

DISLIPIDEMIE

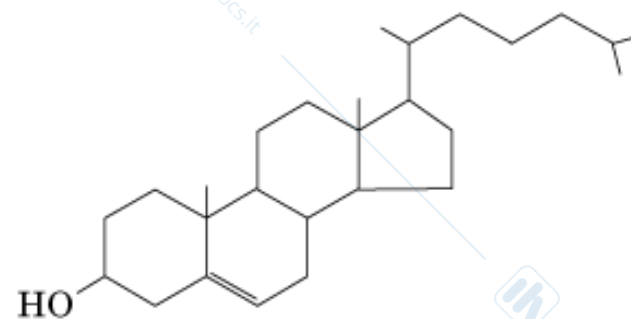
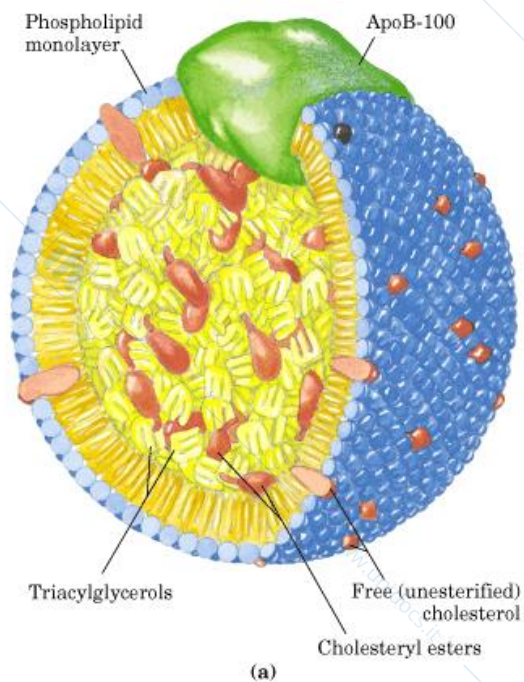
Triacilgliceroli o trigliceridi

Colesterolo

Lipoproteine

LIPOPROTEINE

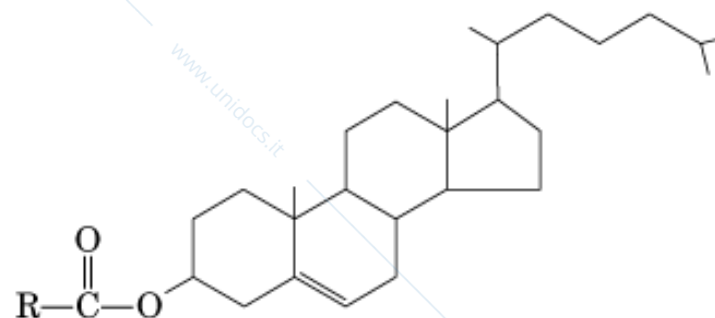
LDL



Cholesterol

acyl-CoA-cholesterol
acyl transferase
(ACAT)

Fatty acyl-CoA
CoA-SH



Cholesteryl ester

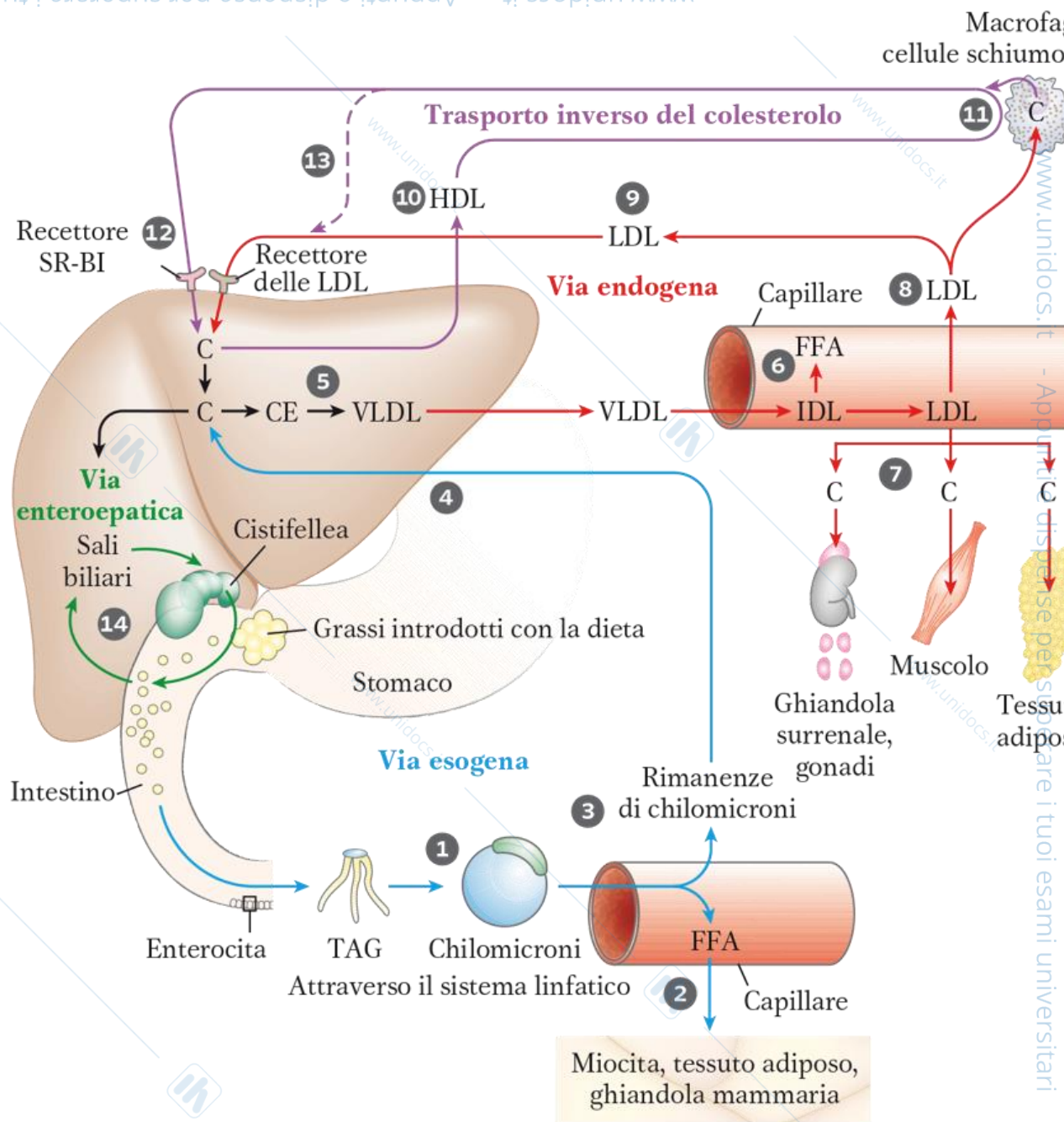
idrofobico

Più idrofo

Gli esteri del colesterolo vengono trasportati all'interno delle lipoproteine plasmatiche

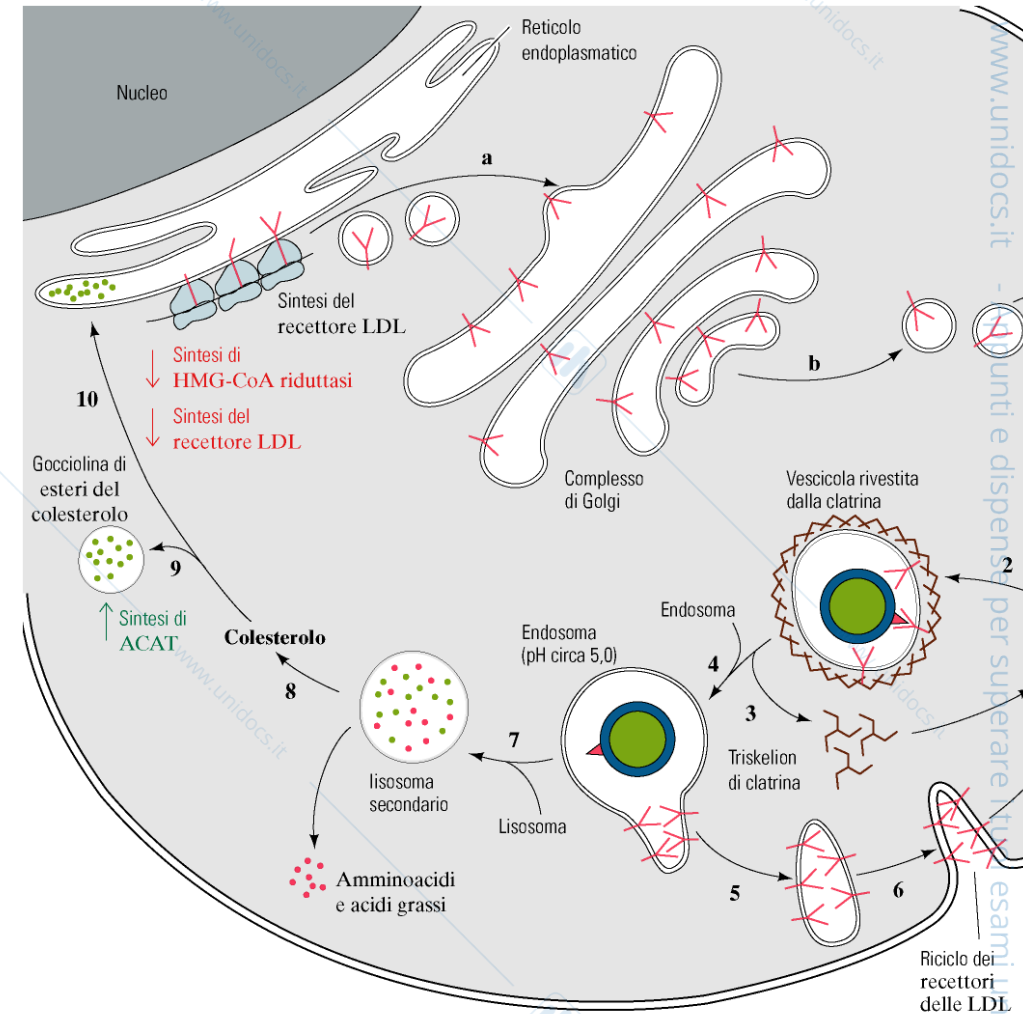
Trasporto del colesterolo:

- Via esogena: dalla dieta
- Via endogena: sintesi epatica



RECETTORE delle LDL

Espresso dal fegato e nella maggior parte dei tessuti
Interagisce con ApoB100 e ApoE
Media l'ingresso di LDL, chilomicroni remnants, IDL



ACAT = AcilCoA:colesterolo acil transfer

Eccesso di LDL in circolo e formazione delle placche aterosclerotiche

Rischio di Coronary Heart Disease (CHD)

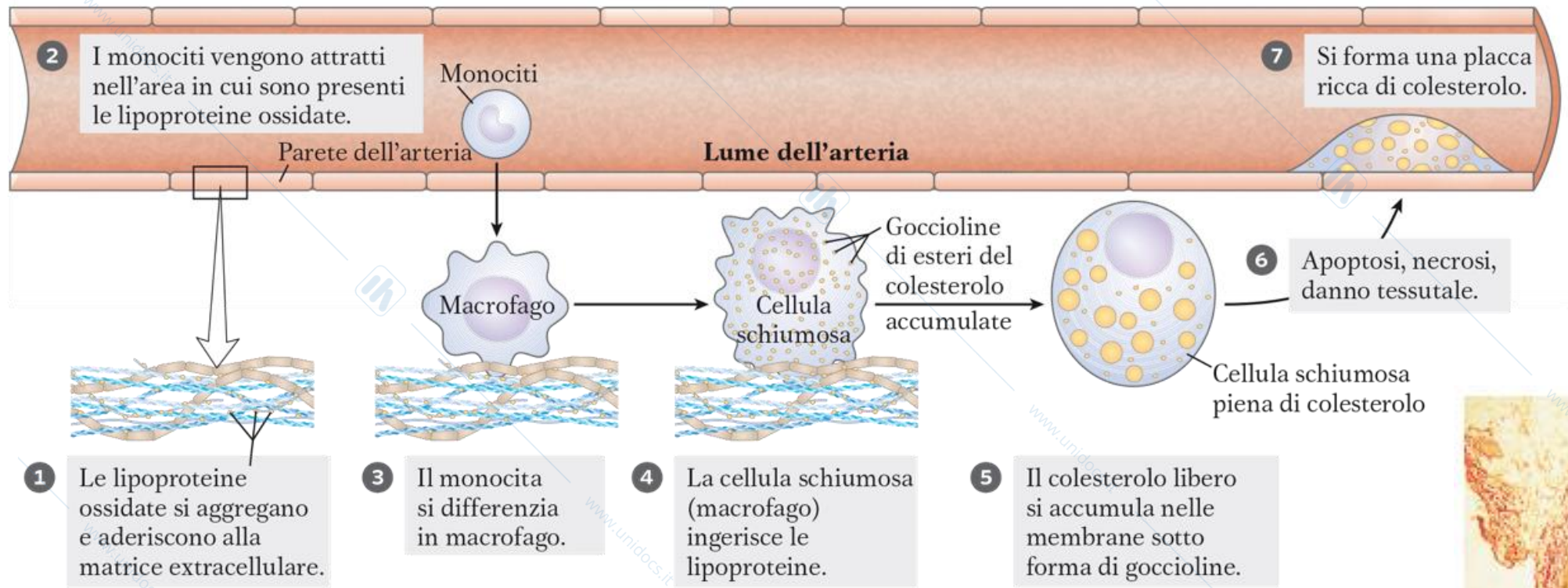


FIGURA 24.36 Fotografia microscopica. La veduta è all'interno dell'arteria con la placca mostrata in giallo.

LIPOPROTEINE

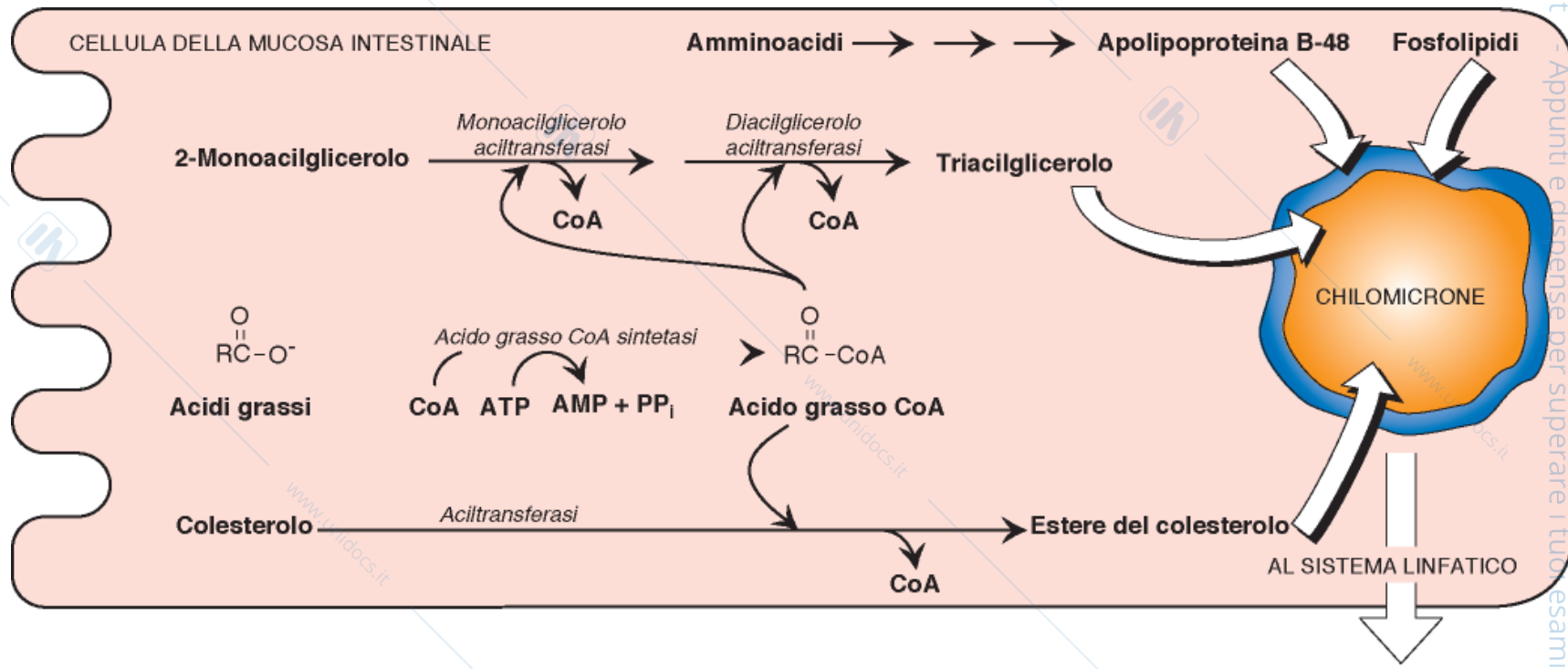
PRO-ATEROGENICHE

- VLDL
- IDL
- LDL
- Lipoproteina (a) o LP(a)

ANTI-ATEROGENICHE

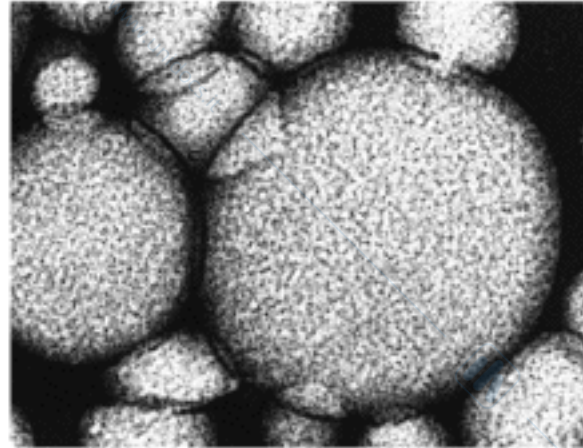
HDL

Sintesi dei chilomicroni nell'enterocita

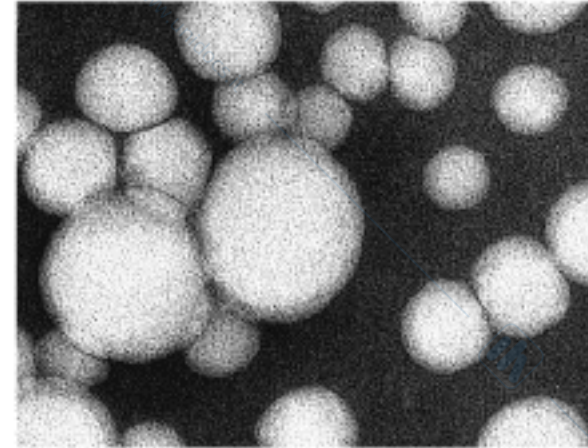


Classi di lipoproteine al microscopio elettronico

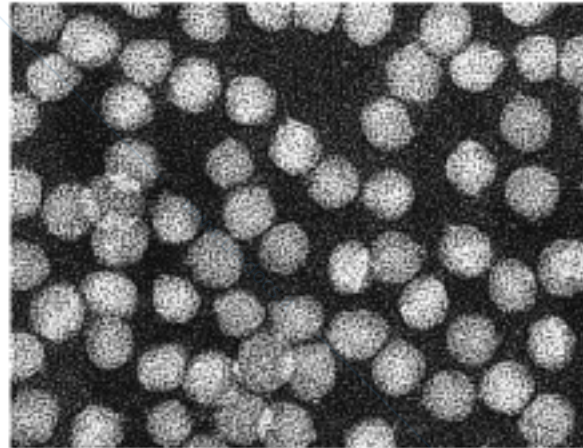
Più grandi, meno dense



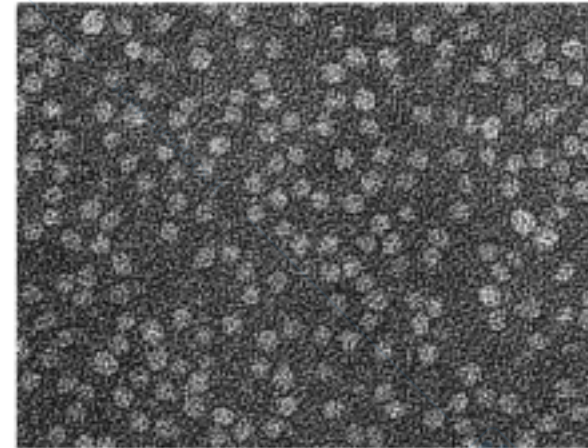
Chylomicrons (50–200 nm diameter)



VLDL (28-70 nm diameter)



LDL (20-25 nm diameter)



HDL (8-11 nm diameter)

(b)

Meno grandi, più dense

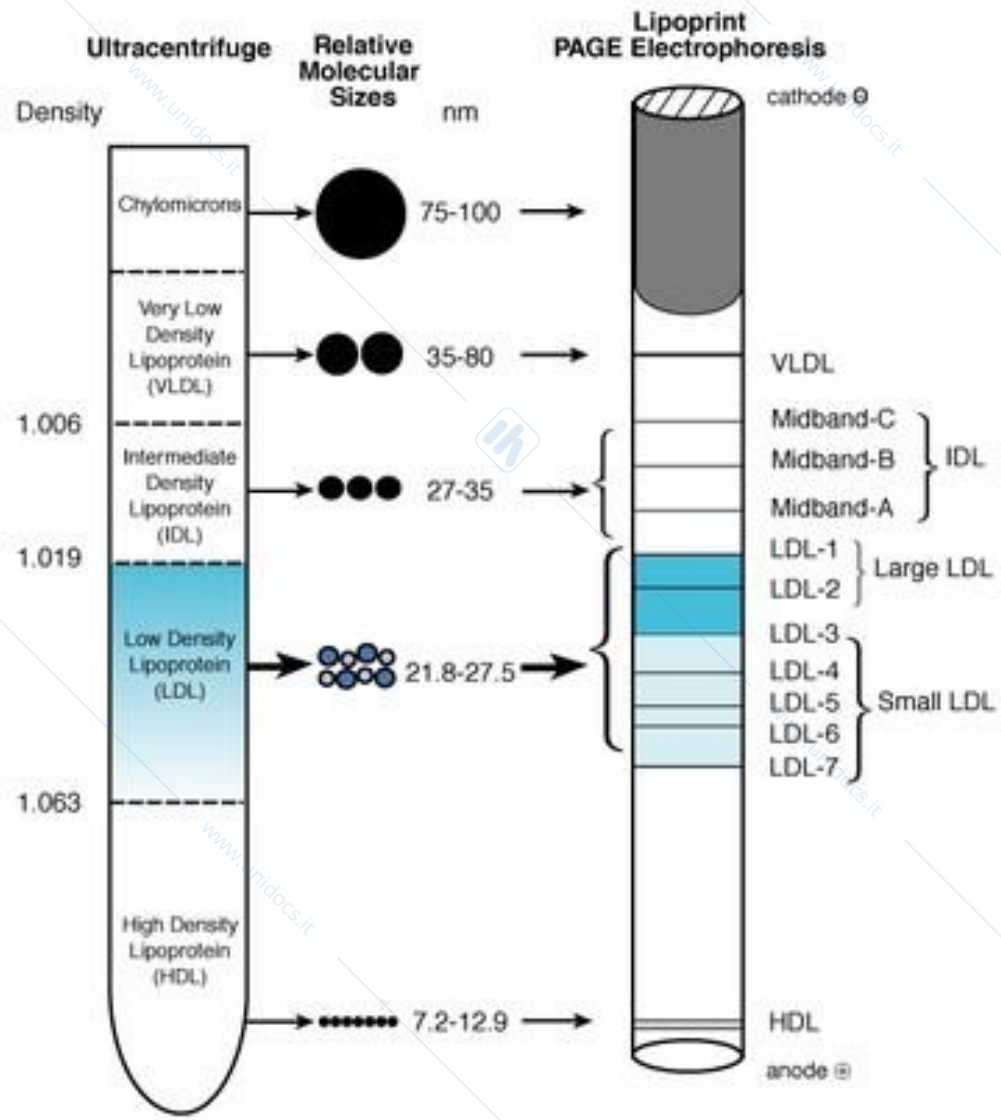


Tabella 11.1 Caratteristiche delle lipoproteine plasmatiche

| Lipoproteina | Densità (g/mL) | Diametro (nm) | Lipidi | Apoproteine |
|------------------------------|----------------|---------------|-----------------------------|-----------------|
| Chilomicroni | <0,930 | 75-1200 | Trigliceridi | B-48, C, E |
| Chilomicroni <i>remnants</i> | 0,930-1,006 | 30-80 | Trigliceridi Colesterolo | B-48, E |
| VLDL | 0,930-1,006 | 30-80 | Trigliceridi | B-100, E, C |
| IDL | 1,006-1,019 | 25-35 | Trigliceridi Colesterolo | B-100, E, C |
| LDL | 1,019-1,063 | 18-25 | Colesterolo | B-100 |
| HDL | 1,063-1,210 | 5-12 | Colesterolo Fosfolipidi | A-I, A-II, C, E |
| Lp(a) | 1,055-1,085 | ~30 | Colesterolo | B-100, (a) |

LE APO-LIPOPROTEINE

- Partecipano alla biosintesi delle particelle
- Svolgono un ruolo Strutturale
- Attivano o inibiscono enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine
- Consentono il riconoscimento dei recettori specifici

Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

| Lipoprotein | Density (g/mL) | Composition (wt %) | | | | |
|--------------|----------------|--------------------|---------------|------------------|--------------------|------------------|
| | | Protein | Phospholipids | Free cholesterol | Cholesteryl esters | Triacylglycerols |
| Chylomicrons | <1.006 | 2 | 9 | 1 | 3 | 85 |
| VLDL | 0.95–1.006 | 10 | 18 | 7 | 12 | 50 |
| LDL | 1.006–1.063 | 23 | 20 | 8 | 37 | 10 |
| HDL | 1.063–1.210 | 55 | 24 | 2 | 15 | 4 |

Apolipoproteins of the Human Plasma Lipoproteins

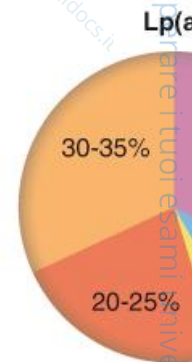
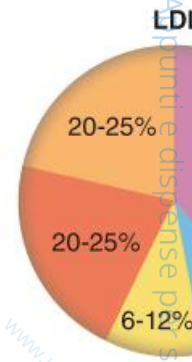
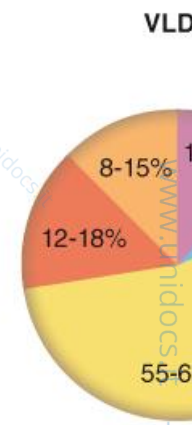
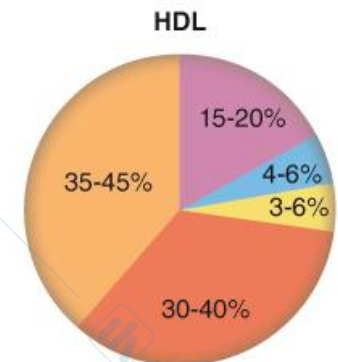
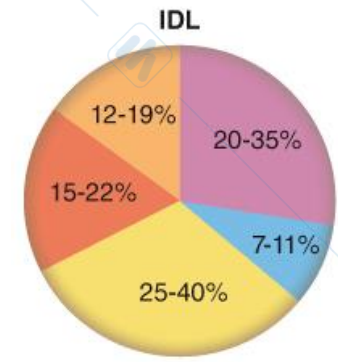
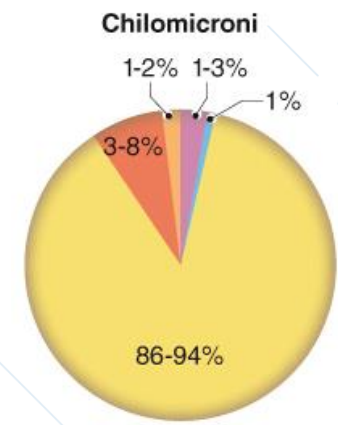
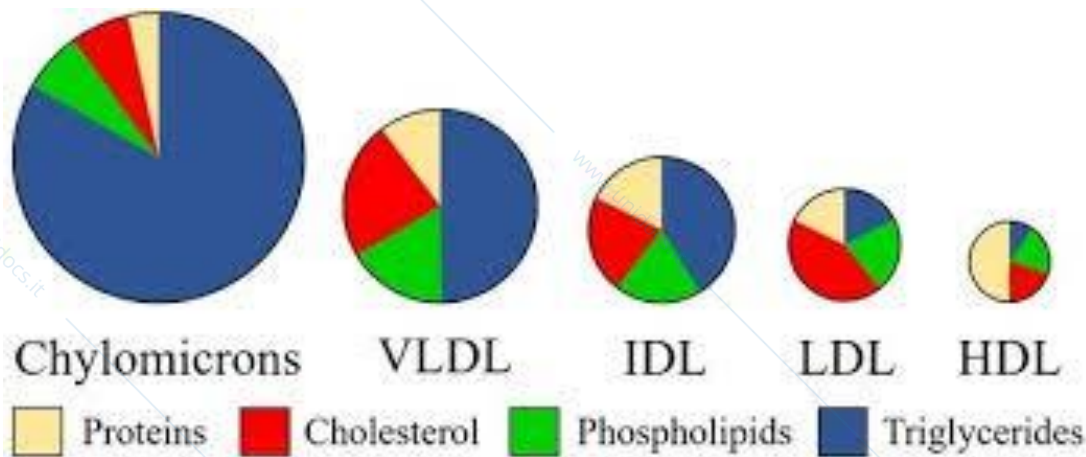
| Apolipoprotein | Molecular weight | Lipoprotein association | Function (if known) |
|----------------|------------------|-------------------------|---|
| ApoA-I | 28,331 | HDL | Activates LCAT; interacts with ABC transporter |
| ApoA-II | 17,380 | HDL | |
| ApoA-IV | 44,000 | Chylomicrons, HDL | |
| ApoB-48 | 240,000 | Chylomicrons | |
| ApoB-100 | 513,000 | VLDL, LDL | Binds to LDL receptor |
| ApoC-I | 7,000 | VLDL, HDL | |
| ApoC-II | 8,837 | Chylomicrons, VLDL, HDL | Activates lipoprotein lipase |
| ApoC-III | 8,751 | Chylomicrons, VLDL, HDL | Inhibits lipoprotein lipase |
| ApoD | 32,500 | HDL | |
| ApoE | 34,145 | Chylomicrons, VLDL, HDL | Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants |

Figura 11.1: Composizione delle lipoproteine plasmatiche.

HDL, lipoproteine a densità alta; LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa. CE, colesterolo esterificato; CL, colesterolo libero; TG, trigliceridi; PL, fosfolipidi.



A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
Edises



LDL: VARIANO PER DIMENSIONI E DENSITÀ

LDL più piccole e dense (più aterogeniche):

Minore affinità per il recettore epatico

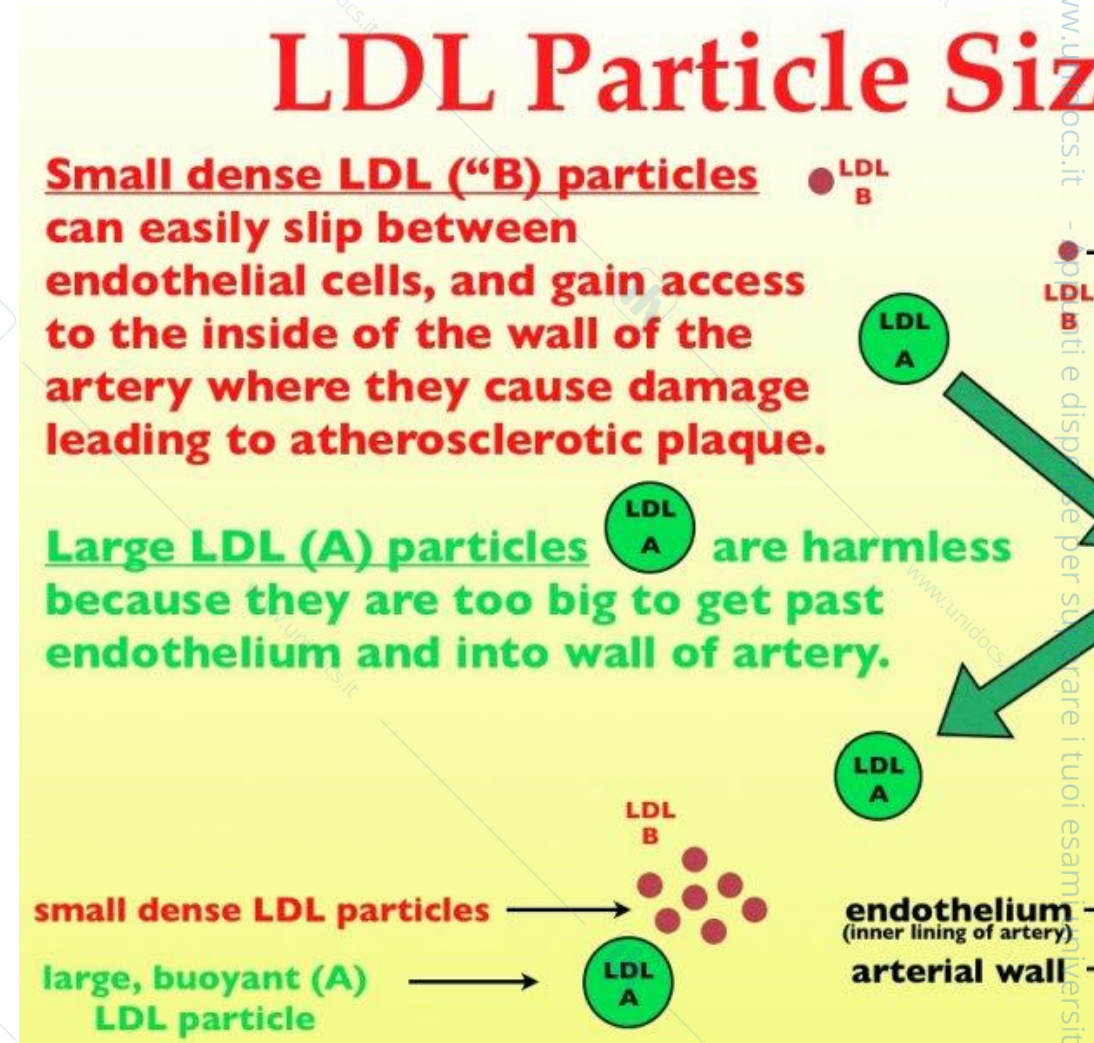
Penetrano più facilmente nelle pareti delle arterie

Correlano con

Ipertrigliceridemia, basse HDL,

obesità, diabete di tipo 2,

infiammazione



LIPOPROTEINA (A)

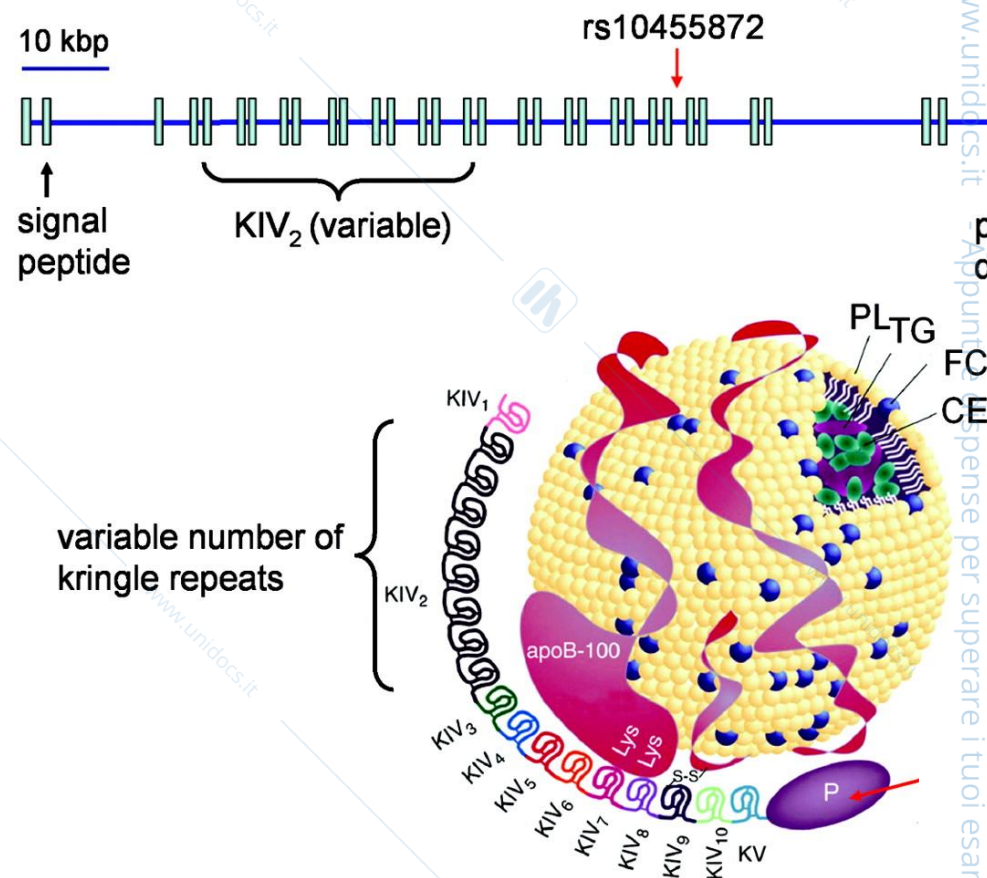
E' una LDL sintetizzata dal fegato in cui ApoB100 è legata mediante ponti disolfuro alla Apolipoproteina (A) , Apo(A)

Apo(A)

- Peso molecolare variabile (300-800 kDa)
- Ripetizione di domini ripetuti (*kringle*)
- La variabilità è geneticamente determinata
- Le isoforme ad alto MW sono associate a bassi livelli plasmatici
- Livelli >30 mg/dL sono associati ad aumentato rischio aterosclerotico

Proteina omologa al plasminogeno

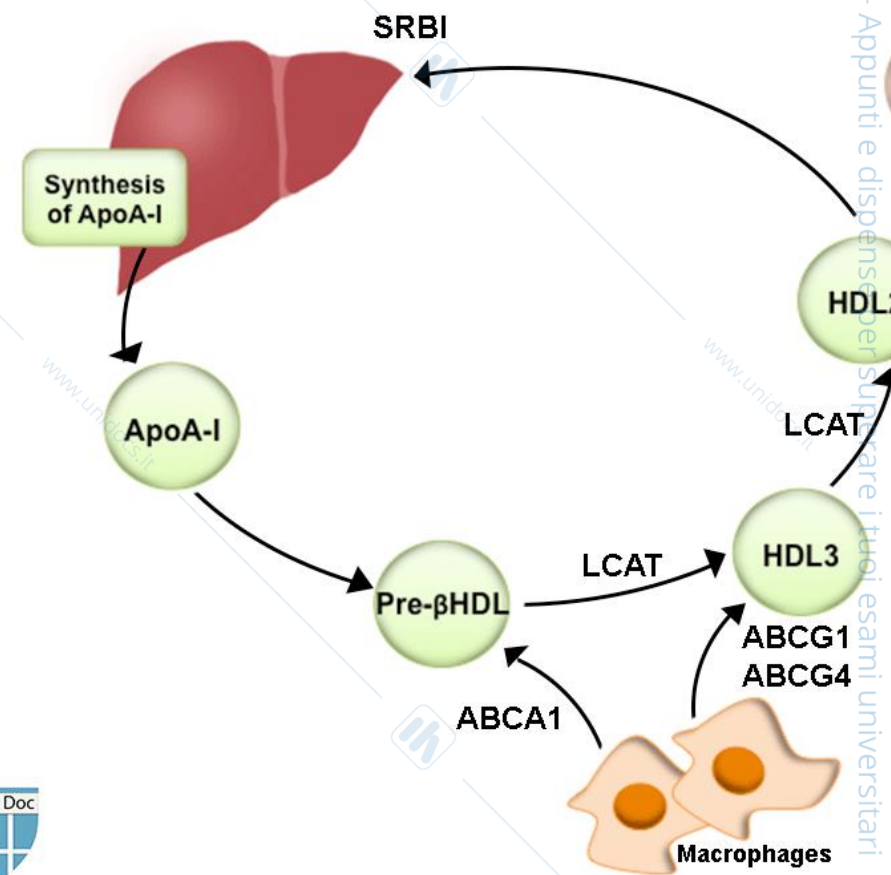
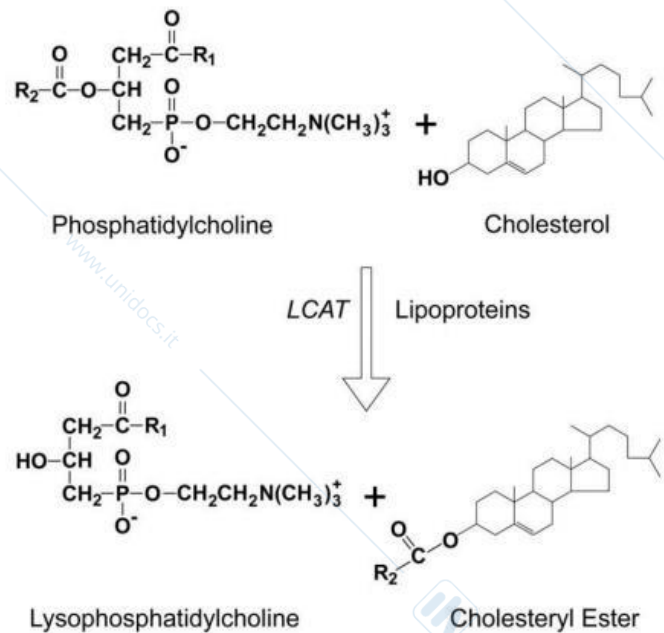
Potrebbe interferire con la fibrinolisi dei trombi



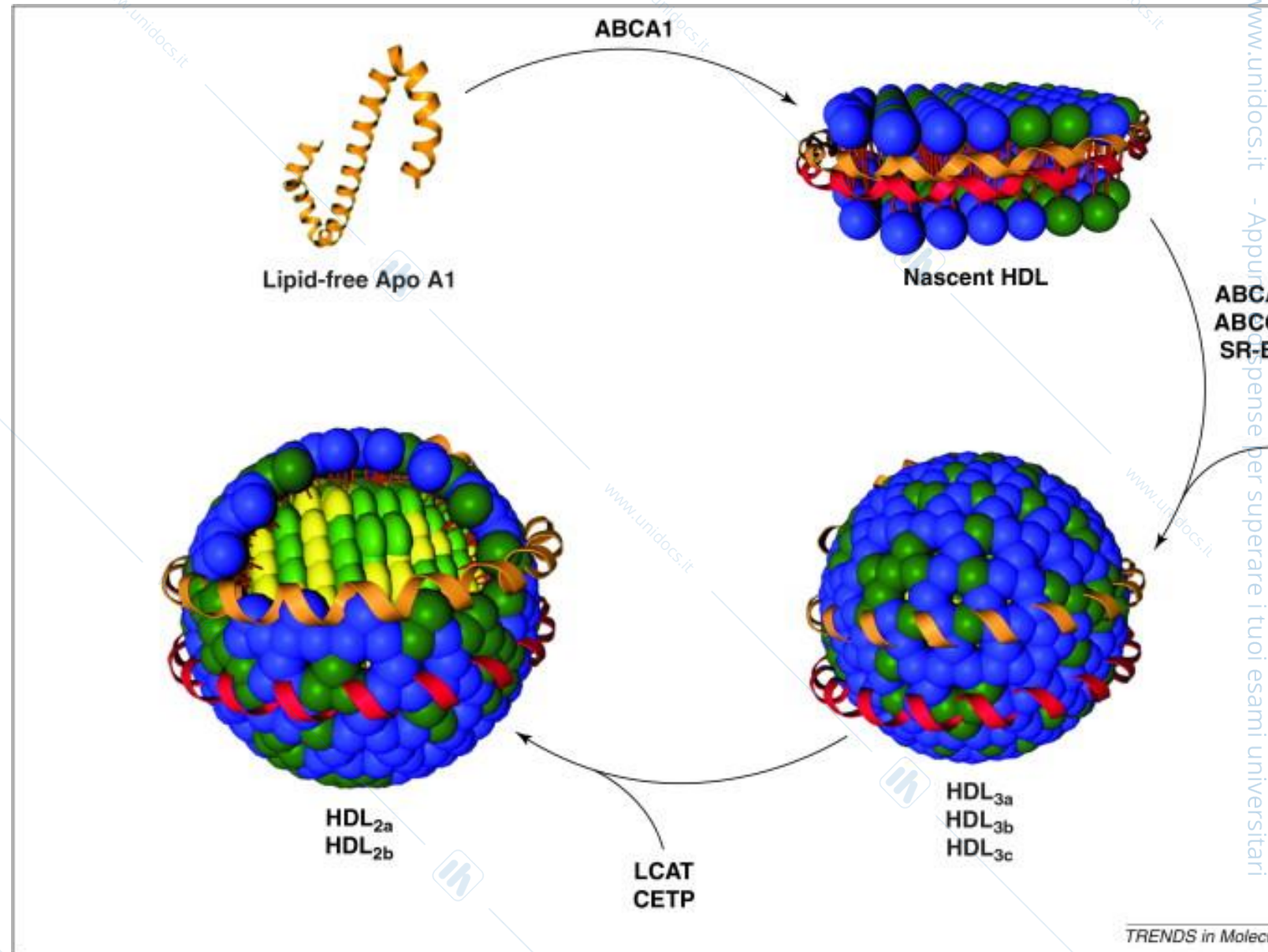
HDL: trasporto inverso del colesterolo

- Sintetizzate dal fegato in forma immatura, discoidale (pre-beta-HDL)
- Interagiscono con ABCA1 (ATP Binding Cassette Transporter 1) che trasporta i lipidi delle cellule dall'apparato di Golgi alla membrana cellulare
- LCAT (lecitina-colesterolo acil transferasi), associata alla HDL, attivata da ApoA-1, esterifica i lipidi; si forma HDL3
- HDL2 può essere assorbita dal fegato tramite il recettore SR-B1 o accumulando altri CE diventare una LDL che entra nell'epatocita tramite LDL-R
- **CETP = Proteina di Trasferimento degli Esteri del Colesterolo**

LCAT : lecitina:colesterolo aciltransferasi
(lecitina = fosfatidilcolina)



L'assemblaggio della HDL



SOGGETTI A RISCHIO DI DISLIPIDEMIA

- Uomini età > 40 anni
- Donne età > 50 o in pre-menopausa
- Diabete tipo II
- Familiarità per malattie cardiovascolari
- Ipertensione arteriosa
- Obesità centrale
- Malattie infiammatorie autoimmuni

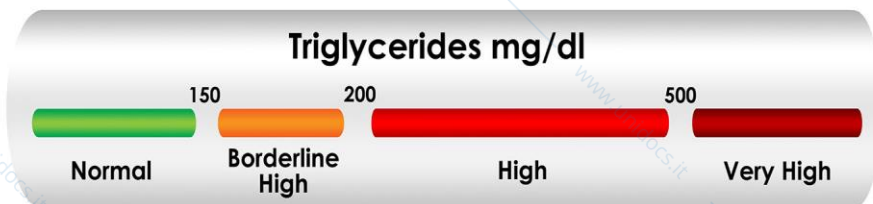
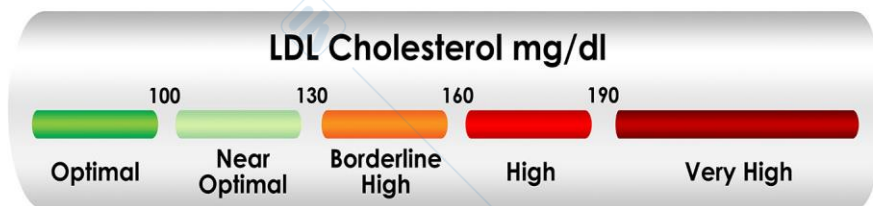
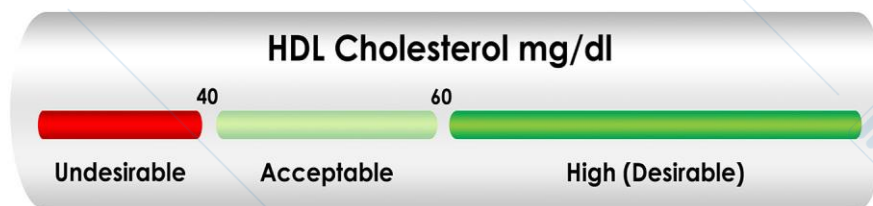
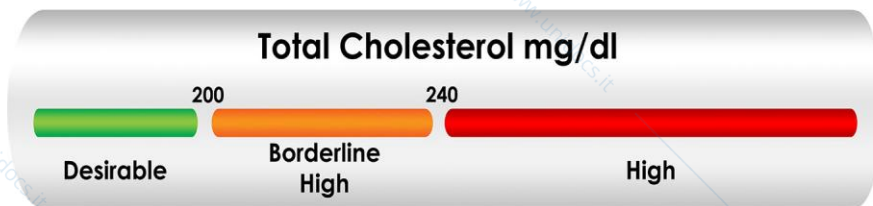
DIAGNOSI di DISLIPIDEMIA

MISURAZIONE DI

- Trigliceridi (TG)
- Colesterolo totale (CT)
- Colesterolo HDL (C-HDL)
- Colesterolo LDL (C-LDL)

MODALITÀ DEL PRELIVO

- Dieta normale nei giorni precedenti
- Meglio a digiuno da 8 ore
- Il campione può essere siero o plasma
- Non prima di 2-3 mesi da un intervento chirurgico, parto o infarto
- Non prima di 2 settimane da una flogosi
- Se opportuno, ripetere l'esame dopo 7 giorni



VALORI DESIDERABILI

- Colesterolo totale: al di sotto dei 190 mg/dl
- Colesterolo HDL: superiore a 40 mg/dl
- Colesterolo LDL: al di sotto di 130 mg/dl
- Trigliceridemia: compresa tra i 50 ed i 150 mg/dl
- Indice di rischio ovvero

RAPPORTO colesterolo totale/HDL:
al di sotto di 5 per gli uomini e di 4.5 per le donne

Tabella 11.9 Valori plasmatici desiderabili di lipidi, lipoproteine e apolipoproteine

| | Valore | | |
|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------|
| | mmol/L | mg/dL | g/L |
| Colesterolo totale | ≤5,00 | ≤190 | |
| C-LDL | ≤3,00 | ≤115 | |
| Colesterolo non-HDL | ≤3,80 | ≤145 | |
| C-HDL | ≥1,00 (maschi) ≥1,20 (femmine) | ≥40 (maschi) ≥45 (femmine) | |
| Trigliceridi | ≤1,70 | ≤150 | |
| ApoA1 | | ≥125 | ≥1,25 |
| ApoB | | ≤100 | ≤1,00 |

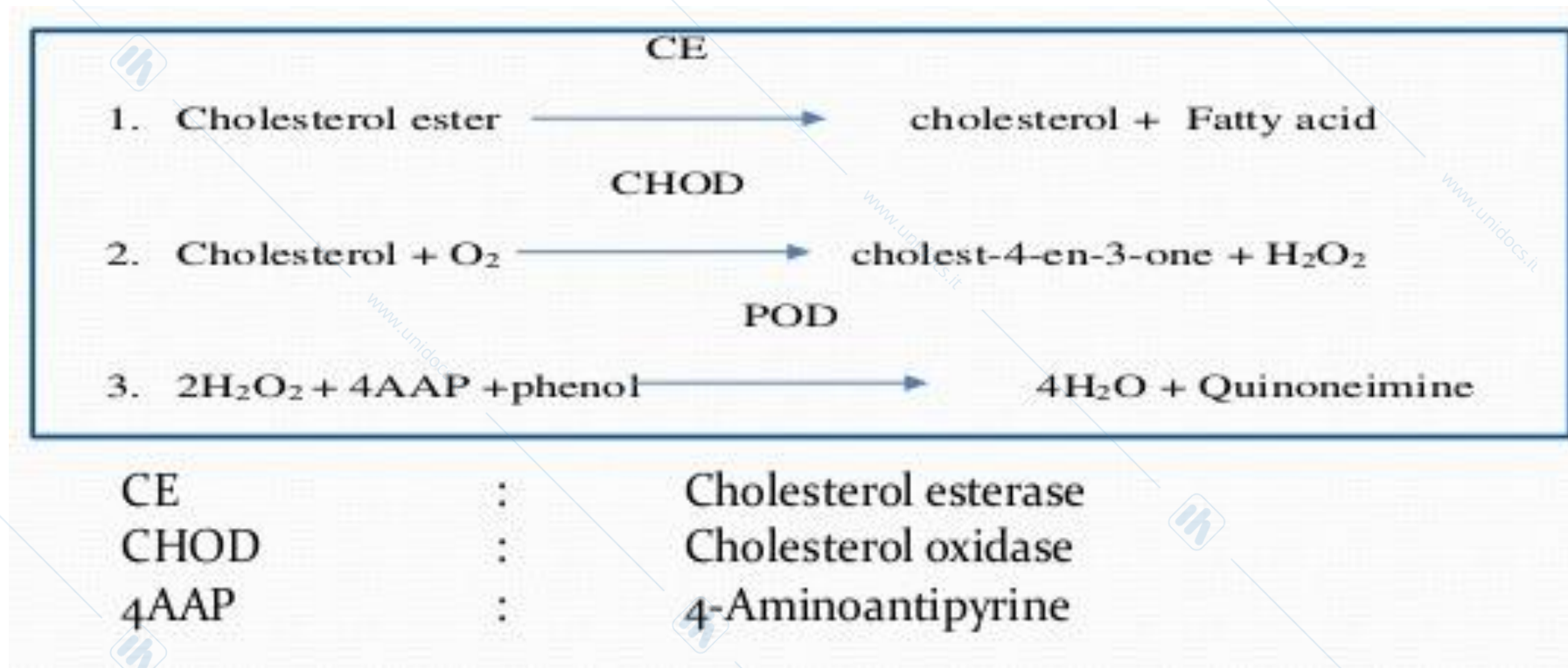
Metodi di misura: valori desiderabili

Colesterolo totale (< 190 mg/dL; 5 mmol/L)

Metodo enzimatico: CHOD/POD/Trinder

Utilizza: Colesterolo esterasi, colesterolo ossidasi, perossidasi, e 4-aminoantipirina.

La quantità di chinoneimmina formata è proporzionale alla quantità di colesterolo nel campione



METODO DI MISURA COLESTEROLO-HDL

- Campione di siero
- Si aggiunge Alfa-ciclodestrina solfato; forma complessi con LDL, chilomicroni e VLDL
- Si aggiunge Colesterolo esterasi che può staccare il colesterolo solo dalle HDL
- Il colesterolo reagisce con Ossigeno grazie alla colesterolo ossidasi, e si produce H₂O₂
- H₂O₂ in presenza di una perossidasi, ossida un reagente ad un prodotto colorato, misurabile spettrofotometricamente a 600 nm

Metodi di misura: valori desiderabili

Colesterolo-LDL

< 3 mmoli/L o 115 mg/dL

Si applica la formula di Friedewald

$C\text{-LDL} = C\text{ Totale} - C\text{-HDL} - (TG/2,2)$ in mmoli/L

$C\text{-LDL} = C\text{ totale} - C\text{-HDL} - (TG/5)$ in mg/dL

Non si può applicare se i valori di TG sono elevati

Sono auspicabili valori inferiori a quelli desiderabili per pazienti con altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari o ancora inferiori se con malattie cardiovascolari in atto

CLASSIFICAZIONE DELLE DISLIPIDEMIE SECONDO FREDRICKSON

non tiene conto della eziologia

Tabella 11.3 Classificazione di Fredrickson delle dislipidemie

| Tipo | Lipoproteina aumentata | Colesterolemia | Trigliceridemia |
|------|------------------------|----------------|-----------------|
| I | Chilomicroni | Normale o ↑ | ↑↑↑↑ |
| IIa | LDL | ↑↑ | Normale |
| IIb | LDL e VLDL | ↑↑ | ↑↑ |
| III | IDL | ↑↑ | ↑↑↑ |
| IV | VLDL | Normale o ↑ | ↑↑ |
| V | VLDL e chilomicroni | ↑ o ↑↑ | ↑↑↑↑ |

Tabella 11.4 Classificazione delle dislipidemie

| Disordine | Colesterolo ↑ | Trigliceridi ↑ | Colesterolo e trigliceridi ↑ |
|------------|---|---|---|
| Primario | Ipercolesterolemia familiare Deficit familiare di ApoB100 Ipercolesterolemia poligenica | Ipertrigliceridemia familiare Deficit familiare di LPL Deficit familiare di ApoC2 | Iperlipidemia familiare combinata Iperlipoproteinemia tipo III |
| Secondario | Ipotiroidismo Sindrome nefrosica | Diabete mellito Iperlipemia alcolica Insufficienza renale cronica Gammopatie monoclonali Linfomi Farmaci: estrogeni e progestinici, glucocorticoidi, androgeni | Ipotiroidismo Sindrome nefrosica Diabete mellito Farmaci: diuretici tiazidici, β-bloccanti, ciclosporina |

Sulla base della EZIOLOGIA DISLIPIDEMIE DI TIPO

Primario

Secondario

LPL = lipoproteina lipasi

Ipercolesterolemia: segni

Soggetti con valori di colesterolo LDL plasmatici >190 mg/dl

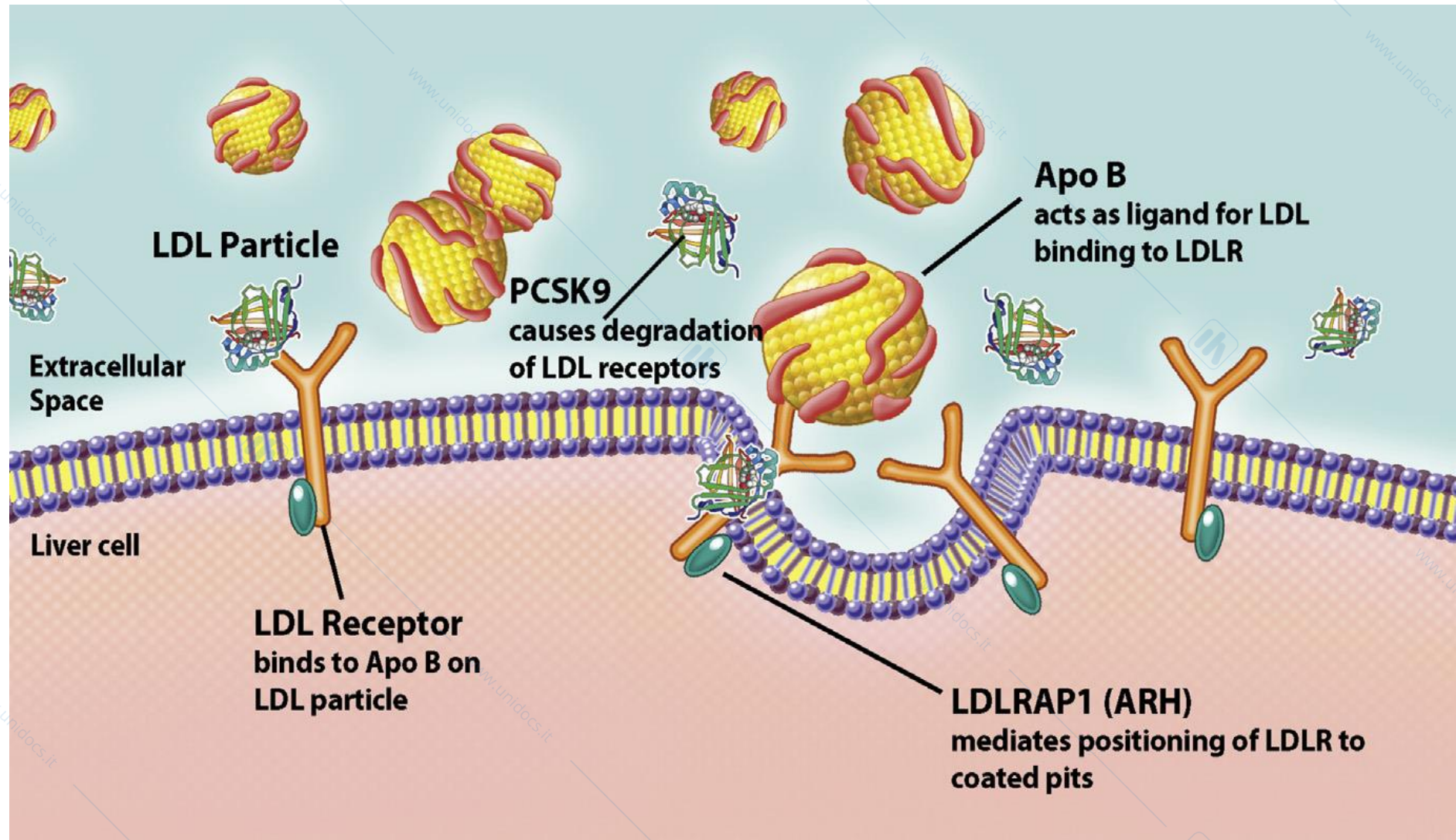
- ✓ Xantomi tendinei
- ✓ Xantelasma palpebrali (in individui < 40 anni)

Dovuti a accumulo di colesterolo nei macrofagi tissutali

Fattore di rischio per CHD (Coronary Heart Disease) precoce



Major Molecular Causes of Familial Hypercholesterolemia



PCSK9 (Pro-protein convertase subtilisin kexin type 9)

LDLRAP1 (LDL Receptor Adaptor Protein 1)

Sniderman AD et al., 2014

Ipercolesterolemia Familiare

mutazioni dei geni che controllano i livelli di LDL

- ✓ Mutazioni del gene del LDLR (Recettore per le LDL), 79 % dei casi
- ✓ Mutazioni del gene dell'ApoB100, 5% dei casi
- ✓ Mutazioni «*gain of function*» del gene della PCSK9 (Pro-Protein Convertase Subtilisin Kexin 2), <1% dei casi

Tabella 11.5 Dislipidemie primitive

| Disordine | Gene mutato | Trasmissione | Frequenza | Fenotipo Frederickson | Rischio cardiaco |
|--|--------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Iperlipidemia familiare combinata | Sconosciuto | Autosomica dominante | 1/100 | Ila, IIb, IV o V | |
| Ipercolesterolemia familiare eterozigote | LDL-R; PCSK9; ApoB | Autosomica dominante | 1/500 | Ila o IIb | |
| Ipercolesterolemia familiare omozigote | R-LDL | Autosomica dominante | 1/10 ⁶ | Ila o IIb | |
| Deficit familiare LPL | LPL | Autosomica recessiva | 1/10 ⁶ | I, V | |
| Deficit familiare ApoC2 | ApoC2 | Autosomica recessiva | 1/10 ⁶ | I, V | |
| Deficit familiare ApoB100 | ApoB | Autosomica dominante | 1/1000 | Ila | |
| Disbetalipoproteinemia familiare | ApoE | Autosomica recessiva | 1/10.000 | III | |
| Ipertrigliceridemia familiare | Sconosciuto | Autosomica dominante | Sconosciuta | IV o V | |



A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
Edises

HeFH (eterozigoti)

perdita di funzionalità del LDLR (fino al 50%)

Livelli di C-LDL plasmatici 2-3 volte superiori alla media

1:500 individui

HoFH (omozigoti, eterozigoti composti)

marcata o totale perdita di funzionalità del LDLR (2%- 30% residua)

Livelli di C-LDL plasmatici 4 -8 volte superiori alla media

Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (rarissima)

- Mutazioni di LDLRAP1 (LDL Receptor Adaptor Protein)
- Aumento del colesterolo LDL di 6-8 volte,
- Malattie cardiovascolari giovanili

Table 1

Genetic Causes of Familial Hypercholesterolemia Phenotypes

I. Molecular Defects in the Low-Density Lipoprotein Receptor Pathway

- Deletion, missense, nonsense, and insertion mutations in low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) affecting receptor function (>1,600 mutations reported to date);
- Mutations in apolipoprotein B (*APOB*) that affect the ability of the ligand to recognize *LDLR* (most commonly a single base change at position 3,500);
- Gain-of-function mutations in *PCSK9* causing a reduction in *LDLR* on the cell surface;
- Mutations in *LDLR* accessory protein 1 (*LDLRAP1*) causing improper placement of *LDLR* on the hepatocyte membrane (a rare and recessively inherited form).

II. Polygenic Hypercholesterolemia

III. Other Monogenic, Epigenetic, and Nongenetic Forms (yet to be discovered)

Sniderman AD et al., 2014