пограничо высокий 130—159 мг% (3,4-4,1).** Если факторов риска ИБС менее двух, дают рекомендации по предупреждению атеросклероза. Настоятельно рекомендуют придерживаться диеты. В дальнейшем сокращенное исследование липидного профиля и подсчет факторов риска ИБС проводят ежегодно. При двух и более факторах риска тактика как в п.3.
3. **Холестерин ЛПНП высокий 160 мг% (4,1) и более.** Проводят клиническое (анамнез, физикальное исследование) и лабораторное обследование для выявления причины гиперлипопротеидемии. Назначают диету или медикаментозное лечение

Обследование при ИБС

- По результатам двукратного (с интервалом 1—8 нед) полного исследования липидного профиля рассчитывают средний уровень холестерина ЛПНП (если результаты различаются более чем на 30 мг%, исследование повторяют еще раз).

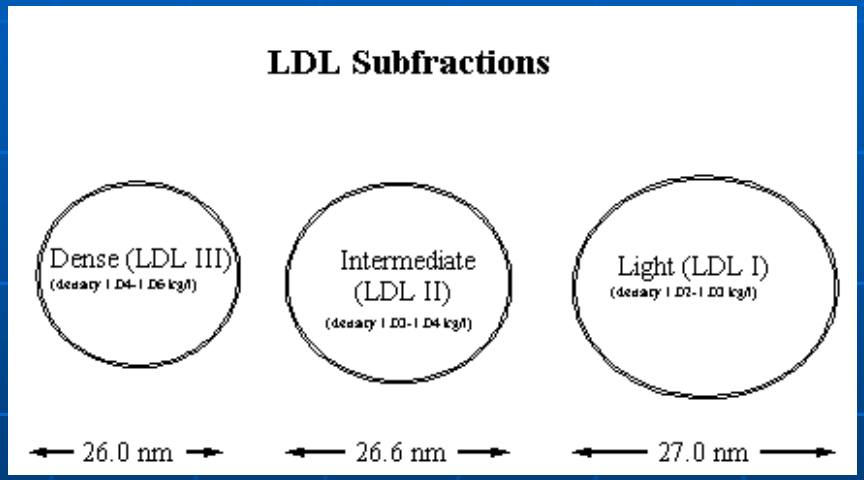
- **Холестерин ЛПНП оптимальный менее 100 мг% (2,6).** Дают рекомендации по диете и физической нагрузке. В дальнейшем исследование повторяют ежегодно.
- **Холестерин ЛПНП выше оптимального 100 мг% (2,6) и выше.** Проводят обследование для выявления причины гиперлипопротеидемии, дают рекомендации по физической нагрузке. Назначают диету, а при погранично высоком уровне холестерина ЛПНП выше 130 мг% (3,3) — медикаментозное лечение

Триглицериды

- **А. Менее 200 мг% (2,23).** Нормальный и погранично высокий уровень, лечения не требуется.
- **Б. Высокий 200—500 мг% (**2,24-5,60**).** Назначают диету I ступени. ЛФК, рекомендуют похудание, ограничение потребления алкоголя. Показания к медикаментозному лечению: неэффективность перечисленных мер, ИБС у больного или его родственников, другие факторы риска ИБС.
- **В. Очень высокий 500—1000 мг% (>5,6).** Назначают диету, ЛФК, рекомендуют похудание. Если уровень триглицеридов остается выше 500 мг%, начинают медикаментозное лечение.
- **Г. Более 1000 мг% (10,1).** Высок риск панкреатита и других осложнений гипертриглицеридемии. Проводят активное медикаментозное и немедикаментозное лечение, выясняют причину гипертриглицеридемии.

«Плохой» Х-ЛПНП может быть «еще хуже»

- **Чем меньше размер частиц Х-ЛПНП, тем выше их атерогенность**
- **Крупные частицы Х- ЛПНП - тип А - LDL I**
- **Мелкие плотные Х-ЛПНП - тип В - LDL III Имеют более высокую плотность**
- **<u>Размер Х-ЛПНП - предикторострых коронарных событий и развития ССЗ</u>**



Почему малые плотные Х-ЛПНП «еще хуже»?

Повышена способность:

- **к окислению**
- **к проникновению через стенки сосудов**

Изменена конформация АпоВ -

из-за этого уменьшено сродство

к рецептору Х-ЛПНП

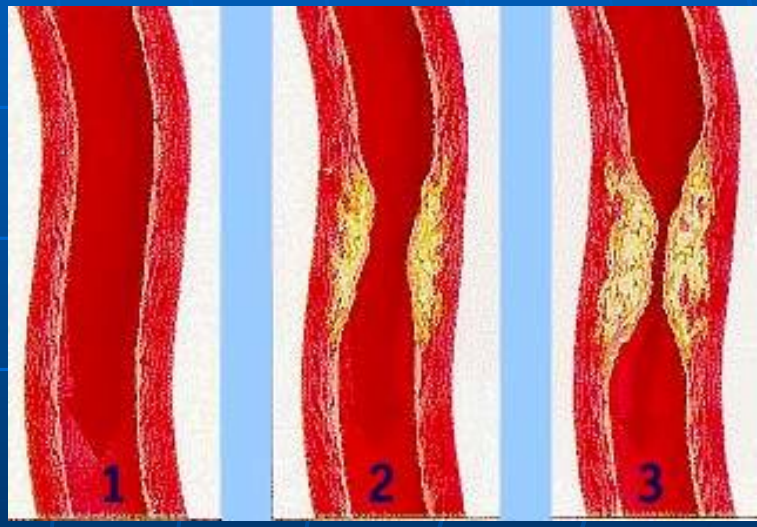
(хуже поглощается печенью)

Повышенные уровни:

малых плотных Х-ЛПНП

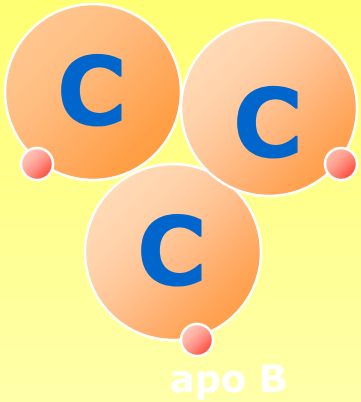
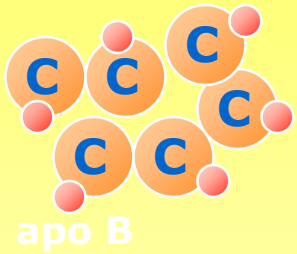
связаны:

- **с высокими триглицеридами в плазме**
- **с низкими Х-ЛПВП инсулинрезистентностью**



АроВ и АроА-1 предсказывают ССЗ даже при нормальных холестеринах

Апо В отражает уровень мп Х-ЛПНП когда суммарная концентрация Х-ЛПНП в норме

Х- ЛПНП	3,6 ммоль/л	3,6 ммоль/л
		
	Крупные Х-ЛПНП	Мелкие Х- ЛПНП
Апо В	0,8 г/л	1,5 г/л
Риск ССЗ	†	† †

Предикторные характеристики ApoB/ApoB-1

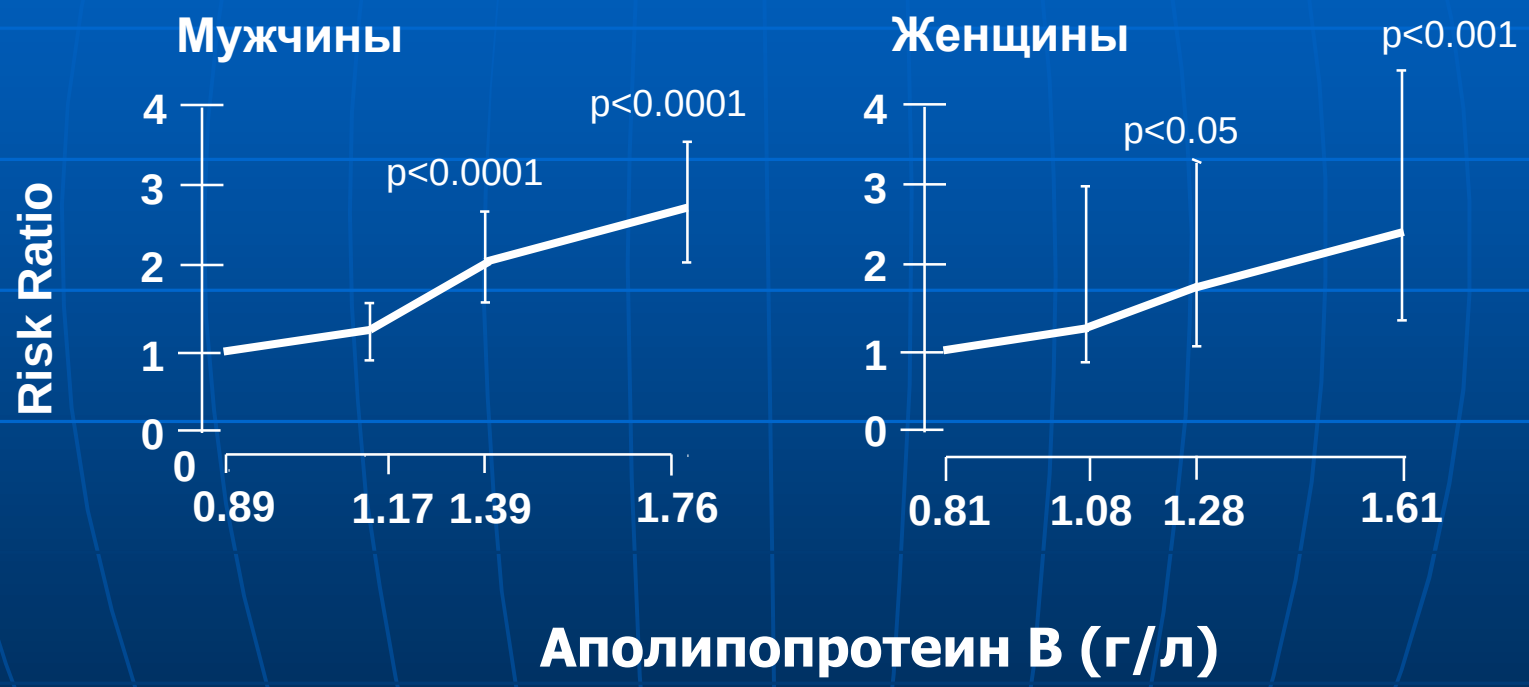
Проспективные исследования

AMORIS (175 000 человек, Швеция)

INTERHEART (30 000 человек, 52 страны мира)

Показана строгая прямая корреляция между высокими соотношениями ApoB/ApoB-1 и повышенными рисками фатального и острого инфарктов миокарда независимо от возраста, пола и расы

Риск фатальных инфарктов миокарда



Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

Риск фатальных инфарктов миокарда

Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

ApoB / ApoA и риск фатальных инфарктов миокарда

Аполипопротеин B/Аполипопротеин A

Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

Результаты проекта AMORIS

Высокие уровни АроВ строго коррелируют с повышенным риском ССЗ

Низкие уровни АроА-1 – кардиопротективный фактор, независимый от пола.

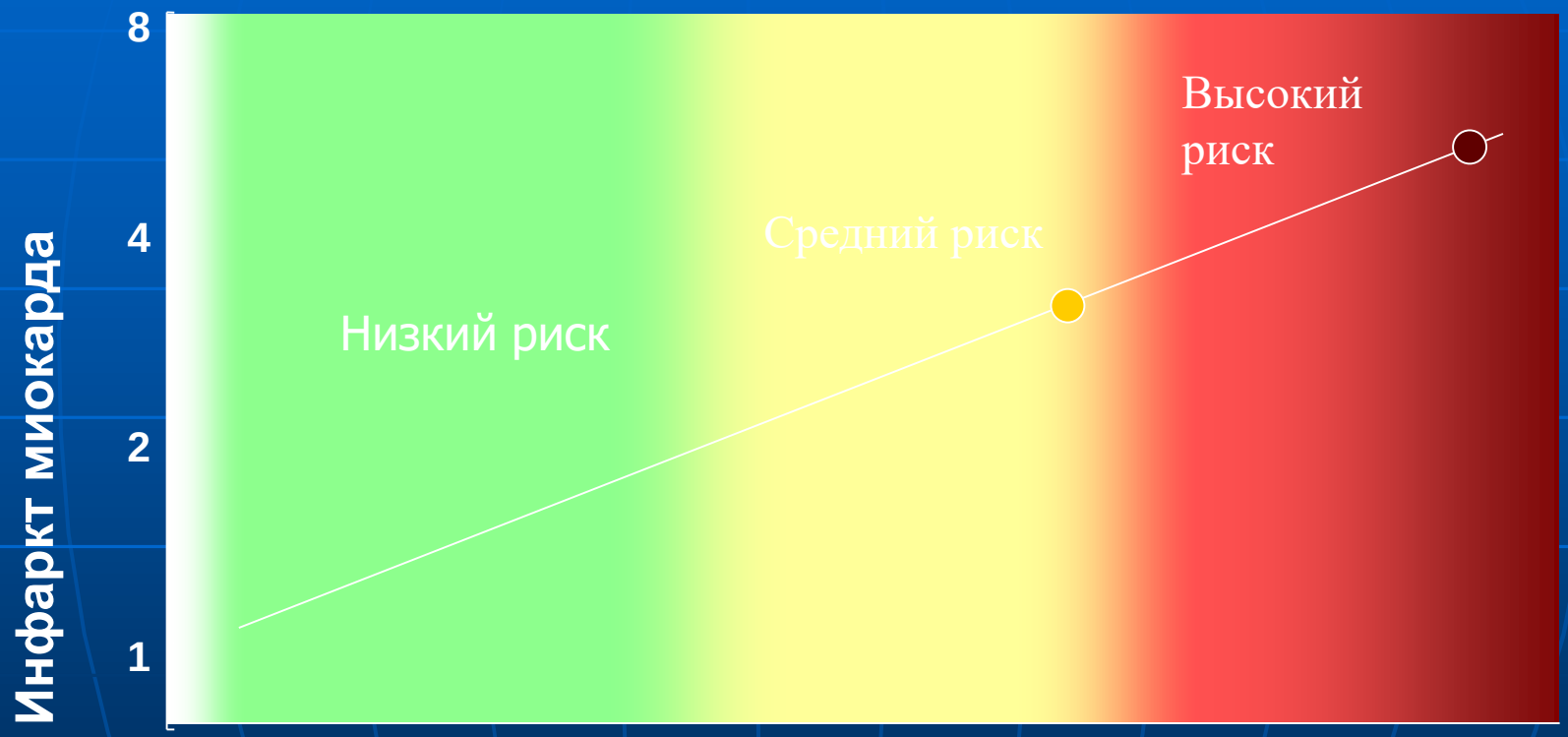
АроВ - более сильный индикатор риска ССЗ, чем Х- ЛПНП , особенно когда Х- ЛПНП в норме или понижен

Соотношение АроВ/ АроА-1 апоА-1 указывает на риск ССЗ Независимо от уровня липидов и даже в том случае, когда уровень липидов в норме.

Соотношение апоВ/апоА-1 имеет более строгую связь с риском ССЗ, чем ОХ/Х-ЛПНП или Х-ЛПНП/Х-ЛПВП.

Оценка риска ССЗ может быть выражена одним числом.

Риск инфаркта миокарда в зависимости от соотношения ApoB/ApoA-I



ApoB/ApoA-I

Мужчины	**0.4**	**0.7**	**0.9**	**1.1**
Женщины	**0.3**	**0.6**	**0.8**	**1.0**

AMORIS; Walldius G et al. Lancet 2001;358:2026 and INTERHEART: Yusuf S et al. Lancet 2004:364:937.

«Манифест» 30 ученых из 10 стран

Journal of Internal Medicine 2006; **259**: 247–258 doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01616.x

REVIEW

Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel

P. J. BARTER[1], C. M. BALLANTYNE[2], R. CARMENA[3], M. CASTRO CABEZAS[4], M. JOHN CHAPMAN[5], P. COUTURE[6], J. DE GRAAF[7], P. N. DURRINGTON[8], O. FAERGEMAN[9], J. FROHLICH[10], C. D. FURBERG[11], C. GAGNE[12], S. M. HAFFNER[13], S. E. HUMPHRIES[14], I. JUNGNER[15,16], R. M. KRAUSS[17], P. KWITEROVICH[18], S. MARCOVINA[19], C. J. PACKARD[20], T. A. PEARSON[21], K. SRINATH REDDY[22], R. ROSENSON[23], N. SARRAFZADEGAN[24], A. D. SNIDERMAN[25], A. F. STALENHOEF[7], E. STEIN[26], P. J. TALMUD[14], A. M. TONKIN[27], G. WALLDIUS[28] & K. M. S. WILLIAMS[13]

From the [1]Heart Research Institute, Camperdown, Sydney, NSW, Australia; [2]Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; [3]Department of Endocrinology and Nutrition, Facultad de Medicina y Hospital Clinico Universitario, Valencia, Spain; [4]St Franciscus Gasthuis, Rotterdam, the Netherlands; [5]Hôpital de la Pitié, Paris, France; [6]Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Ste-Foy, Québec, Canada; [7]Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; [8]Division of Cardiovascular and Endocrine Science, Department of Medicine, Manchester Royal Infirmary, University of Manchester, Manchester, UK; [9]Aarhus Amtssygehus University Hospital, Aarhus C, Denmark; [10]University of British Columbia, St Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada; [11]Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA; [12]Université de Laval, Laval, Québec, Canada; [13]University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; [14]Royal Free and University College Medical School, London, UK; [15]Clinical Epidemiology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm; [16]CALAB Research, Stockholm, Sweden; [17]Children's Hospital Oakland Research Institute, Oakland, CA; [18]The Johns Hopkins Medication Institutions, Baltimore, MD; [19]University of Washington, Seattle, WA, USA; [20]Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK; [21]University of Rochester, Rochester, NY, USA; [22]All India Institutes of Medical Sciences, New Delhi, India; [23]Northwestern University, Chicago, IL, USA; [24]Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan, Iran; [25]Mike Rosenbloom Laboratory for Cardiovascular Research, McGill University Health Sciences Centre, Montreal, Quebec, Canada; [26]Metabolic and Atherosclerosis Research Center, Cincinnati, OH, USA; [27]Monash University, Victoria, Australia; and [28]King Gustaf V Research Institute and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

«Манифест» 30 ученых из 10 стран

Призыв к новым международным правилам оценки сердечно-сосудистых рисков

1. **Риск атеросклероза связан не столько с концентрацией холестерина, сколько с количеством циркулирующих атерогенных частиц, которые связываются со стенками сосудов и проникают в артериальные стенки**
2. **АпоВ - самый точный индикатор риска ССЗ**
3. **Апо В - самый адекватный показатель эффективности терапии, направленной на снижение липидов**
4. **Необходимо заменить определение общего холестерина и Х-ЛПНП на измерение концентрации АпоВ.**
5. **Соотношения АпоВ/АпоА – по своей точности в оценке коронарных рисков у пациентов с бессимтомными ССЗ и у лиц, страдающих диабетом, превосходят индикаторые свойства всех других соотношений холестеринов**
6. **Следует снизить целевые показатели концентрации АпоВ с <90 мг/дл до <80 мг/дл.**

Barter PJ, et al Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. J Intern Med. 2006; 259(3):247-258.

О чем говорят нормальные значения холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП?

Определение общего холестерина и прямое определение Х-ЛПНП и Х-ЛПВП не утратило своей диагностической ценности.

Однако, согласно общепризнанным исследованиям

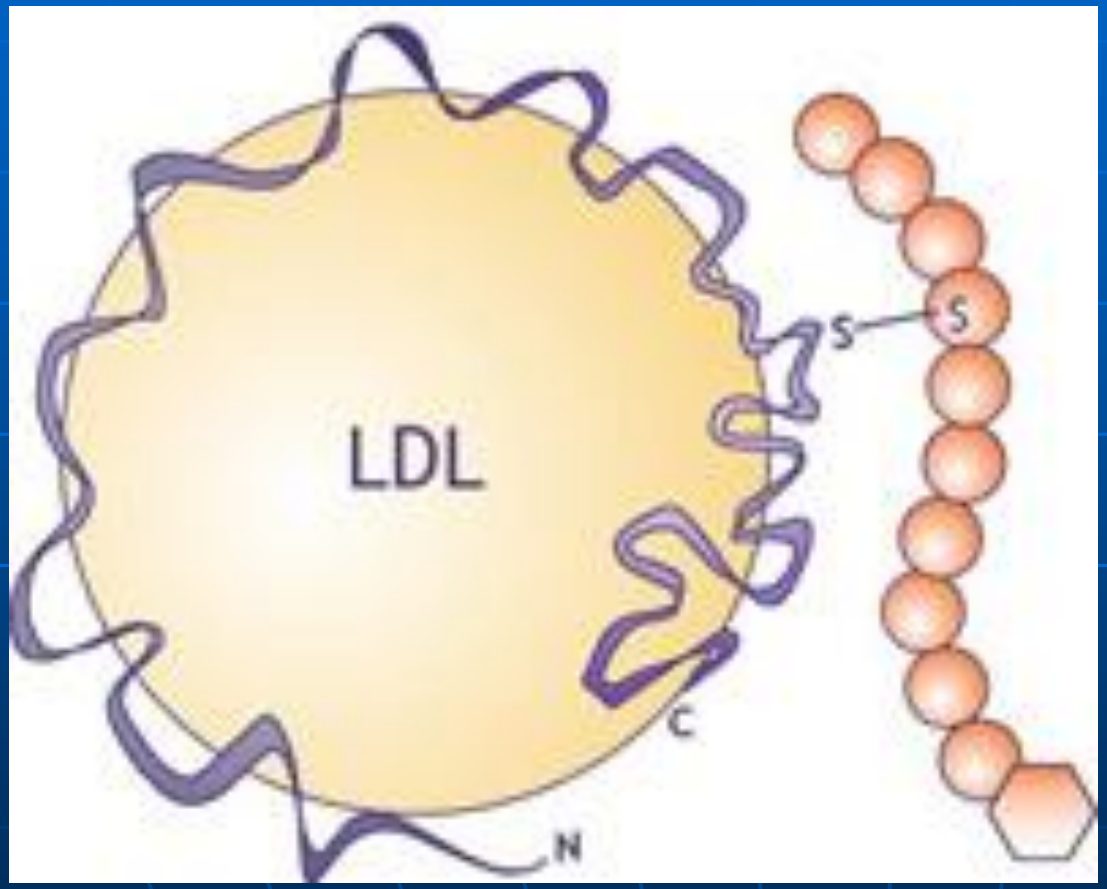
Патологические уровни общего холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП действительно свидетельствуют об атеросклерозе,

Нормальные уровни общего холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП

<u>не обязательно</u> свидетельствуют о том, что атеросклероза нет

Липопротеин Lp(a) – индикатор генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям

Этот загадочный Lp(a)



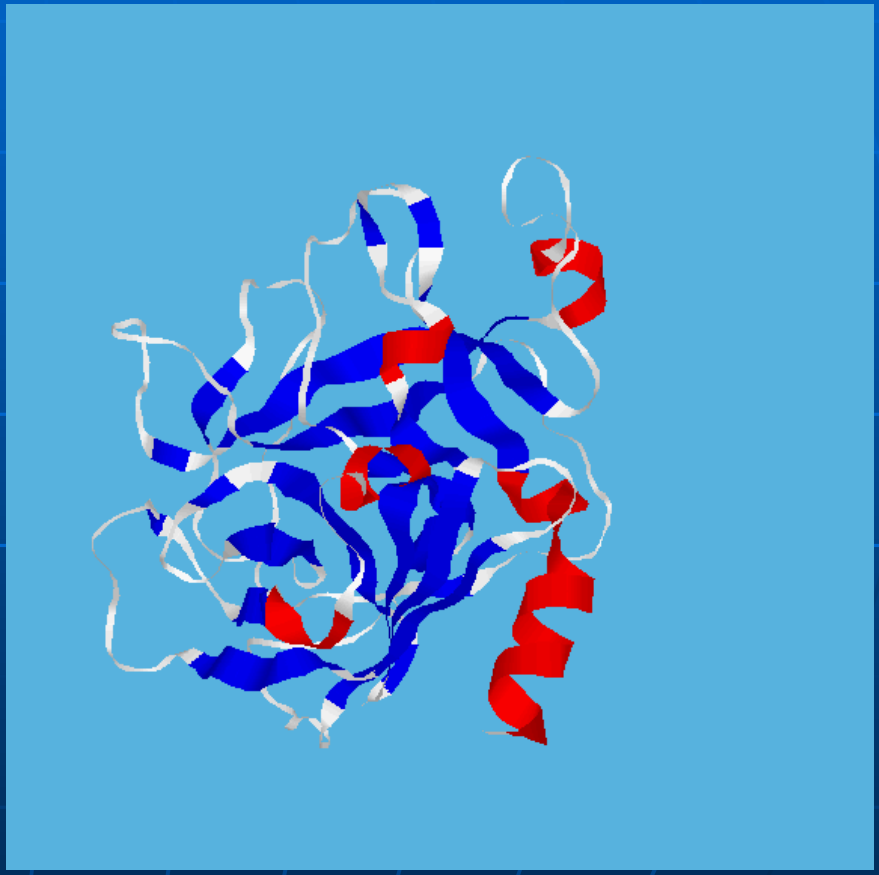
Lp (a) – опасный родственник «плохого» Х-ЛПНП

Состоит из Х-ЛПНП с «довеском» - аполипопротеином (а)

Апо (а) связан с Апо В дисульфидной связью

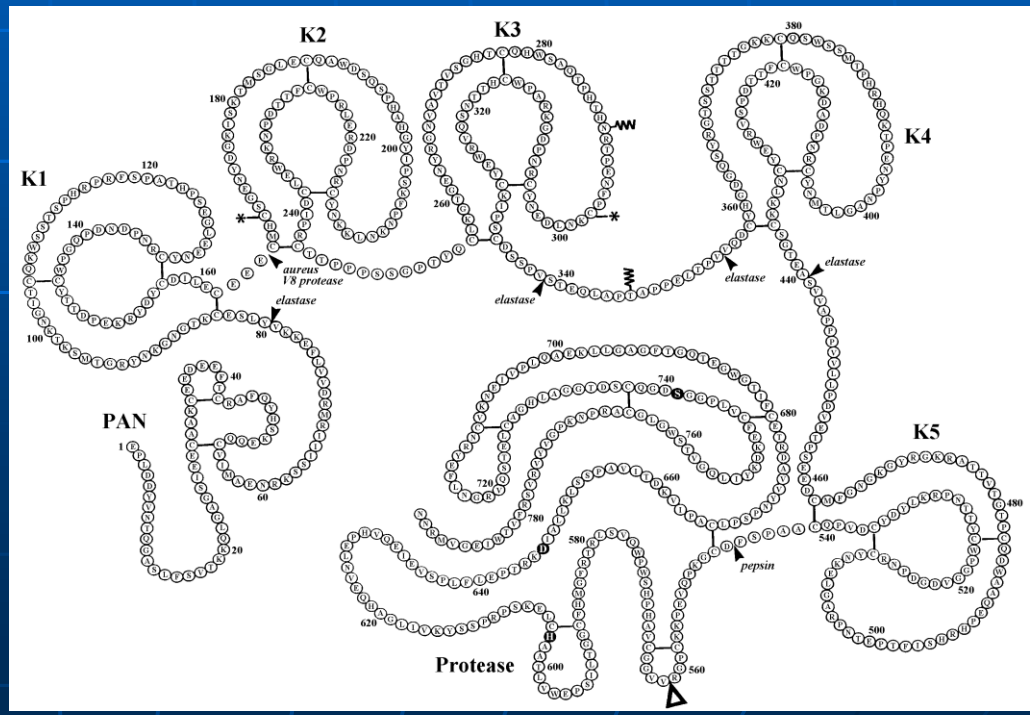
Этот загадочный Apo (a)

С другой стороны аполипопротеин (а) – близкий родственник «хорошего» плазминогена, Белка предшественника плазмина, который расщепляет фибрин и, тем самым, разрушает тромбы



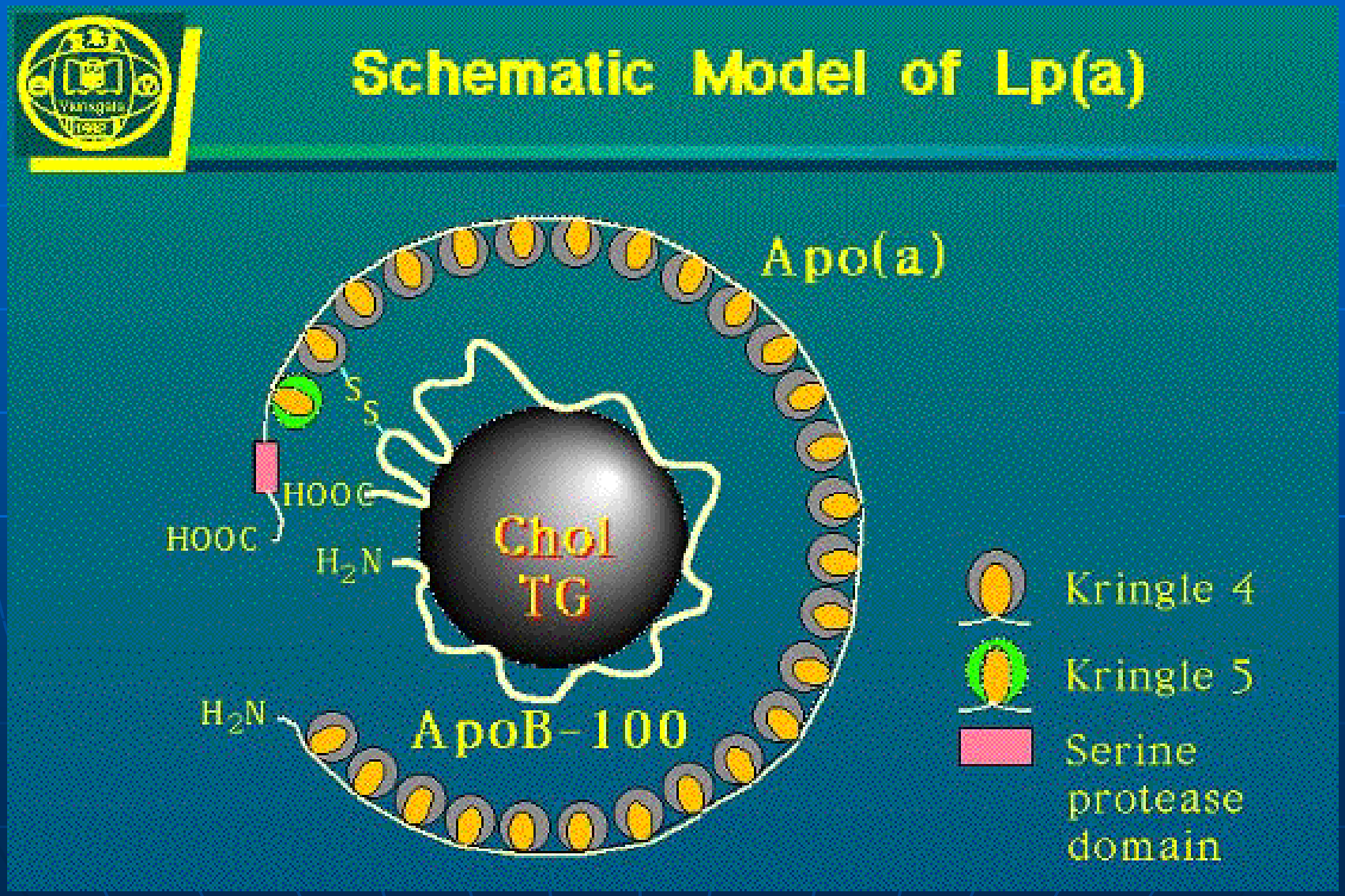
Этот загадочный Apo (a)

Apo (a) – гликопротеин, его белковая часть состоит из доменов «kringle», имеющих гомологию с плазминогеном.

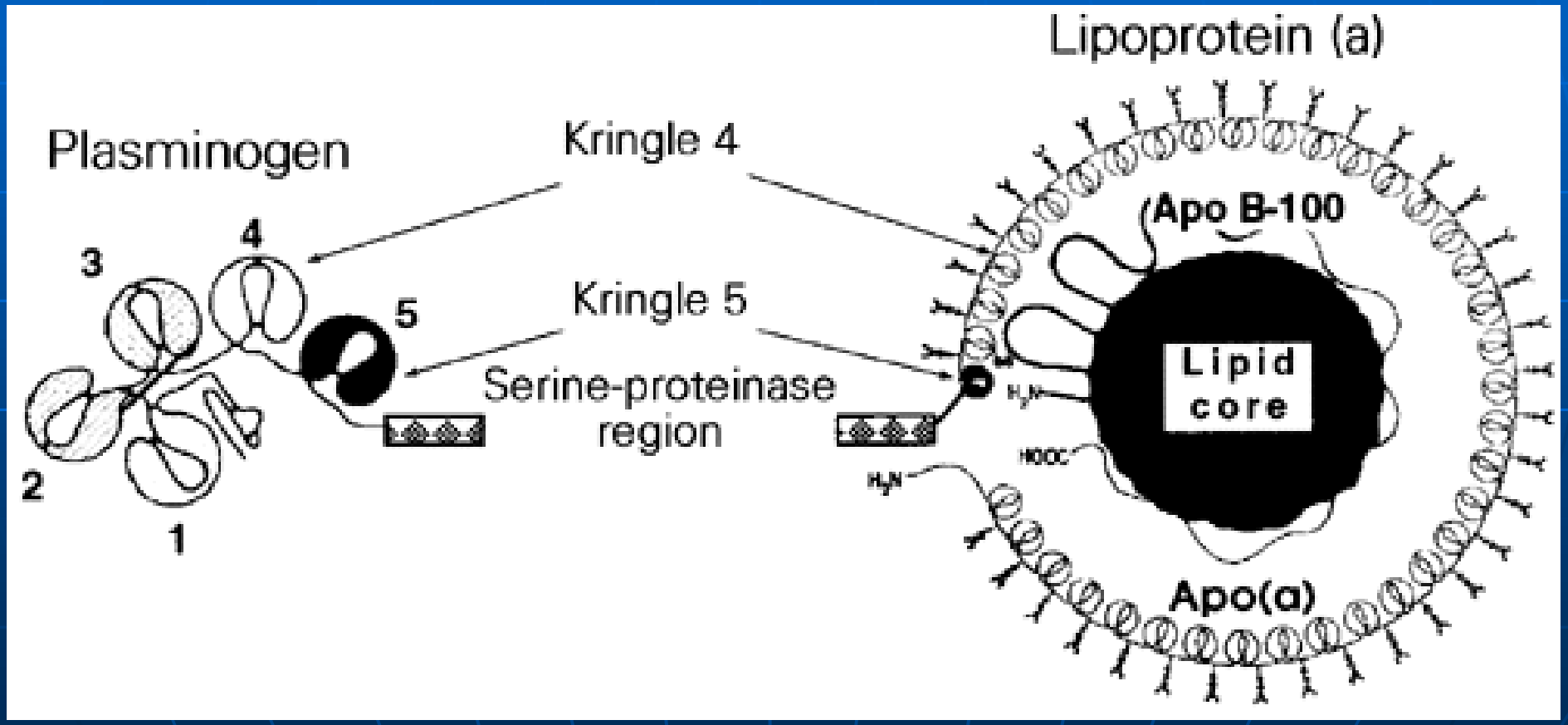


.

Схема строения Lp (a)



Apo (a) содержит домены, гомологичные «kringle» IV и V плазминогена



У людей разная длина Аро (а)

Количество доменов «kringle» в молекуле Апо (а) у разных людей разное:

от 12 до 51 это опосредованно генетически – длиной гена апо (а)

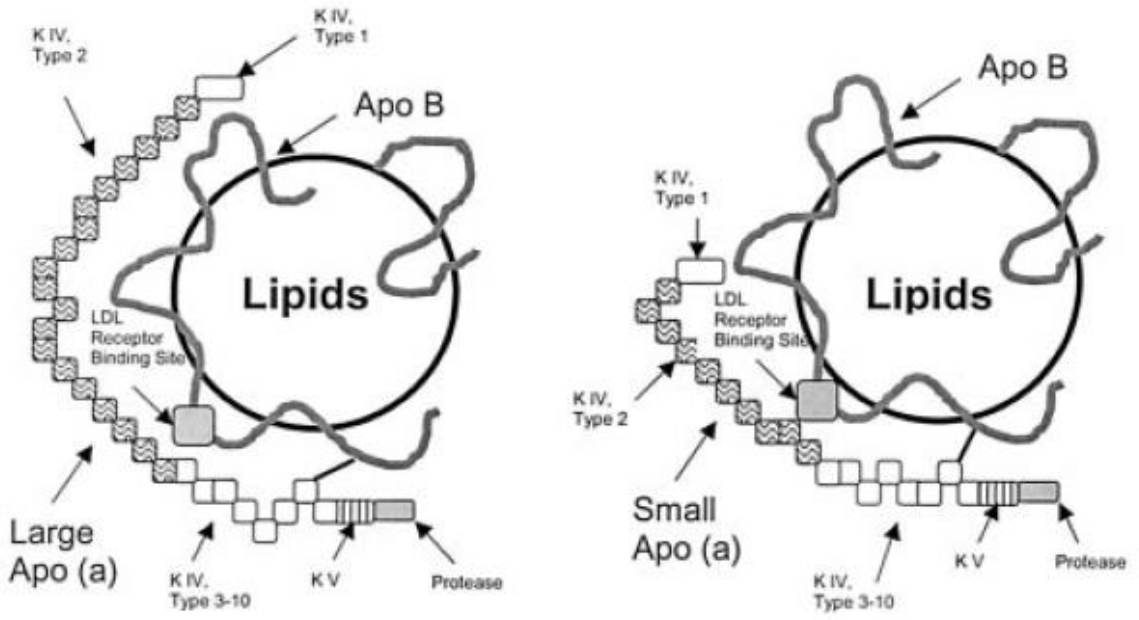
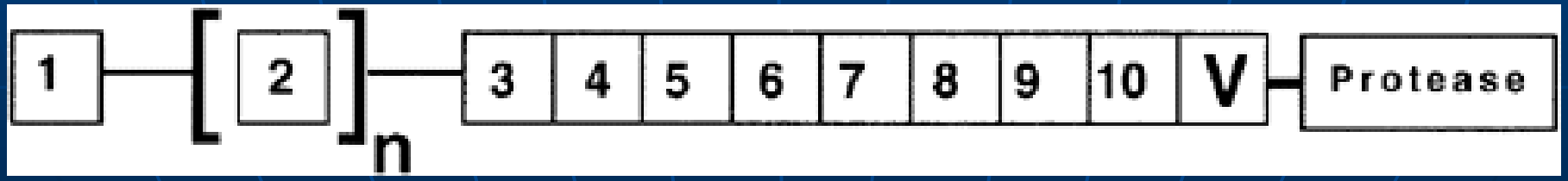


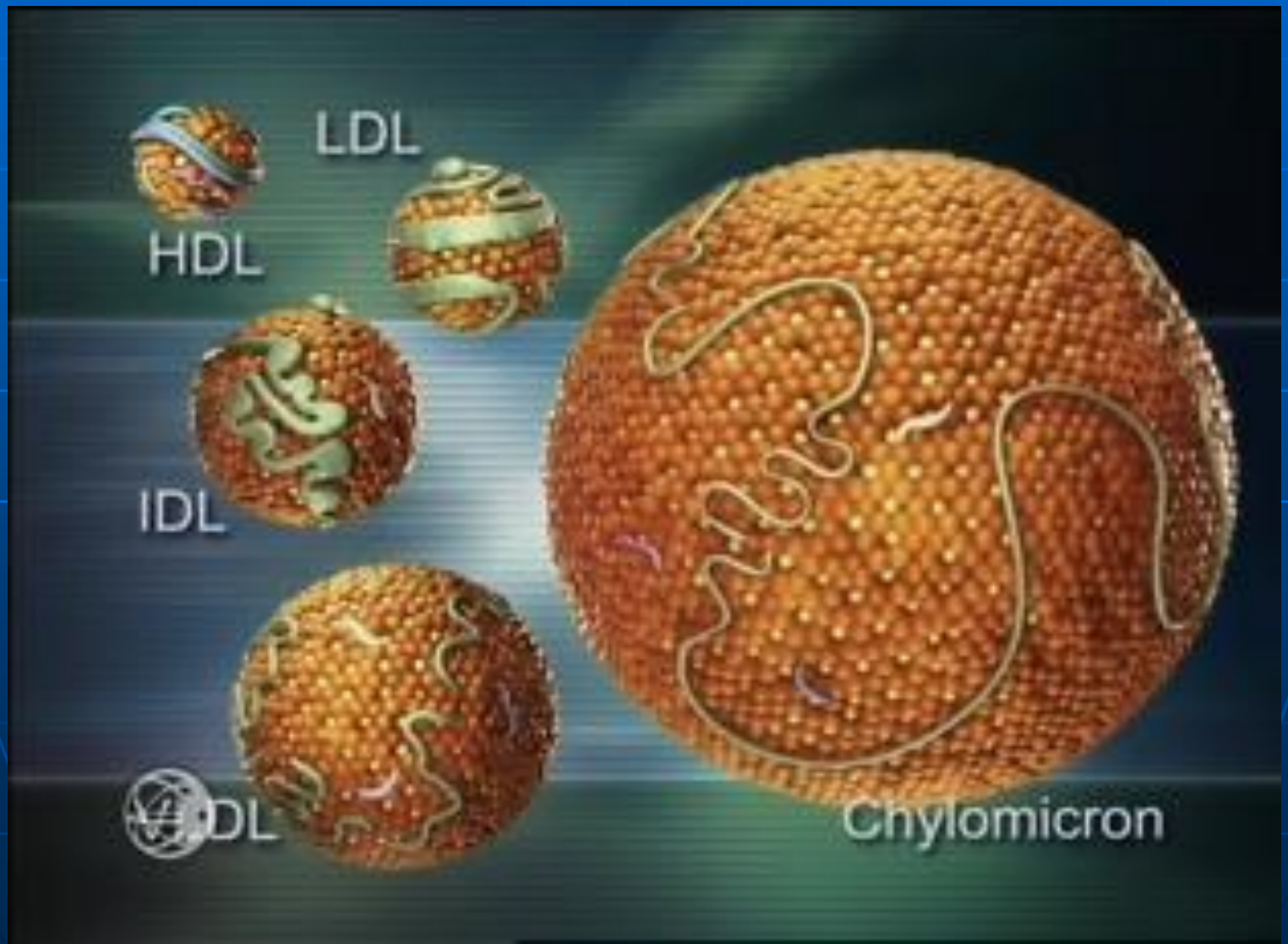
Figure 2. Two Lp(a) particles with different apo(a) sizes. Symbols as in Figure 1.

Ген Apo (a) - cDNA

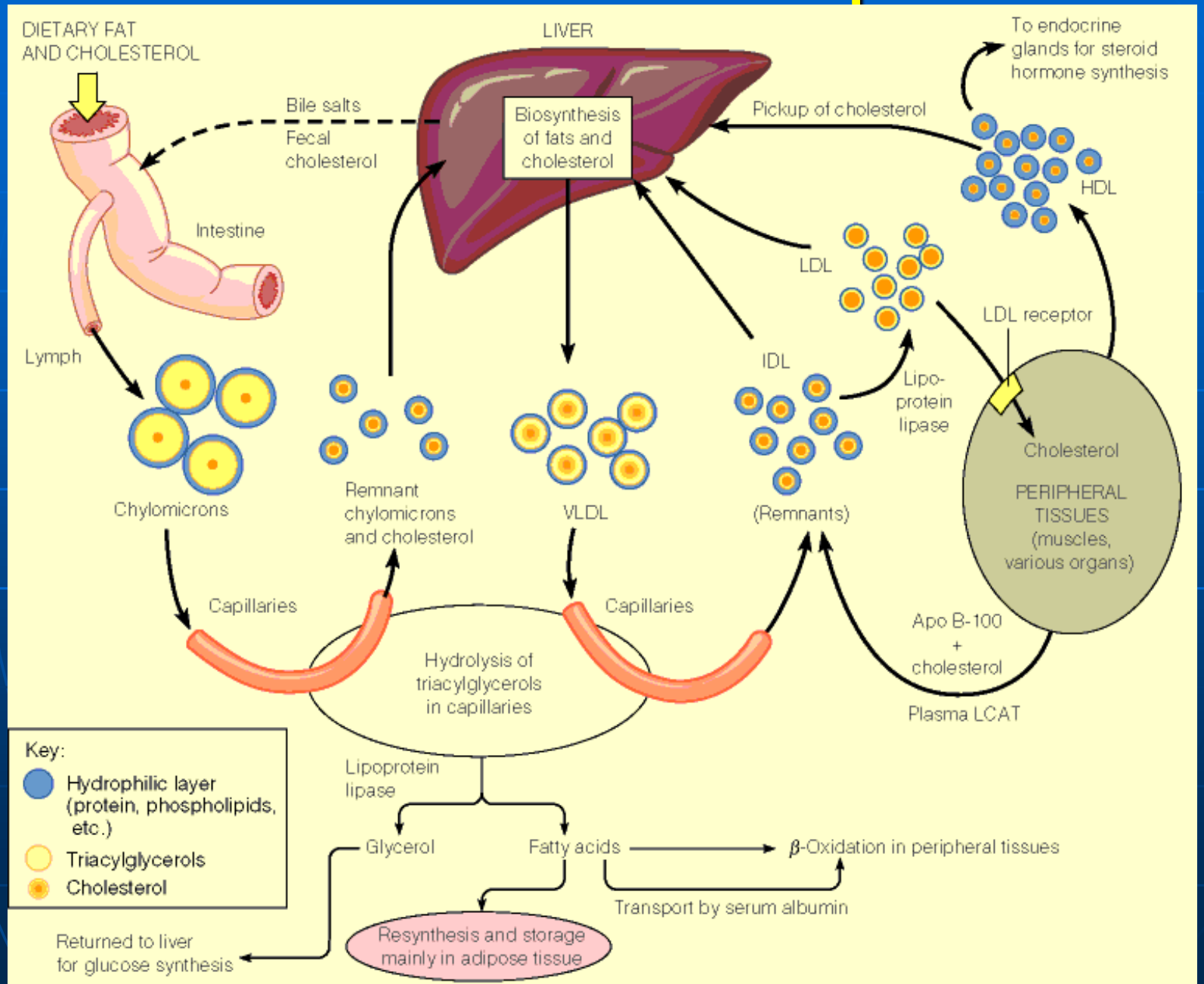
- Гипервариабельная зона [2] x N может кодировать от 1 до ~ 40 доменов kringles 4 тип 2, что приводит к образованию изоформ apo(a).
- Домены kringle 4 типы (1 и 3 до 10) и kringle 5 (V) присутствуют по одной копии.
- Некоторые домены kringle 4 обеспечивают apo(a) способностью связывать лизин-фибрин, сходной с таковой у плазминогена.



Липопротеины переносят холестерин. Но что делает Lp(a)?



Метаболизм холестерина



Lp (a): чем меньше размер – тем выше уровень

Известны 34 изофрмы Lp (a) –
От ~280 to 800 kDa,
30% массы – углеводы
(сиаловая ксилота).

Lp(a) секретируется в плазму из печени.

Чем меньше размер апо(а) –
Тем выше уровень Lp(a) в плазме

Механизма катаболизма
не известен.
Функция не известна.

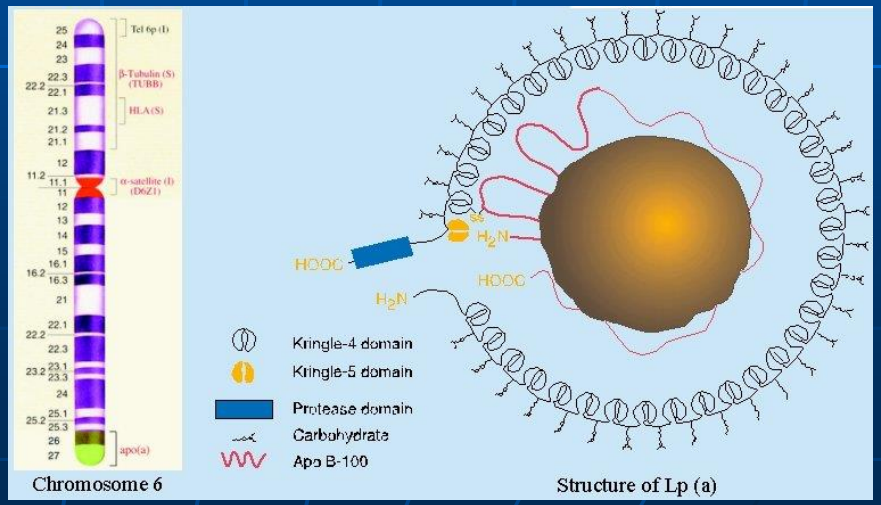
Чем меньше размер (апо) а – тем атерогеннее

Уровни Lp(a) у разных индивидов:

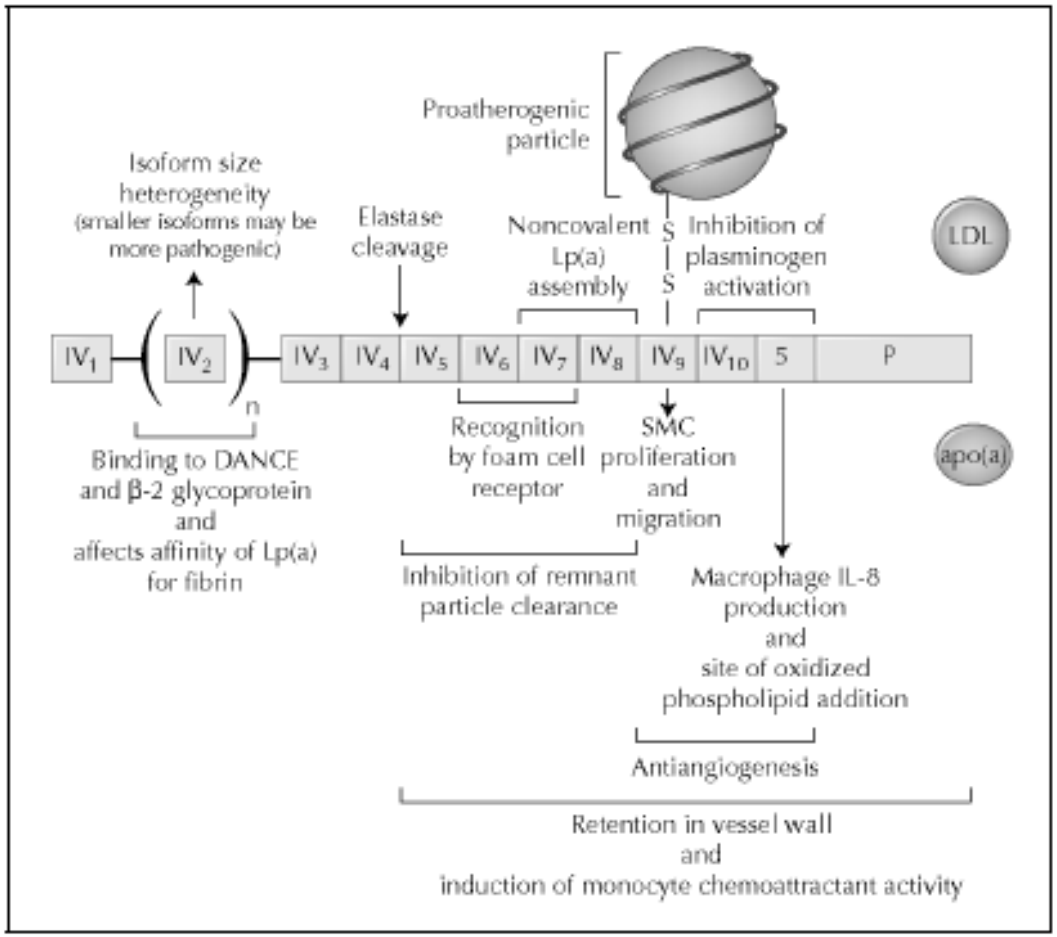
от <1 до >1000 мг/л.

Размеры молекул Apo(a) и концентрация Lp(a) предопределяются генетически

Повышенный уровень Lp(a) – наиболее частое генетическое нарушение метаболизма липидов у лиц с ранними ССЗ.



Патогенетические свойства Lp(a)



Домены Kringle 4 стимулируют:

- атерогенез,

- воспаление,

Ингибирует:

- ангиогенез,

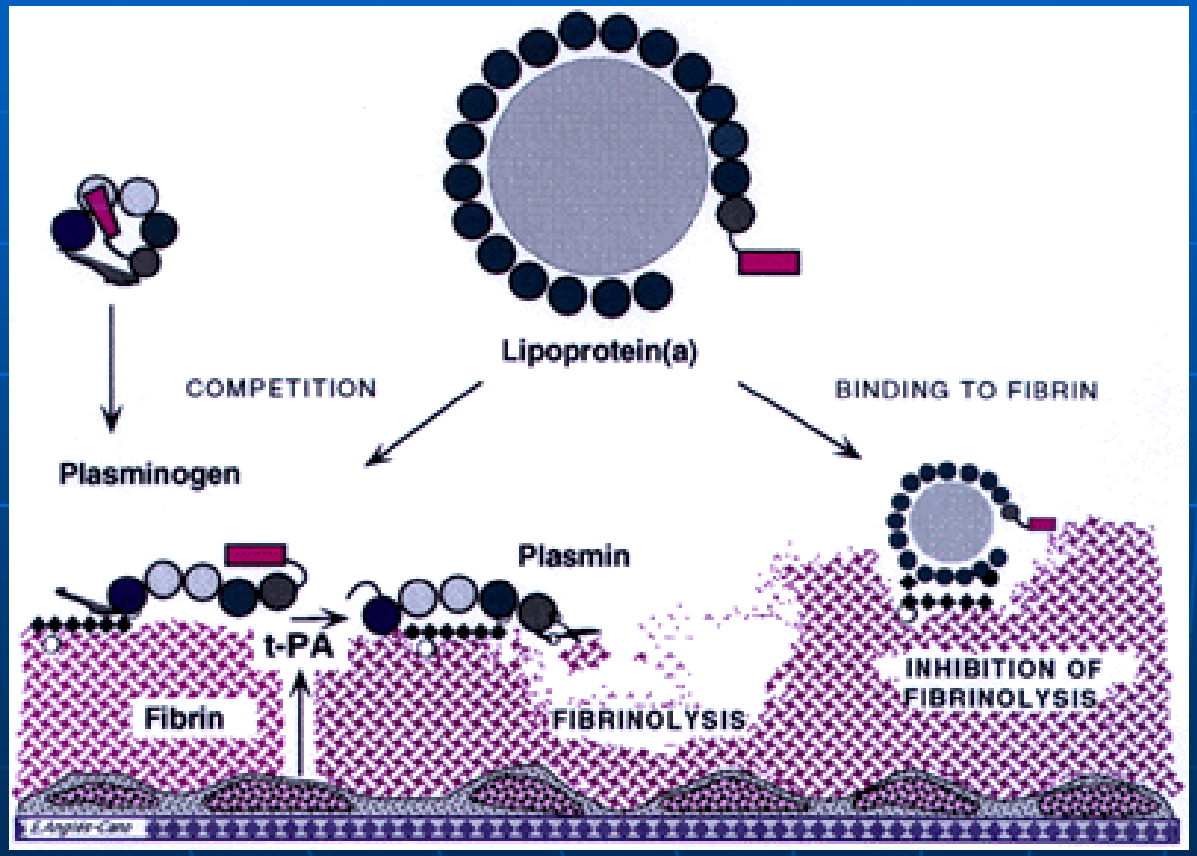
- фибринолиз

Х-ЛПНП часть Lp (a) вызывает образование пенистых клеток, путем взаимодействия Kringle 4 со специфическими рецепторами на пенистых клетках

IL – интерлейкин

SMC – гладкомышечные клетки

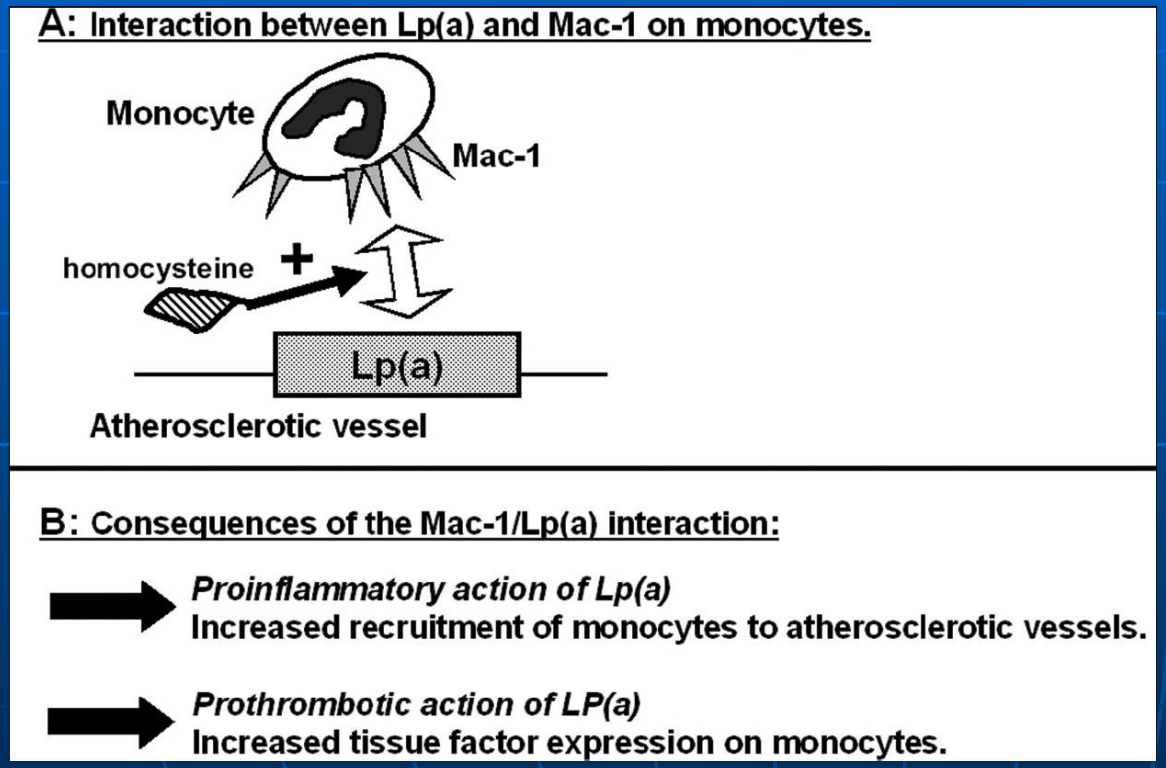
Патогенетические свойства Lp(a)



Ингибирование плазминогена из-за его связывания с Lp(a).

Ингибирование образования плазмина ведет к накоплению
- фибрина,
- холестерина и
- гладкомышечных клеток на стенках сосудов

Lp(a) индуцирует воспаление в стенках сосудов

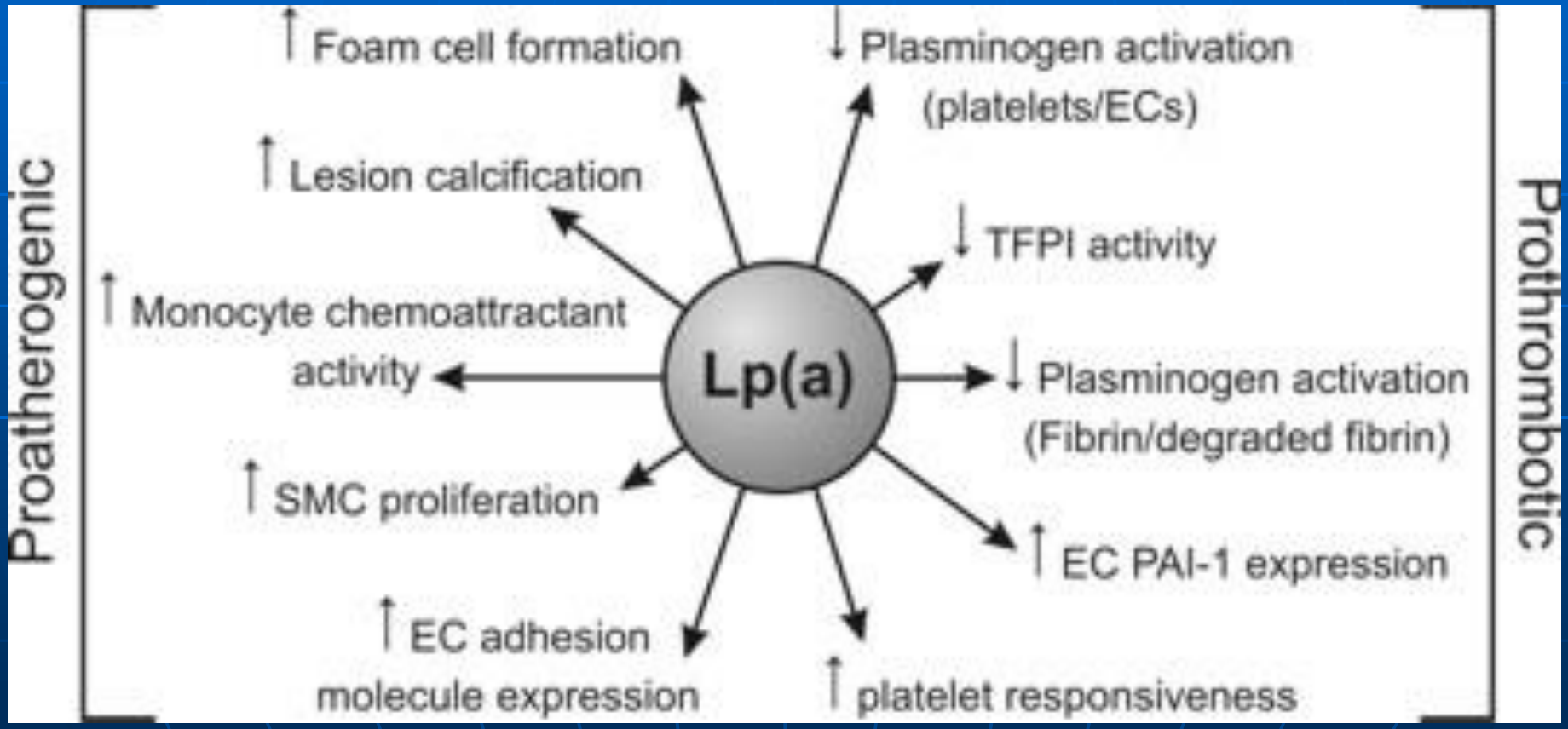


Lp(a) – адгезивный субстрат для моноцитов.

Lp(a) активирует воспалительные клетки за счет взаимодействия с интегрином Mac-1.

Интегрины - трансмембранные гликопротеины, функционирующие как клеточносубстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы; которые связывают клетки с их средой.

Проатерогенные и протромбические свойства Lp(a)



Lp(a) – фактор риска четырх форм сосудистых патологий

Заболеваний коронарных артерий

Заболеваний периферических сосудов

Ишемических инсультов

Аневризмы амбдоминальной аорты

Jones GT, van Rij AM, Cole J et al.
Plasma Lipoprotein(a) Indicates Risk for
4 Distinct Forms of Vascular Disease.
Clin Chem. 2007 Mar 22;

Lp(a), независимый от Х-ЛПНП, фактор риска

- Сердечно-сосудистых заболеваний
- Цереброваскулярных заболеваний
- Атеросклероза
- Тромбоза
- Ишемических инсультов

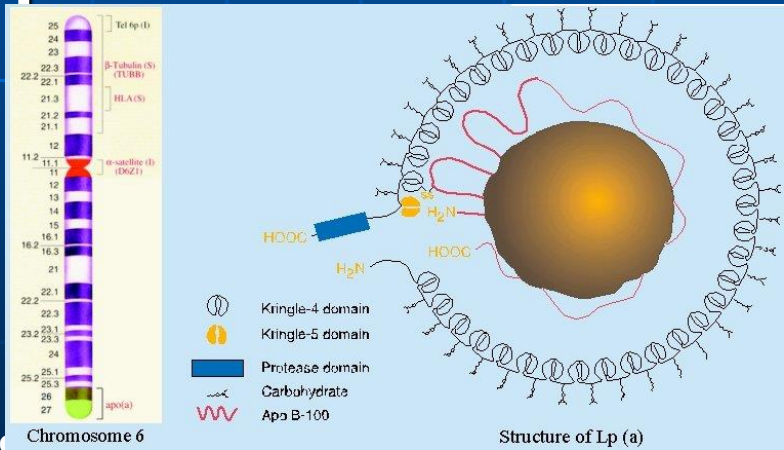
Lp(a)

Lp (a) - предиктор

Генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям

Генетически опосредованных острых коронарных событий

Генетически опосредованных ишемических инсультов

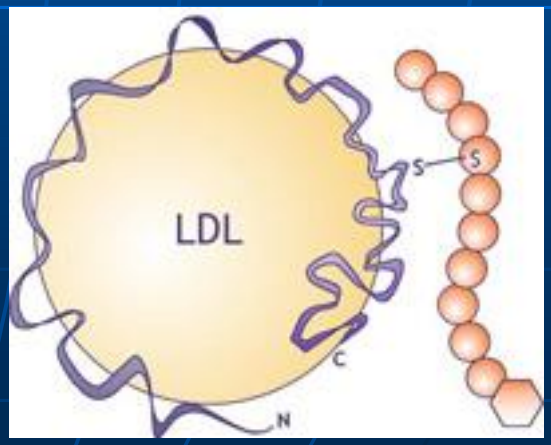


Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary artery disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation 2000;102: 1082–5.

Когда следует измерять Lp(a)?

У пациентов с ранними ССЗ,
При частых случаях ССЗ в семейной истории
При диагностированных ССЗ при отсутствии традиционных факторов риска
Если липидоснижающая терапия (статинами) не снижает гиперхолестеринемию
При назначении ангиопластики,
При назначении аортокоронарного шунтирования

<u>Понизить уровень Lp(a) практически невозможно</u>
ни изменением диеты,
ни снижением веса,
ни обычно применяемыми препаратами (статинами).



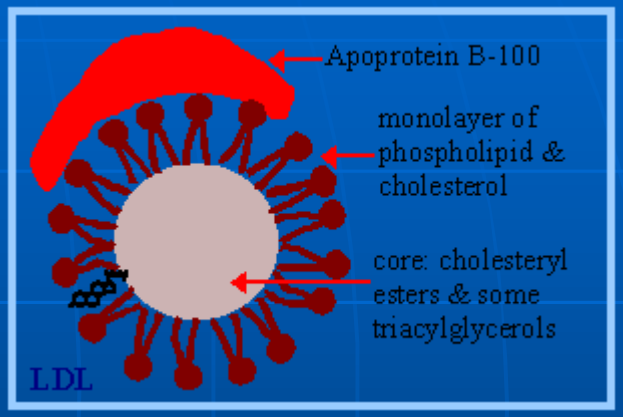
Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanismof action of an enigmatic lipoprotein. Curr Atheroscler Rep. 2005;7(5):389-395.

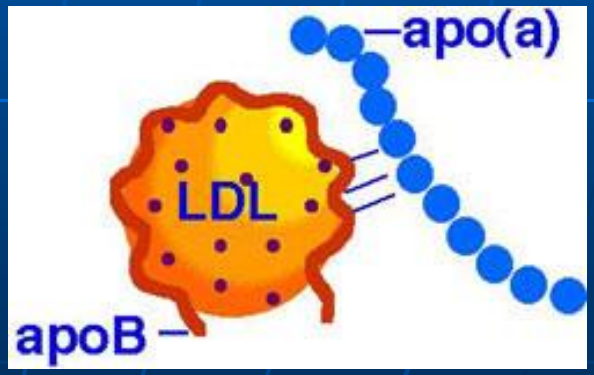
Что мы определяем, когда измеряем Х-ЛПНП и Аро В?

При прямом определении Х-ЛПНП и иммунотурбидиметрическом измерении Аро В в результаты входят и концентрации Lp(a)

При высоких уровнях Х-ЛПНП и Аро В целесообразно определять, какой вклад в них Вносит генетически опосредованное повышение концентрации высокоатерогенного и протромботического Lp(a)

Это приницпиально для правильной терапии.





C-Reactive Protein and OtherEmerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. Journal of the American College of Cardiology, 2006, Vol. 47, No. 8 Suppl C47:C19 –31

Референсные значения уровней Lp(a)

Целевой уровень < 14 мг/дл

Пограничный риск: 14 - 30 мг/дл

Высокий риск: 31 - 50 мг/дл

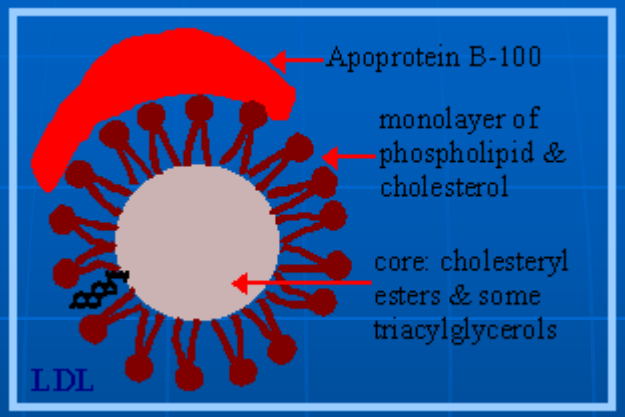
Очень высокий риск: > 50 мг/дл

Апопротеины - независимые предикторы стабильных заболеваний коронарных артерий

Соотношение apoB/apoAI

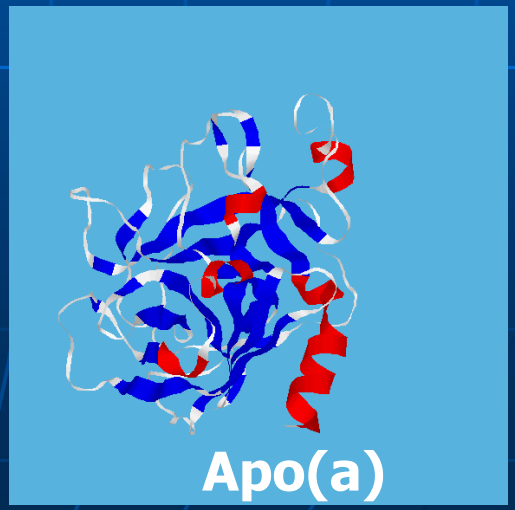
apoB

Lp(a)



Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. Clin Chem Lab Med. 2006;

44(8):1015-1021



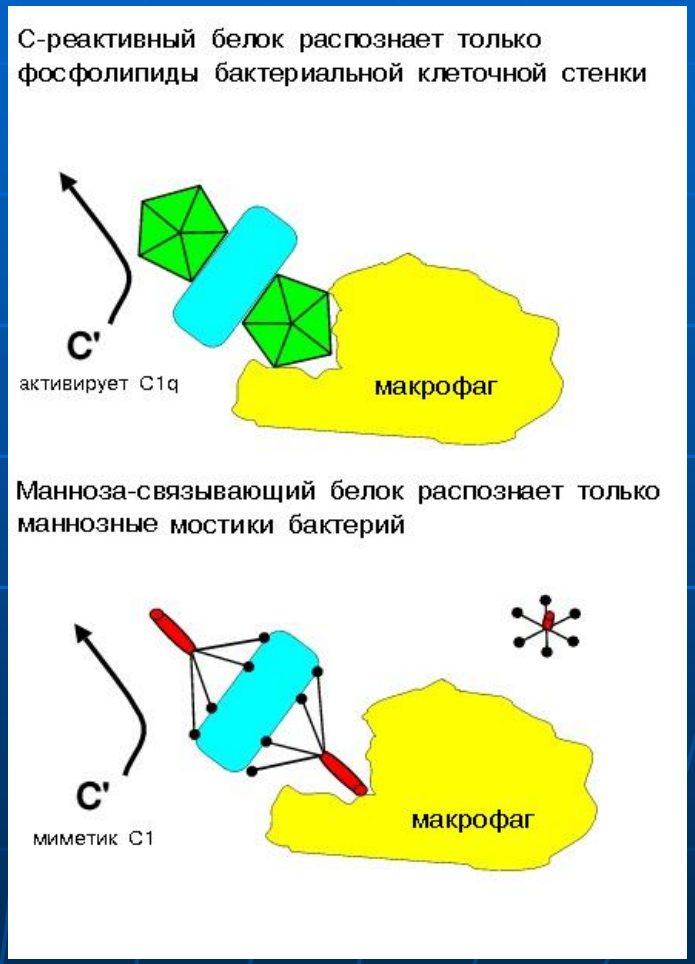
С-реактивный белок - предиктор ССЗ

Как действует СРБ

СРБ связывает широкий спектр лигандов –
компонентов микроорганизмов, токсинов,
частиц поврежденных тканей.

Продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и удаления вредных соединений.

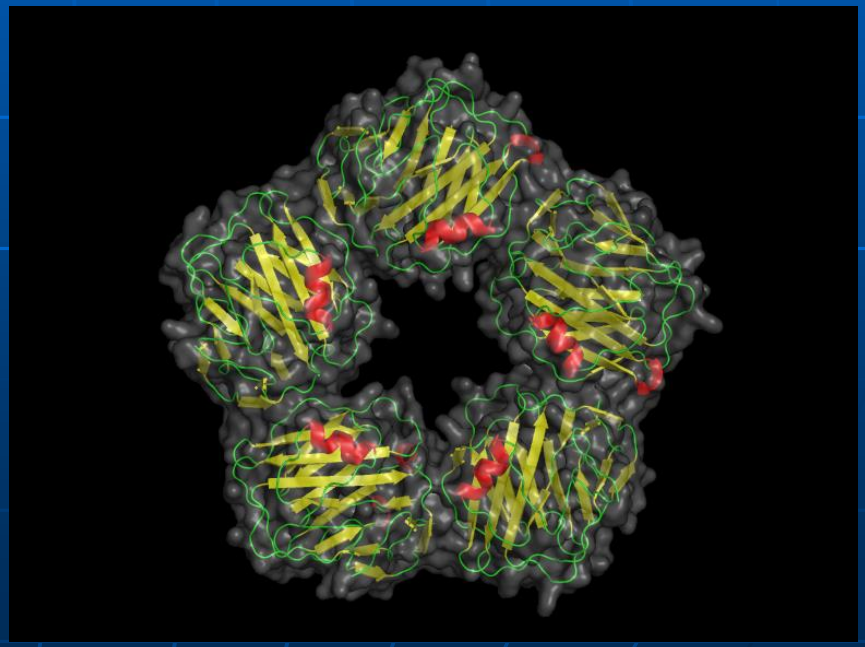
СРБ взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.



Базовые уровни СРБ

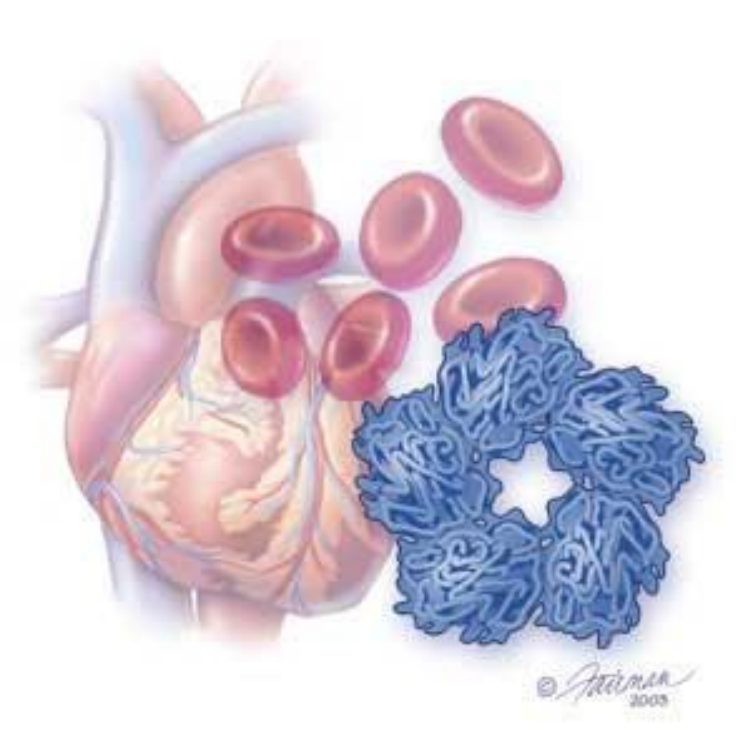
<u>Раньше</u>: при концентрации СРБ ниже 5 мг/л
- констатировали отсутствие воспаления,
- точное определение уровня СРБ считали клинически НЕ значимым.

Метод высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением hs – high sensitive Нижний предел определения 0,05 мг/л.



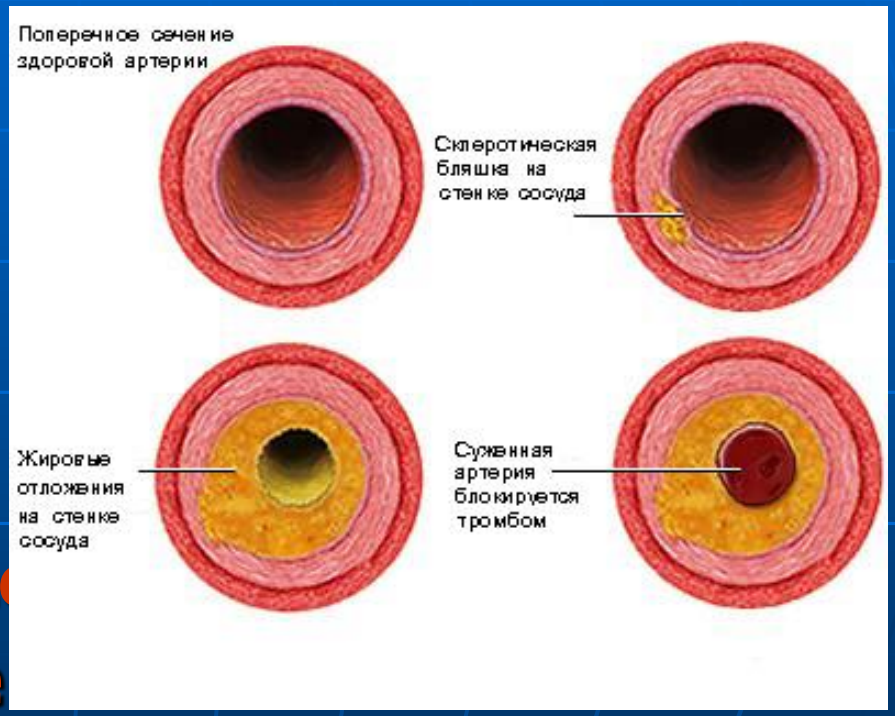
Повышенные базовые уровни СРБ

Базовые уровни СРБ возрастают при слабом Воспалительном ответе и вызывают атерогенез за счет прямой активации эндотелиальных клеток.



О чем свидетельствует hsСРБ

Большую роль в атерогенезе, включая инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромбов, играет воспаление, в развитии которого участвует СРБ.



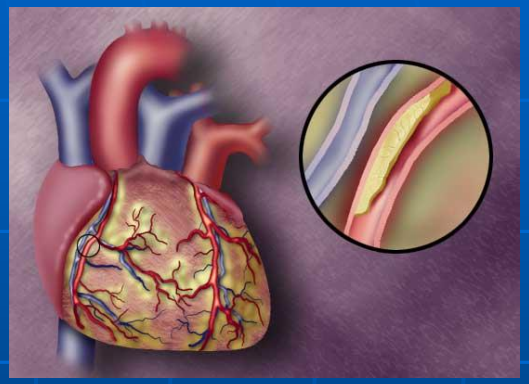
Атеросклероз – длительное, вялотекуще хроническое воспаление в интиме сосуда

О чем свидетельствует hsСРБ

Риск сосудистых осложнений

- острый инфаркт миокарда,

- инсульт



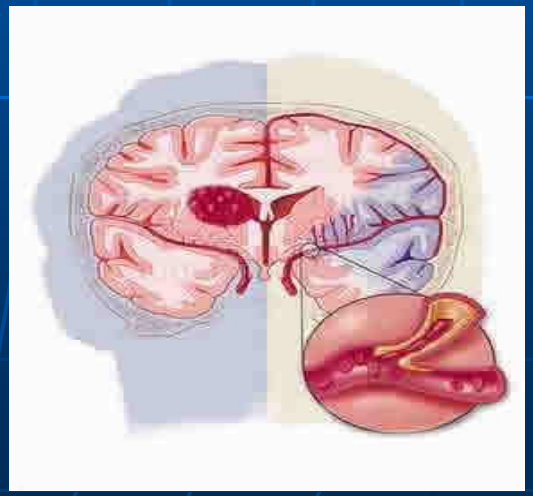
Базовые концентрации СРБ (мг/л)

- меньше 1.0 – минимальный,

- при 1,1 – 1.9 – низкий,

- при 2,0 – 2,9 – умеренный

- выше 3 мг/л - высокий.



СРБ в атерогенезе – казуативный агент !

Статины, снижающие Х–ЛПНП,

уменьшают и концентрацию СРБ. Снижение Х-ЛПНП на 50%, и СРБ ниже 2 мг/л - уменьшает вероятность сердечного приступа на 50%.У больных, у которых после приема статинов

уровень СРБ был ниже,

было лучшим клиническое состояние

независимо от уровня Х-ЛПНП

Повышение базового уровня СРБ

связано с повышенным риском коронарных приступов

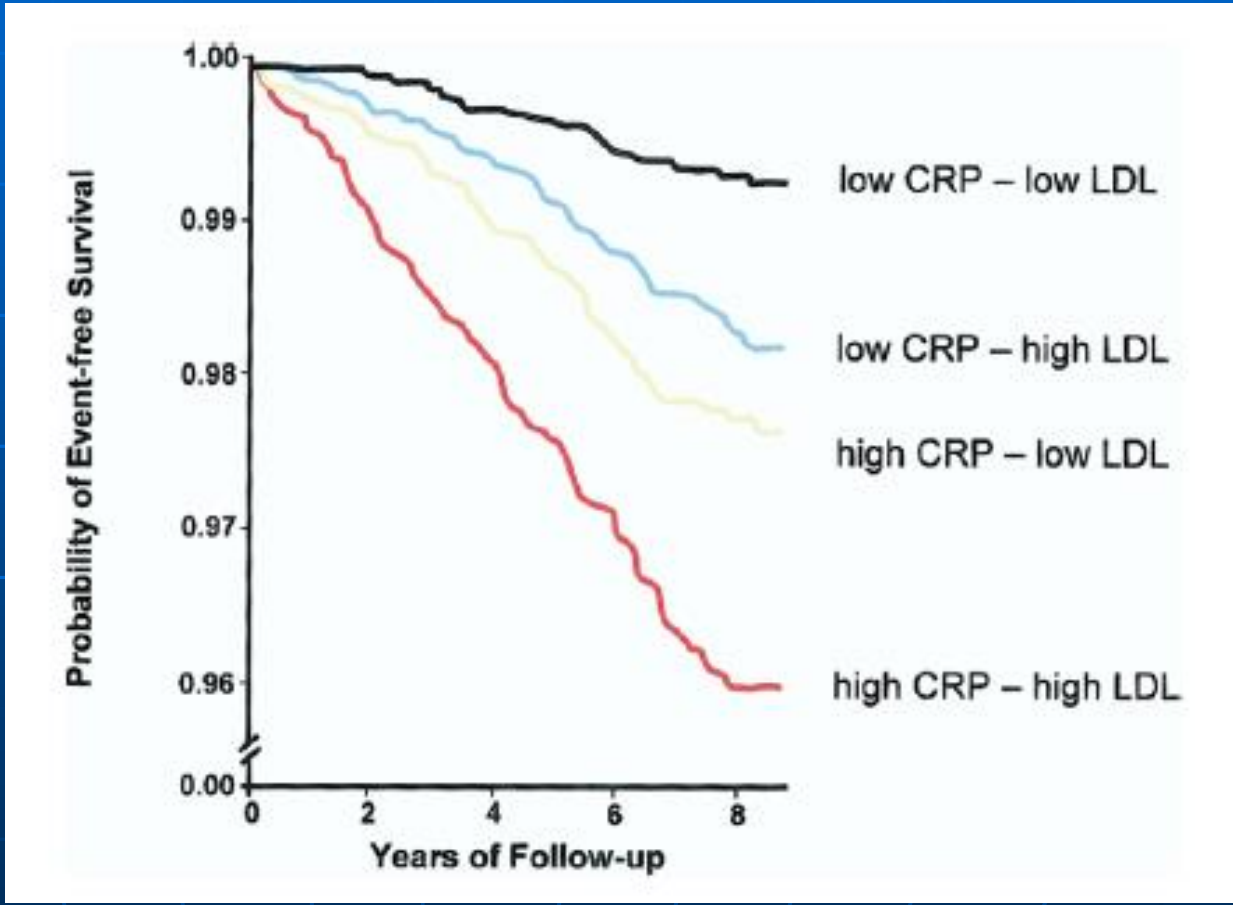
даже в отсутствие гиперлипидемии

Ridker PM et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial

J Am Coll Cardiol. 2005; 45 (10):1644-1648.

hsСРБ – маркер кардиоваскулярного риска

Повышенный *hs*СРБ указывает на развитие атеросклероза даже тогда, когда Х-ЛПНП не повышен



Verma S et al
C-reactive protein comes of age

Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2005) **2**, 29-36

С-реактивный белок - предиктор осложнений сердечно-сосудистой системы

СРБ – предиктор макрососудистых осложнений при метаболическом синдроме

При метаболическом синдроме (МС) – индуцируется воспаление в сосудах.

У взрослых пациентов с МС риск иметь СРБ выше 3,0 мг/л – в 4 раза выше, чем у здоровых.

При МС – повышенный СРБ связан с повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.

Ford E.S. et al. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. Diabetes Care. 2005; 28(4): 878-881

У здоровых детей СРБ – 0,5 мг/л

У детей с ожирением – 2,3 мг/л,

Desideri G et al. Early Activation of Vascular Endothelial Cells and Platelets in Obese Children J Clin Endocrinol Metab, June 2005, 90(6):3145–3152

СРБ и диабет 1-го типа

У пациентов с СД 1, но без осложнений, СРБ повышен в 3 раза

У пациентов с осложнениями СРБ повышен в 5 раз

hsСРБ – предиктор осложнений при диабете 1-го типа

Coulon J, et al. Increase in C-reactive protein plasma levels during diabetes in infants and young adults. Presse Med. 2005; 34 (2 Pt 1): 89-93

СРБ и диабет 2-го типа

При диабете 2-го типа Сердечно-сосудистые риски повышены в 2 – 4 раза.

Патогенез СД 2 сильно связан с индукцией острой фазы и повышеием СРБ

Garanty-Bogacka B, et al., Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. Neuro Endocrinol Lett. 2005 26(5):473-479

СРБ - предиктор рисков в нефрологии

У многих пациентов с трансплантированной почкой летальность связана не с отторжением трансплантата,

а с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Воспаление у таких пациентов непосредственно связано с атеросклерозом и именно оно может вызывать как отторжение пересаженной почки, так и сердечно-сосудистые заболевания.

Претрансплантационный уровень СРБ – это предиктор острого отторжения и хронической трансплантационной нефропатии

Cueto-Manzano AM et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. Transplantation. 2005; 80(1): 47-51

СРБ – предиктор рисков при гемодиализе

При гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением СРБ и провоспалительных цитокинов.

Причина такого воспаления не ясна; возможно:
- образование комплемента при контакте белков плазмы с мембраной,
- обратная фильтрация контаминированного диализата в кровоток,
- непосредственный контакт клеток крови с диализной мембраной.

Повышение СРБ во время гемодиализа
- на 1 мг/л - повышает риск летальности на 9%.
- на 3 мг/л - повышает риск летальности на 30%
Если после диализа СРБ не снижается – это плохой прогноз!

Korevaar JC et al. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. Am Soc Nephrol. 2004; 15 (11): 2916 - 2922

СРБ в оценке рисков при беременности

Беременные женщины с высоким СРБ в течение 5-19 недели беременности имеют высокий риск преждевременных родов.

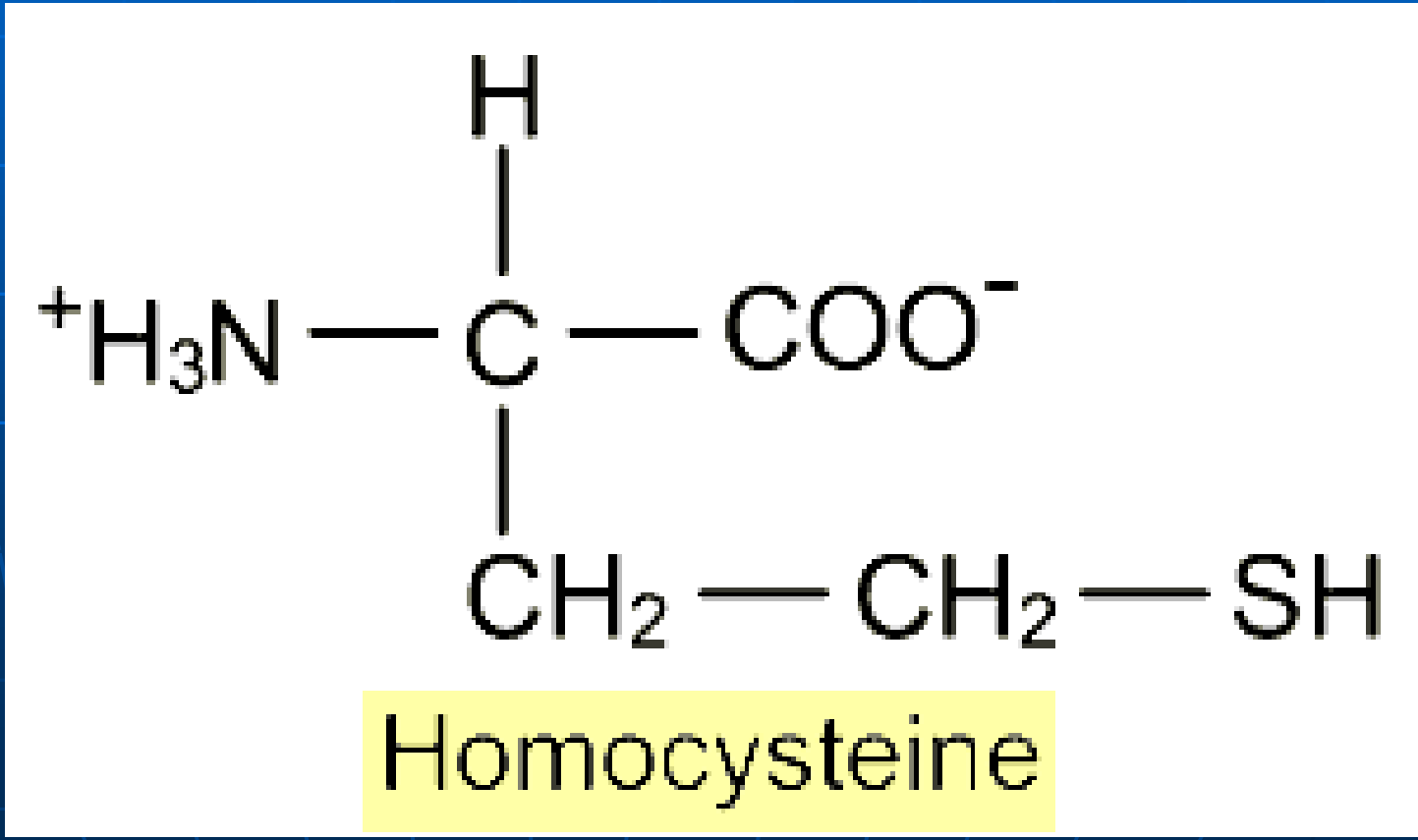
При доношенной беременности уровень СРБ - 2,4 мг/л
В случае преждевременных родов - 3,2 мг/л
При СРБ - 8 мг/л и выше риск преждевременных родов возрастает в 2,5 раза, независимо от других факторов риска.

Pitiphat W, et al Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery
Am J Epidemiol. 2005;162(11):1108-13

Гомоцистеин – предиктор ИБС и ее осложнений

Что такое гомоцистеин?

Серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма метионина и цистеина



Причины гипергомоцистеинемии

Дефицит витаминов

B_6,

B_{12}

фолиевой кислоты

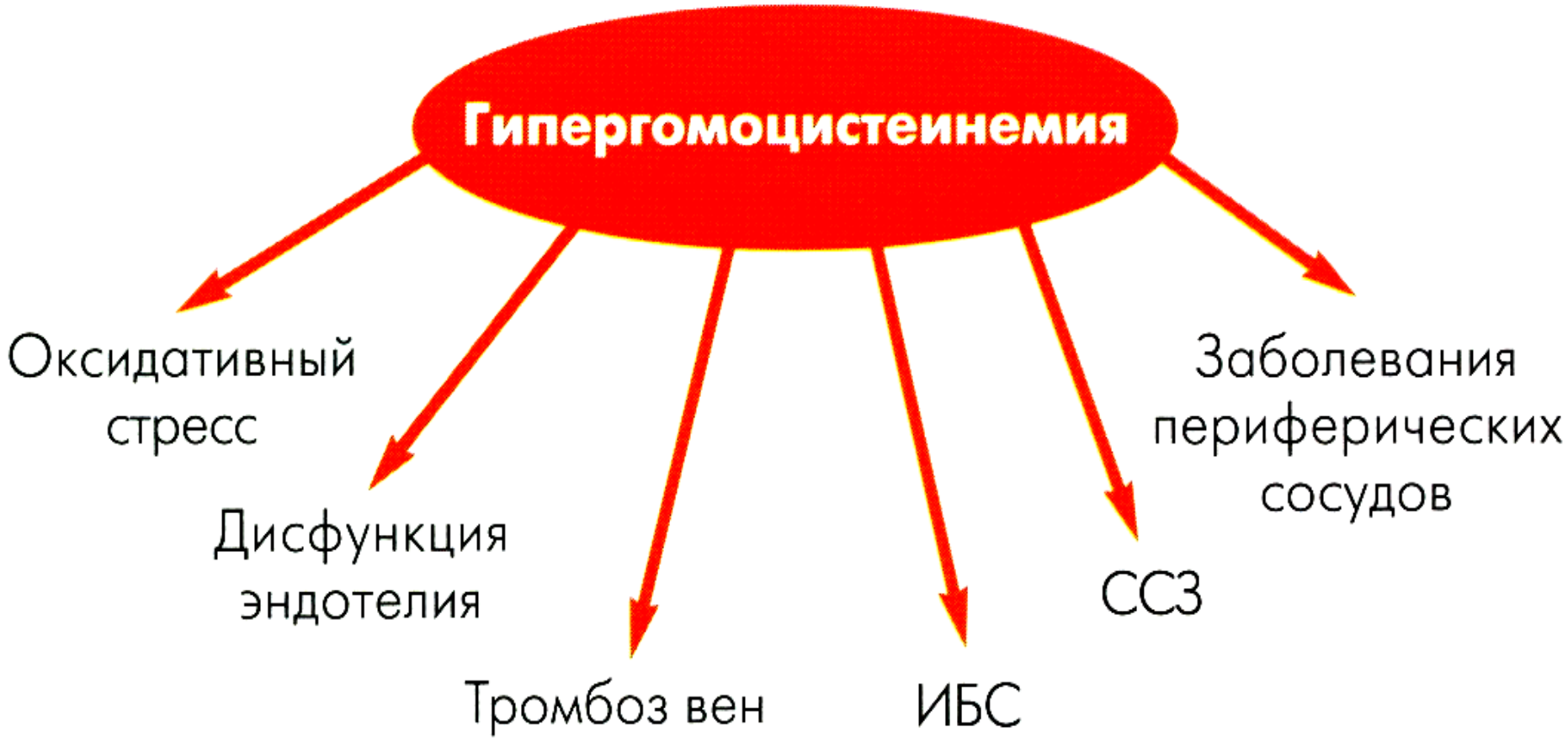
(кофакторы ферментов метаболизма ГЦ)

Некоторые патологии

(хроническая почечная недостаточность,
гипофункция щитовидной железы,
В 12 - дефицитная анемия,
онкологические заболевания)

Генетические дефекты,
повреждающие ферменты метаболизма гомоцистеина.

Последствия гипергомоцистеинемии



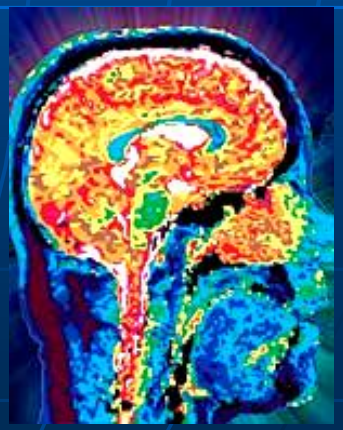
Почему необходимо измерять гомоцистеин

Диагностические значения высокого гомоцистеина

- Предиктор ИБС и ее осложнений
- Независимый фактор риска
- развития атеросклероза,
- ИМ,
- Инсульта.
- Высокий гомоцистеин увеличивает риск развития тромбоза глубоких вен
- Индикатор риска общей смертности
- Вызывает осложнения при беременности и родах (невынашивание беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода)
- Фактор риска развития сенильного остеопороза

Показания к измерению уровня гомоцистеина

- ИБС
- Гипертония
- Почечная недостаточность
- Тромбозы различного вида
- Диабет
- Гиперлипидемия
- Осложнения беременности
- Болезнь Альцгеймера
- Недостаточность витаминов
- Курение

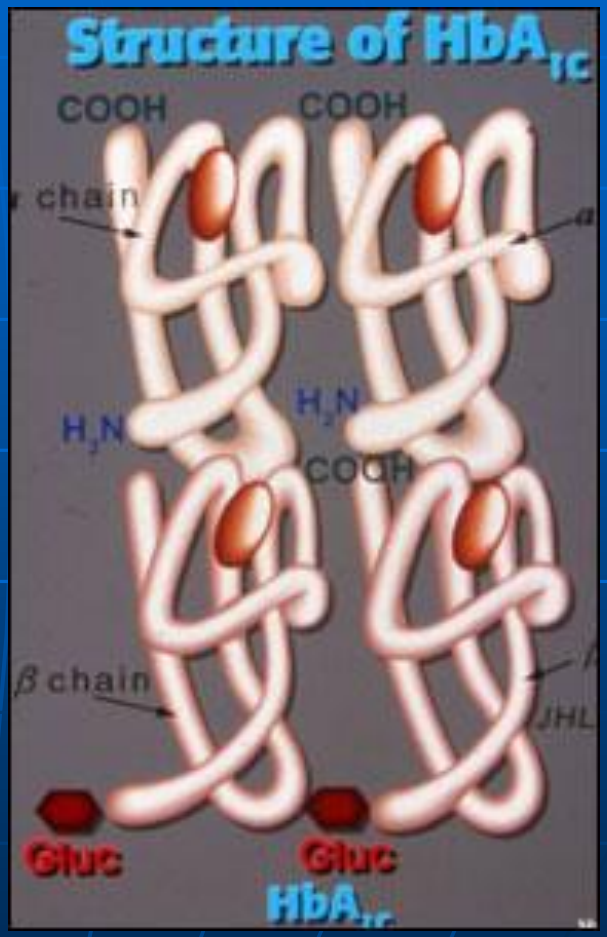


Гликозилированный гемоглобин HbA1c - предиктор макро- и микрососудистых осложнений диабета

HbA1c – «память» о сахаре в крови, которая предсказывает будущие осложнения

HbA1c - гликозилированный гемоглобин - Результат не энзиматической реакции между гемоглобином А, содержащемся в эритроцитах, и глюкозой сыворотки крови.

Концентрация HbA1c обуловлена средним уровнем глюкозы, который существует в течение жизни эритроцита



О чем говорит HbA1c

Эритроциты имеют разный возраст,

для усредненной характеристики уровня глюкозы,

связанной с HbA1c,

ориентируются

на полупериод жизни эритроцитов - 60 суток

Уровень HbA1c свидетельствует:

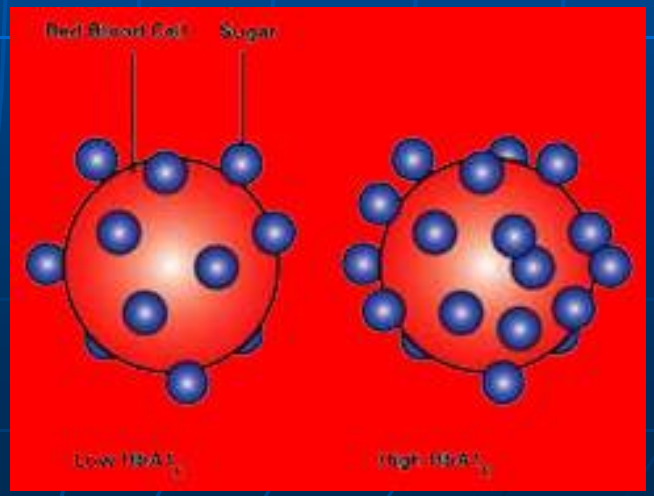
- об уровне глюкозы натощак,

- о препрандиальном и

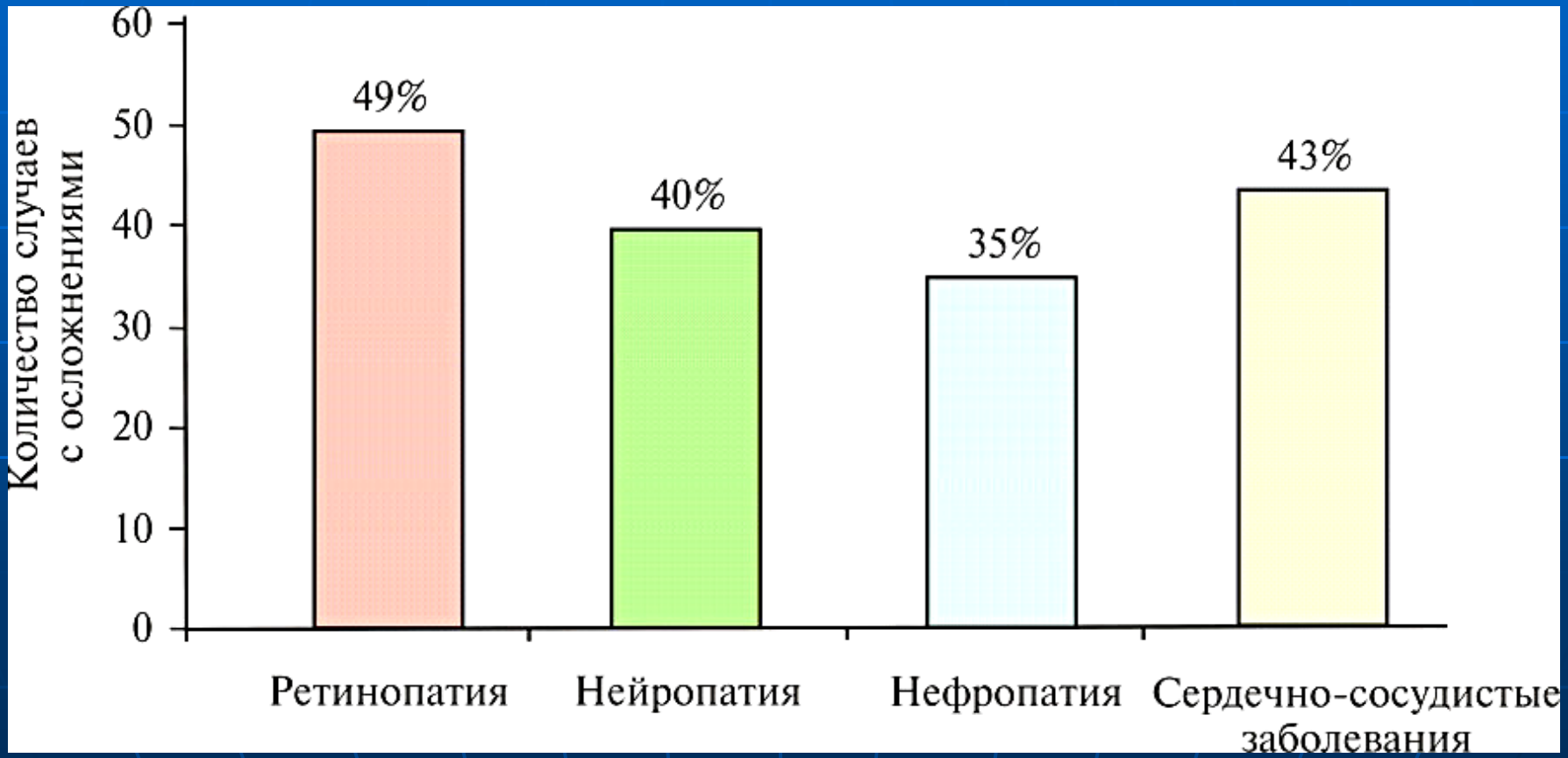
- о постпрандиальном

уровнях глюкозы одновременно.

HbA1c характеризует средний уровень глюкозы на протяжении последних 1- 2 месяцев



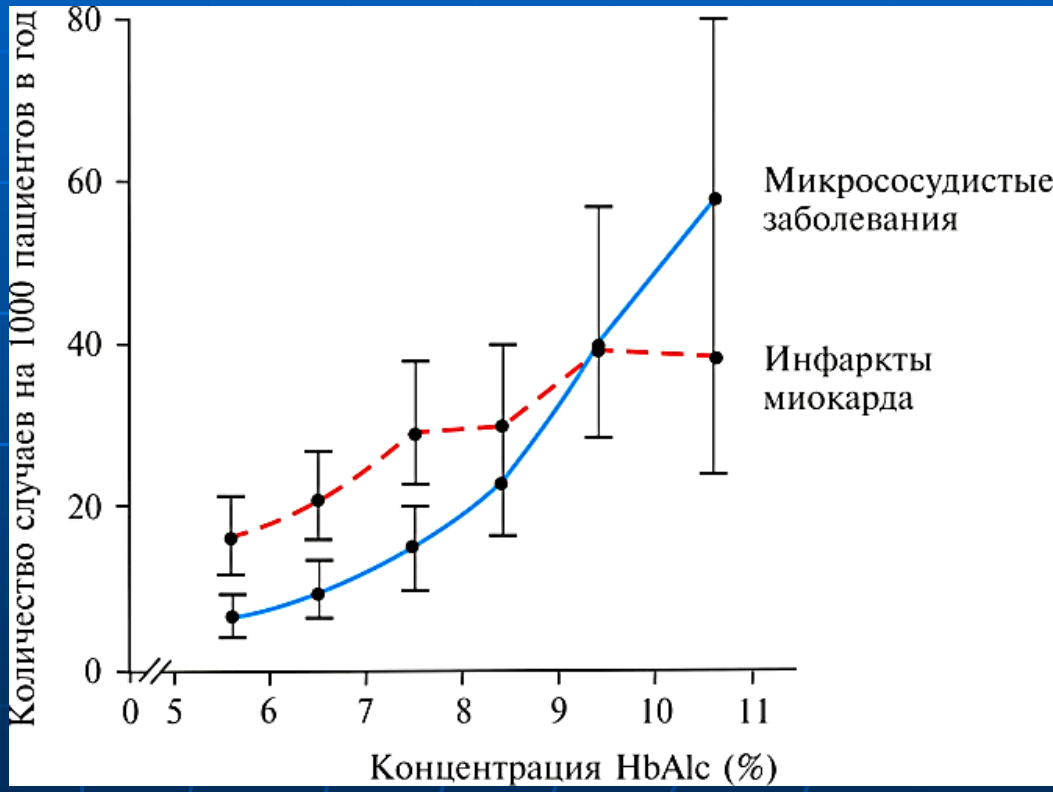
HbA1c и осложнения сахарного диабета



HbA1c – предиктор макро- и микрососудистых осложнений

Риск инфарктов миокарда повышается с уровня HbAlc, который обычно считается нормальным - 5.5%.

Риски микрососудистых осложнений при HbAlc выше 9% - возрастают быстрее, чем кардиориски



HbA1c – предиктор фатальных и нефатальных инфарктов миокарда

Повышение уровня HbA1c на 1% связано повышением риска фатальных и нефатальных ИМ на 14%.

Связь между уровнями HbA1c и показателями рисков - линейна.

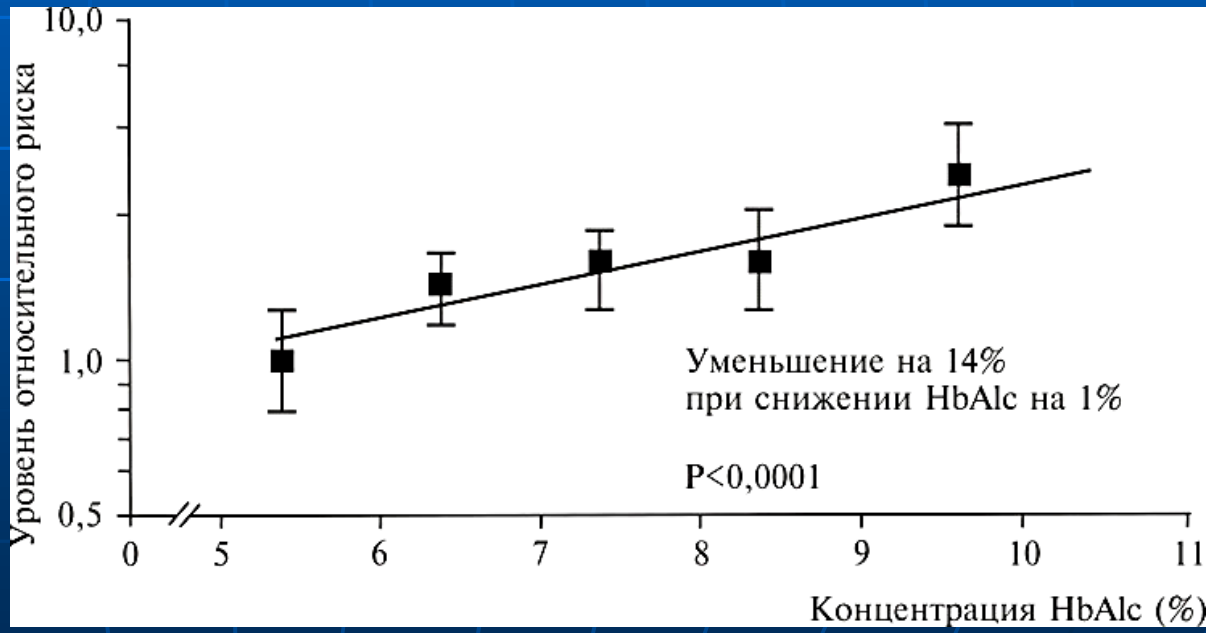
Кардиориски возрастают уже при уровнях HbA1c, меньших, чем 7%, которые считаются нормальными

Для лиц, не имеющих диабетов, при HbA1c ниже 4.6%,

связи между HbA1c и кардиорисками нет.

Но при уровнях 4.6% и выше - Кардиориски возрастают.

У лиц, не имеющих диабета, «нормальные» уровни HbA1c 4.6% - 6.0% связаны с кардиорисками.



Selvin E, et al Diabetes Care. 2005, 28(8):1965-1973.

HbA1c - предиктор смертности

У мужчин и женщин возрастом от 45 до 79 лет повышение HbA1c на 1% связано с повышением риска общей смертности на 20-30%.

Снижение HbcA1 на 1% связано с понижением рисков осложнений на 21%.

При снижении HbcA1 на 1%, смертность от
- диабета снижалась на 15-27%,
- от инфарктов - на 8% - 21%
- от микрососудистых осложнений на 34-41%.

Khaw KT et al. Ann Intern Med. 2004; 141(6): 413-420.

HbA_{1c} and Mortality

Mortality at Follow-up	<5.0% (N = 1204)	5.0 – 5.4% (N = 1605)	5.5 – 6.9% (N = 1611)	>7.0%** (N = 81)
All Cause				
Rate*	1.65 ↓	2.33 ↓	3.43 ↓	4.35 ↓
Relative Risk	1.00	1.41	2.07	2.64
CV-Disease				
Rate*	0.50	1.27	1.24	2.54
Relative Risk	1.00	2.53	2.46	5.04
IHD				
Rate*	0.31	0.86	0.87	1.63
Relative Risk	1.00	2.74	2.77	5.20

*Per 100 patient years adjusted for known risk factors.
**Known diabetes excluded.
EPIC-NORFOLK Study; BMJ 322:1, 2001

HbA1c и тяжесть повреждений коронарных артерий

Ангиография и определение уровней HbA1c у больных диабетом 2 типа с сердечной болью

Hb A1c - 6.68 % - стенозов в сосудах нет

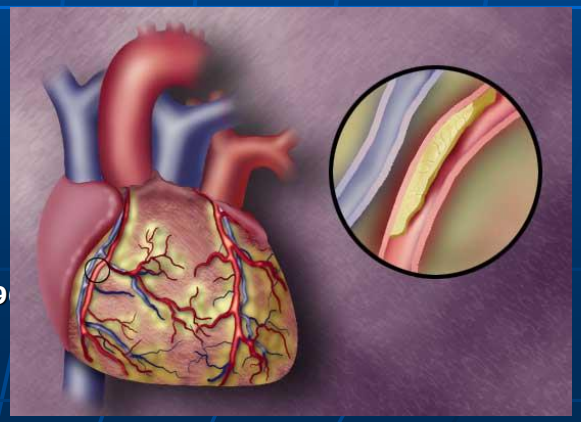
Hb A1c - 8.0 % - стеноз одного сосуда

Hb A1c - 8.8 3% - стеноз двух сосудов

Hb A1c - 10.40 % - стеноз в 3-4 сосудах

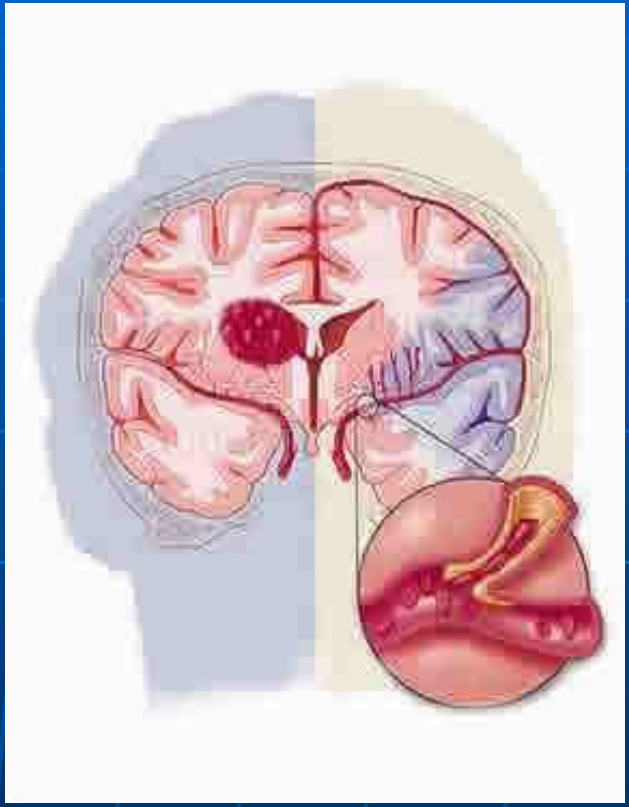
«Чем выше HbA1c – тем больше поврежденных коронарных сосудов»

Ravipati G et al Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus Am J Cardiol. 2006 Apr 1; 97(7):968-9



HbA1c - предиктор ишемических инсультов

Повышенный уровень HbA1c – независимый фактор риска инсульта как у лиц, страдающих диабетом, так и у не диабетиков.



Selvin E et al, Lancet Neurol. 2005; 4(12):821-826.

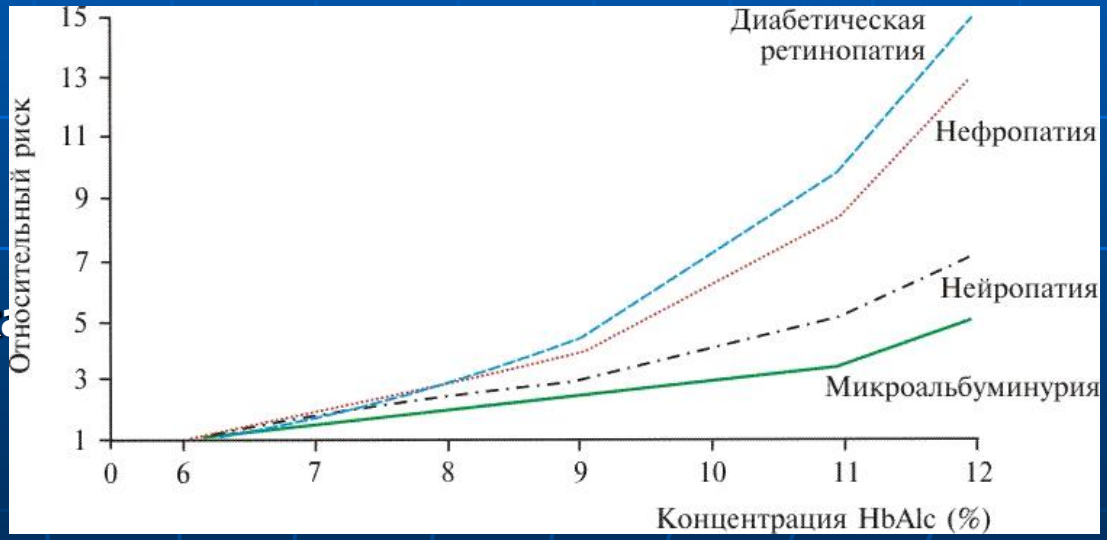
HbA1c – предиктор осложнений периферической сосудистой системы

Повышенные уровни HbA1 предсказывают 4 типа микрососудистых осложнений

Skyler JS Endocrinol Metab Clin North Am.
1996 ; 25(2):243-254

Повышение HbA1c на 1 % связано с повышением риска микрососудистых заболеваний на 28% .

Adler AI, et al Diabetes Care.
2002;25(5):894-899



HbA1c и контроль осложнений диабета Риски обратимы

Согласно трем независимым широкомасштабным исследованиям снижение HbA1c на 1% приводило к значительному снижению риска

- ретинопатий,
- нефропатий,
- нейропатий
- сердечно-сосудистых заболеваний

Lower A1C Reduces Incidence of Complications

A1C	DCCT 9 → 7%	Kumamoto 9 → 7%	UKPDS 8 → 7%
Retinopathy	63%	69%	17-21%
Nephropathy	54%	70%	24-33%
Neuropathy	60%	–	–
Macrovascular disease	41%*	–	16%*

*Not statistically significant.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
Ohkubo Y et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-117.
UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) 33. *Lancet.* 1998;352:837-853.

Гликозилированный гемоглобин HbA1c – предиктор рисков беременности и плода.

HbA1c и риски при беременности

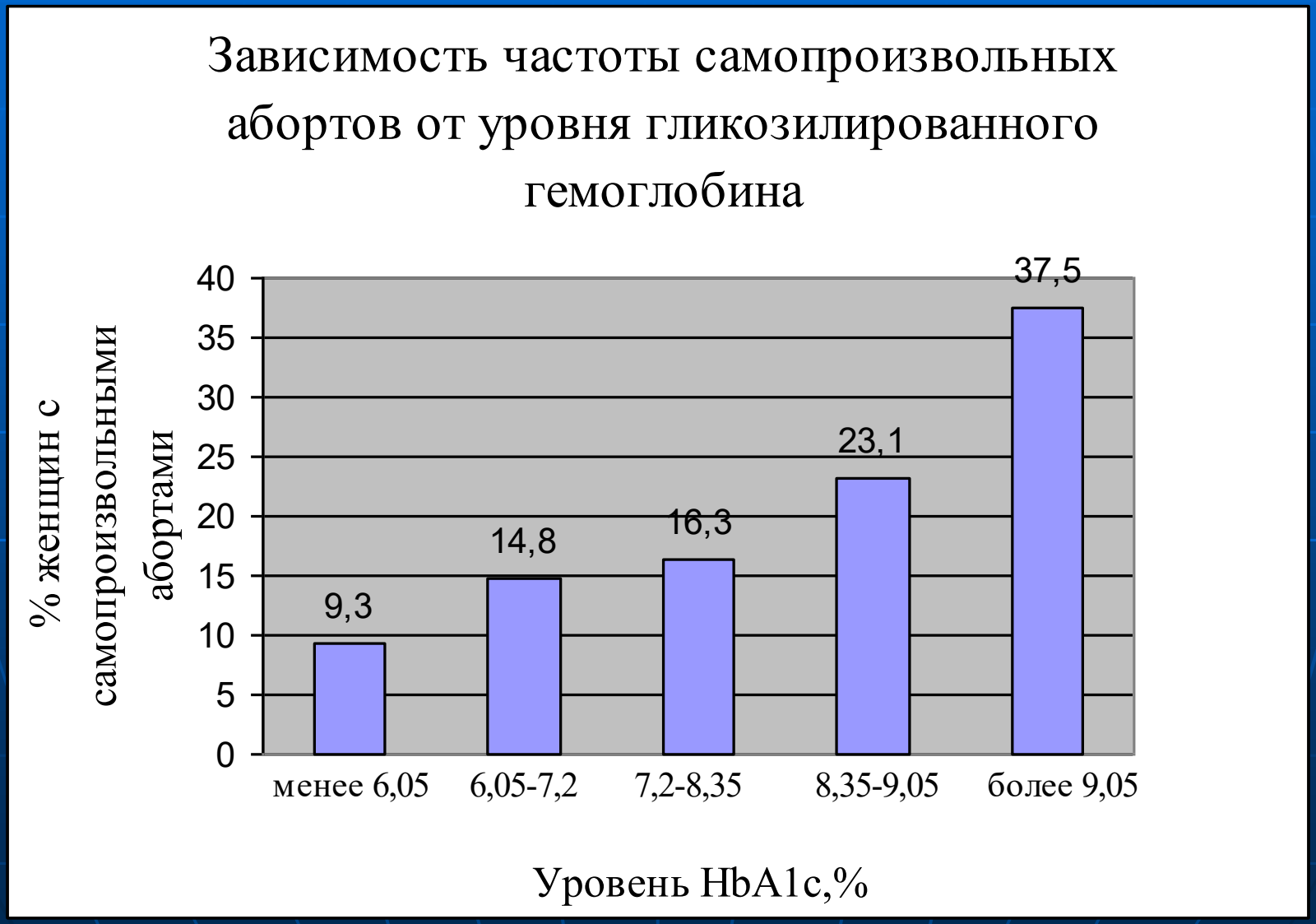
Определение HbA1c незаменимо для больных диабетом женщин как при планировании беременности, так и на ее протяжении.

Повышенный уровень HbA1c на протяжении 6 месяцев до зачатия и в течение I триместра беременности коррелирует с ее негативным исходом.

Жесткий контроль за уровнем HbA1c позволяет снизить частоту пороков развития плода с 33% до 2%.

Roland JM et al. Diabet Med. 2005 Dec;22(12):1774-1777

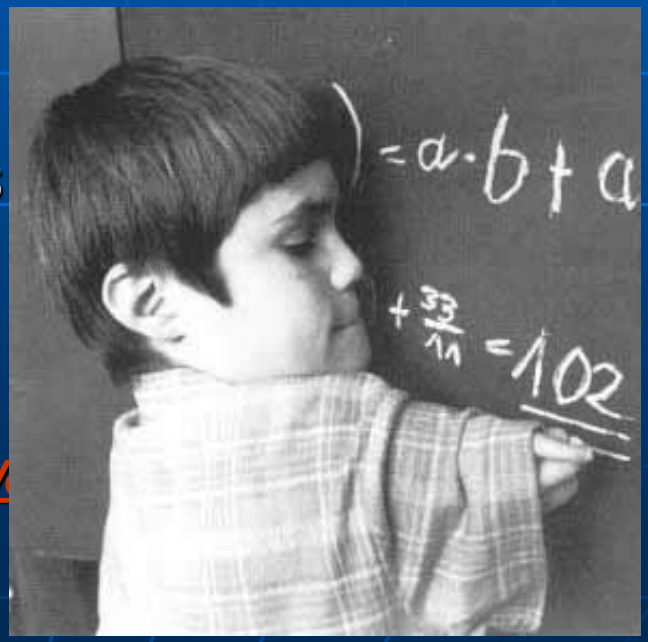
HbA1c при беременности



HbA1c при беременности

Зависимость частоты возникновения врожденных пороков развития новорожденных от уровня HbA1c в крови женщин с СД в первом триместре беременности

Уровень HbA1c, %	Количество новорожденных с пороками развития, %
< 6,9	0 – 1
7,0 – 8,5	4 -- 5
8,6 – 9,9	10 – 15
10,0 – 14,0	20
> 14	40



Для нормального развития плода необходимо, чтобы HbA1c был менее 6,4%

Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет 1 типа и беременность. Фарматека, 2002, №5,.с.30–36

HbA1c - предиктор колоректального рака

Нарушения метаболизма глюкозы связаны с риском возникновения рака прямой кишки.

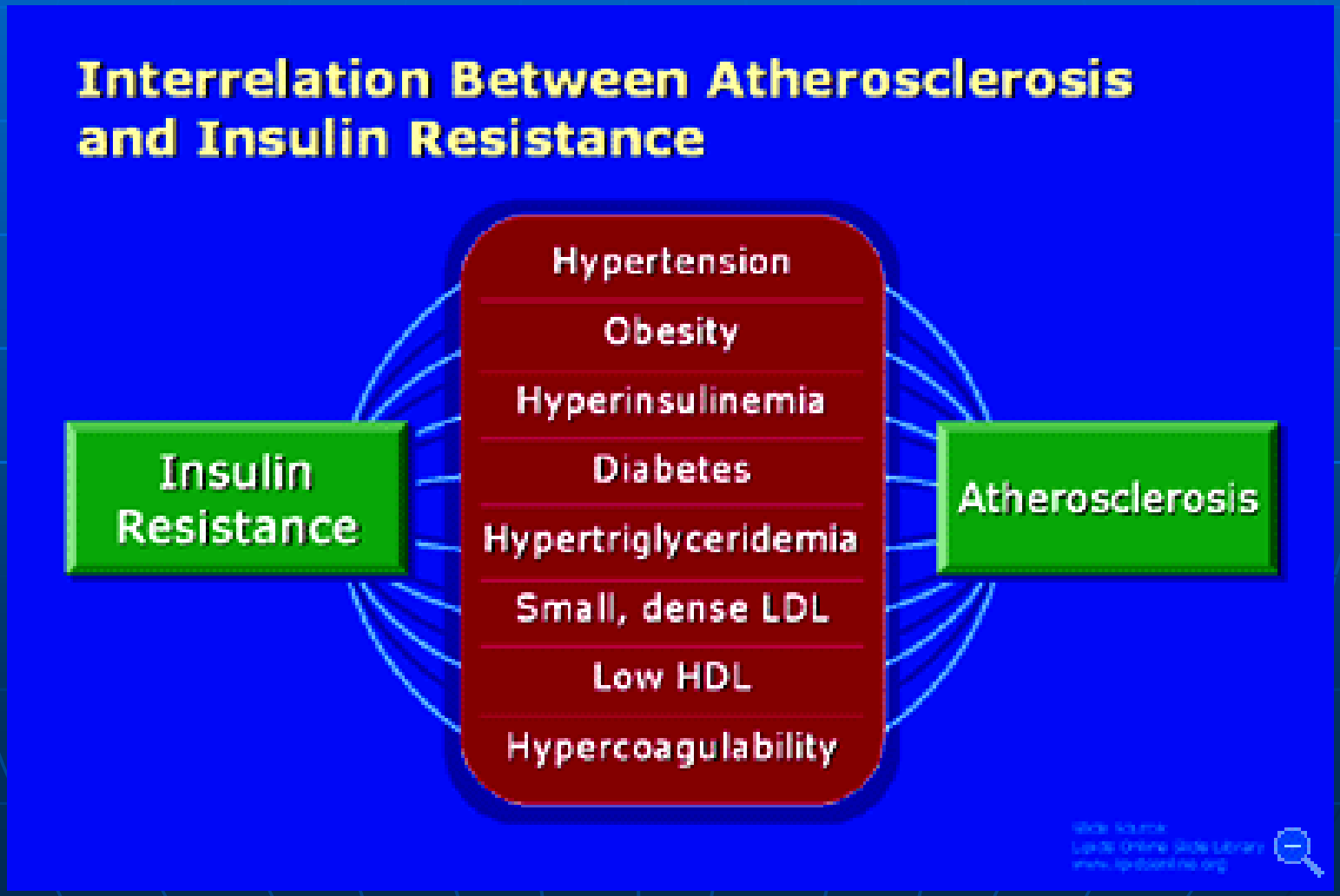
Наименьший риск наблюдается при HbA1c ниже 5%, затем риск возрастает с ростом уровня HbA1c.

Диабеты повышают риск рака прямой кишки в 3 раза, уровень HbA1c – количественный показатель этого риска.

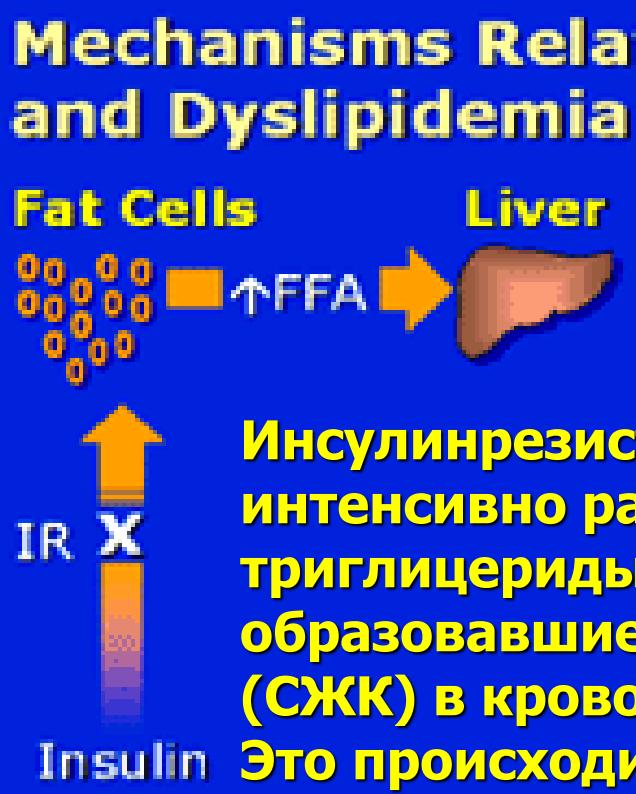
Khaw KT, et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; 13(6):915-919

Свободные жирные кислоты -
новый маркер инсулинрезистентности
и предиктор ее осложнений
NEFA Non-esterified fatty acids

Взаимосвязь между атеросклерозом и инсулинрезистентностью



Инсулинрезистентность и дислипидемия

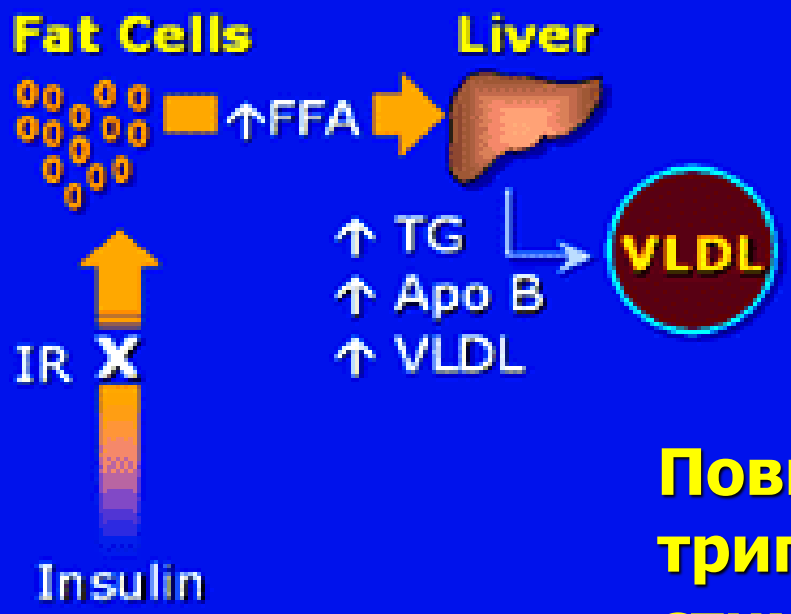


Инсулинрезистентные жировые клетки интенсивно расщепляют содержащиеся в них триглицериды и высвобождают образовавшиеся свободные жирные кислоты (СЖК) в кровоток.

Это происходит как при ожирении, так и без него. СЖК поглощаются печенью и там превращаются в триглицериды.

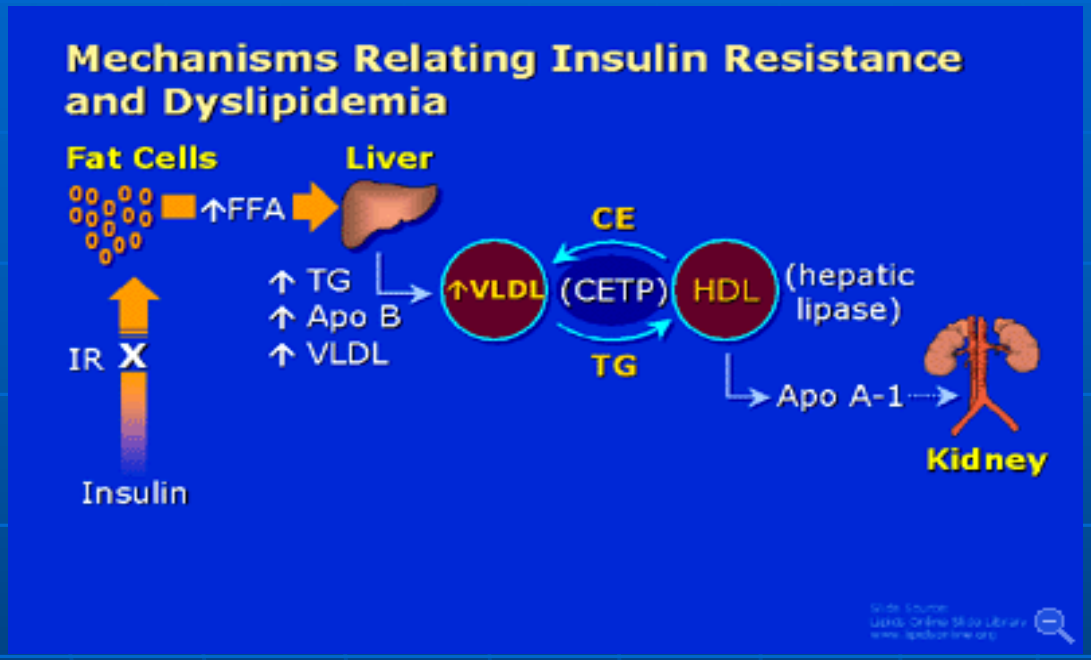
СЖК - новый маркер инсулинрезистентности

Инсулинрезистентность и дислипидемия



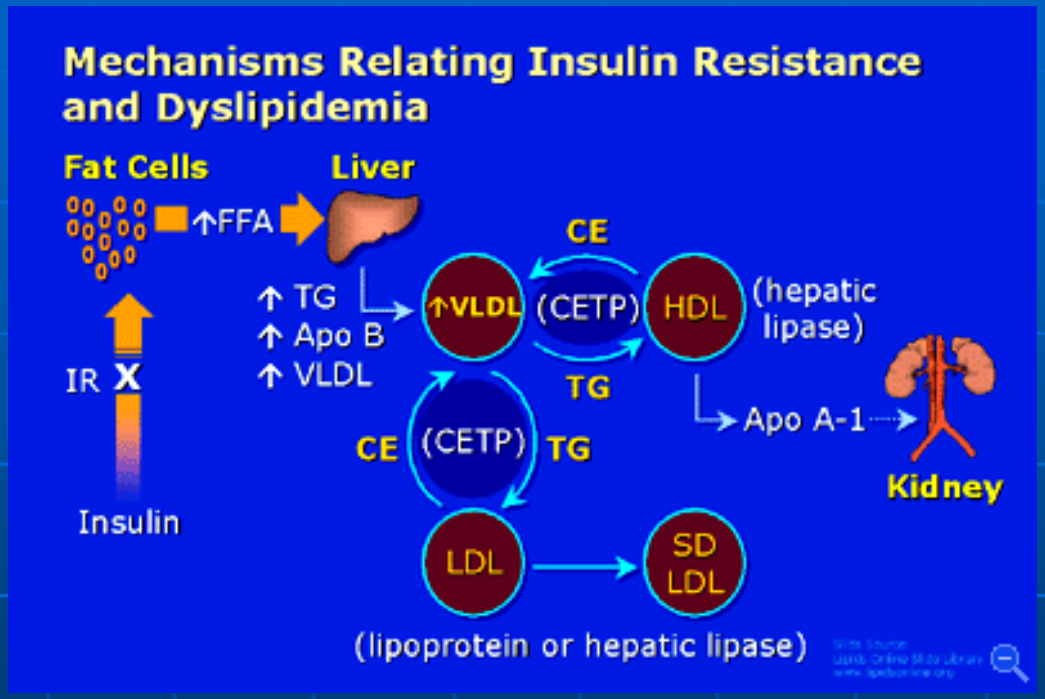
Повышение в печени триглицеридов стимулирует образование Апо В и Х-ЛПОНП, что ведет к дислипидемии

Инсулинрезистентность и дислипидемия



При высоком уровне Х-ЛПОНП и нормальном уровне холестерин эфир трансферазы (cholesteryl ester transfer protein - CETP) триглицериды из Х-ЛПОНП переходят в Х-ЛПВП,
а холестерин из Х-ЛПВП переходит в Х-ЛПОНП.
В результате образуются: богатые холестерином очень атерогенные ремнантные частицы Х-ЛПОНП и Х-ЛПВП, содержащий много триглицеридов и мало холестерина.
Такие Х-ЛПВП теряют триглицериды (из-за гепатитной липазы) и Апо А1.
В итоге уровень антитерогенного Х-ЛПВП понижается

Инсулинрезистентность и дислипидемия



При высоком уровне Х-ЛПОНП, богатых триглицеридами, фермент СЕТР переносит триглицериды из Х-ЛПОНП в Х-ЛПНП, и переносит холестерин из Х-ЛПНП в Х-ЛПОНП.
Богатые триглицеридами Х-ЛПНП из-за гепатитной или липопротеиновой липазы теряют триглицериды, уменьшаются в размерах и становятся очень атерогенными мелкими плотными Х-ЛПНП

Свободные жирные кислоты

Повышенный уровень СЖК –

фактор риска:

- инсулинрезистентности,

- гиперинсулинемии

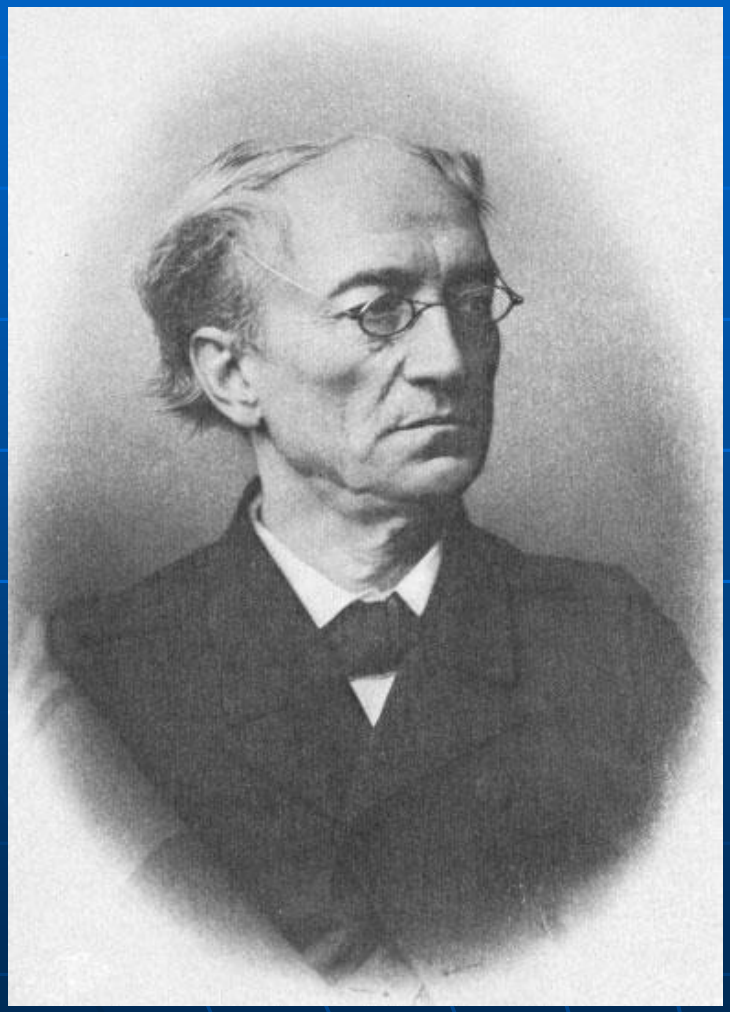
- метаболического синдрома и

- сердечно-сосудистых заболеваний

Нормальные значения –

0,1 – 0,5 ммоль/л

Можно ли предсказывать будущее?



Нам не дано предугадать,
Как наше слово отзовется,
Но нам предчувствие дается,
Как нам дается благодать.

Ф.И. Тютчев