

<b>Materia:</b> Patologia e Fisiopatologia Generale
<b>Lezione numero:</b>
<b>Data:</b> 2019 Appunti presi da studenti 3 anno immatricolati AA 17/18
<b>Professore:</b> Bei
<b>Argomenti trattati:</b> Dislipidemie

## Dislipidemie

Adesso vediamo un altro argomento che è una malattia che troviamo frequentemente e che è dovuta ad un'alterazione dell'assetto lipidico del nostro organismo.

Può riguardare i trigliceridi, il colesterolo o entrambi. Parliamo quindi delle dislipidemie.

Prima di parlarne però dobbiamo riguardare alcuni concetti di fisiologia e, in particolare, le modalità di trasporto dei lipidi che, come sapete, essendo insolubili, non posso viaggiare liberi nel sangue, ma viaggiano facendosi aiutare da e molecole che gli permettono una solubilità in acqua.

I lipidi viaggiano sottoforma di **lipoproteine**.

I lipidi sono classificati, in linea generale in:

- **apolari**, come i trigliceridi e gli esteri del colesterolo. Questo poi sarà importante per l'assetto della lipoproteina;
- **polari**, come colesterolo libero e fosfolipidi.

Come si organizzano questi lipidi? Si organizzano in strutture pseudomicellari, in cui il lipide è circondato da una parte proteica che chiamiamo **apoproteina**.

Quindi apoproteina più lipide forma una lipoproteina.

I lipidi polari come il colesterolo e i fosfolipidi, si mettono nella parte più esterna complessati con le apoproteine mentre quelli apolari, come i trigliceridi stanno nel core centrale.

Possiamo classificare le lipoproteine:

a) in base alla loro densità:

- HDL, quelle che pesano tanto, ad alta densità;
- VLDL, quelle che hanno una bassissima densità;
- IDL, quelle di densità intermedia;
- LDL, quelle a bassa densità;
- 

b) in base alla capacità della lipoproteina di migrare in un campo elettrico, proprietà dovuta dalla sua componente apoproteica:

- le alpha che sono le HDL che contengono, nella maggior parte dei casi, molte Apo-A;
- le beta che sono le LDL;
- le pre-beta che sono le VLDL;

Poi abbiamo una lipoproteina che è importante per il trasporto esogeno dei lipidi che è il **chilomicrone**.

Il chilomicrone permette l'assorbimento dei lipidi che noi mangiamo. È costituito per 90% da trigliceridi, è formato nell'intestino, lo assorbiamo nella linfa e poi finisce nel sangue. È composto da una proteina strutturale fondamentale l'Apo-B48, una delle apo-B più importanti insieme alla apoB100 che ha tutt'altra funzione, essenziale nella struttura delle LDL. Quindi la proteina strutturale principale che troviamo nei chilomicroni è l'apoproteina b48 prodotta nell'intestino. Quindi, se noi dovessimo immaginare il chilomicrone, dovremmo immaginarlo come una lipoproteina contenente tanti trigliceridi, la Apo-B48 e tante altre proteine che gli vengono donate dalle HDL, in particolare una è l'Apo-C2, che avrà ruolo importante per lo smaltimento dei trigliceridi che sono nel

chilomicrone.

Il chilomicrone quindi contiene tanti trigliceridi e, quando lo assorbiamo nel sangue, viene a contatto con le cellule endoteliali che hanno un enzima fondamentale per lo smaltimento dei TG che è la lipoprotein lipasi.

Quindi mangiamo tanto, tanti trigliceridi, si producono tanti chilomicroni che sono assorbiti dai vasi linfatici e tramite il dotto toracico sono riversati nel sangue dove vengono smaltiti perché digeriti dalla lipoproteina lipasi che necessita per la sua attivazione dell'Apo-C2 e, che viene donata dalle HDL.

Quello che rimane dei chilomicroni dopo che è avvenuto un importante smaltimento dei trigliceridi che poi verranno utilizzati sotto forma di acidi grassi da tutti i nostri tessuti tipo le cellule muscolari o si accumuleranno nel tessuto adiposo, sono i "chilomicroni remnants" che andranno al fegato.

I chilomicroni sono considerati come lipoproteine coinvolte nel **trasporto esogeno dei lipidi**.

La lipoproteina prototipo del trasporto endogeno del lipide è, invece, la VLDL che viene sintetizzata nel fegato. Anche essa ha tanti trigliceridi, contiene un po' di colesterolo, le apoproteine da C1 a C3 e l'apoproteina B100, importante per permettere il riassorbimento di quello che rimarrà delle VLDL. Anche esse andranno incontro a smaltimento dei trigliceridi per opera della lipoproteinlipasi e la proteina che scaturisce dalle VLDL è l'IDL.

Dopo essere prodotte le VLDL contenenti trigliceridi, colesterolo e Apo-C1, C2 e C3, vengono secrete e fanno un po' la fine dei chilomicroni perché subito attaccate dalle lipoprotein lipasi endoteliali, e vengono smaltiti i trigliceridi e la VLDL diventa un IDL. Poi accade una cosa peculiare: abbiamo detto che Apo-C2 interviene nell'attivazione della lipoprotein lipasi, mentre la Apo-C3 la inibisce. Per cui, le IDL, una volta che hanno smaltito tanti trigliceridi, devono poi bloccare la lipoprotein lipasi e pertanto acquisiscono la Apo-C3. Quindi le IDL hanno Apo-C3 e Apob100 che è sempre la solita apoproteina strutturale importante per l'assorbimento delle lipoproteine. E perché c'è Apo-C3? Perché la lipoprotein lipasi deve essere bloccata quando si smaltiscono abbastanza trigliceridi e le VLDL sono convertite in IDL.

Quindi le VLDL hanno Apob100, Apo-C1, C2, C3 e la C2 per attivare lipoprotein lipasi che porterà alla conversione dal VLDL in IDL, che avrà soprattutto le Apo-C3.

Dove vanno a finire le Apo-C2?

Finiscono nelle HDL, che si formano in circolo e prendono apoproteine, colesterolo, lo esterificano e scambiano colesterolo esterificato con trigliceridi, fanno un po' da intermediarie con tutte le altre lipoproteine e, in questo caso, si prendono Apo-C2 danno l'Apo-C3.

VLDL diventano IDL, che poi diventano LDL, in cui si ha solo il 9% di trigliceridi.

Questo perché le VLDL, in cui ne avevamo tanti, sono attaccate dalla lipoprotein lipasi, che ha smaltito tutti i trigliceridi, continua lo smaltimento dalle IDL, che poi possono anche essere riassorbite dal fegato.

Per ora vi do una visione di insieme poi le vediamo in dettaglio.

Le IDL dopo che hanno smaltito i trigliceridi diventano LDL, che contengono tanto colesterolo.

Nelle LDL la parte apoproteica fondamentale è l'Apo-B100. Tra queste lipoproteine, nelle LDL ci sono diverse isoforme e una in particolare desta preoccupazione, la lipoproteina A (LPA), la quale è ha una apoproteina particolare l'Apo-Aa legata all'Apo-B. Quale è il problema di questa apoproteina? Essa ha delle regioni omologhe al plasminogeno.

Perché potrebbe essere un problema avere delle regioni omologhe al plasminogeno?

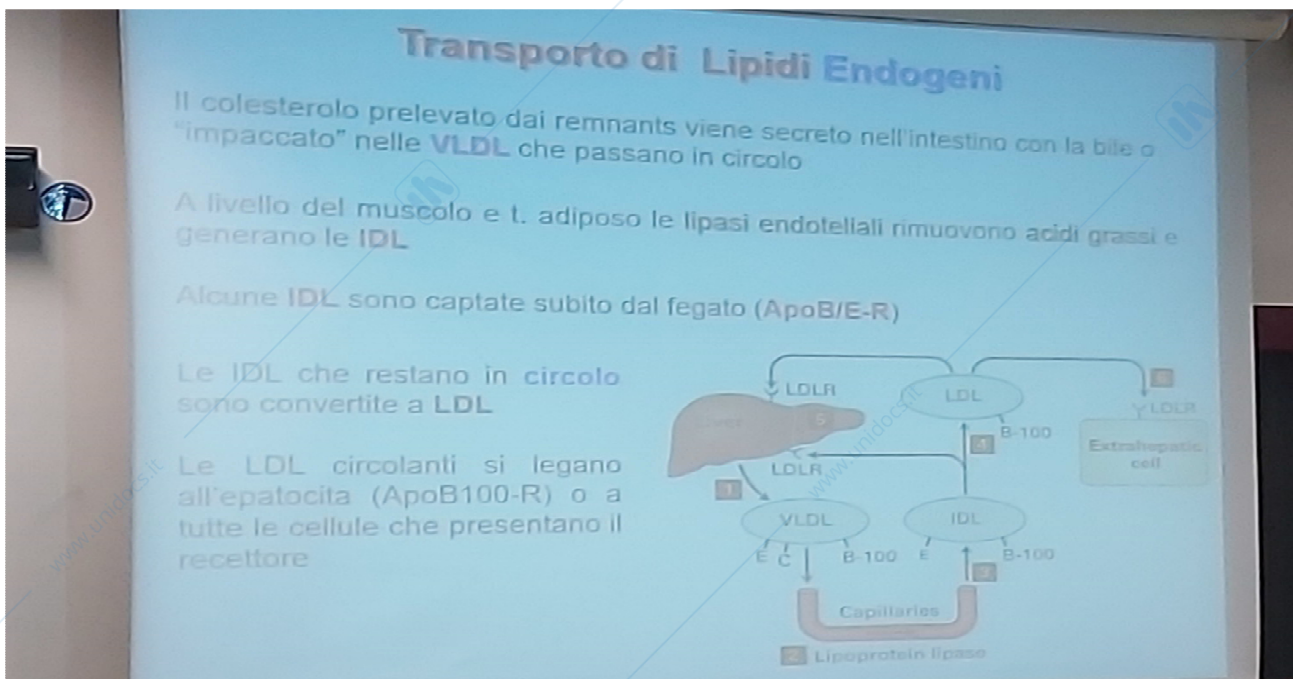
Perché inibisce l'attivazione del plasminogeno, perché il tPA (attivatore tissutale del plasminogeno) va a legarsi con la LPA invece che con il plasminogeno, ma il plasminogeno è fondamentale per formare plasmina che degrada la fibrina dei coaguli. Quindi si ha difficoltà nel rimuovere coaguli e trombi dato che la LPA compete con il plasminogeno che non viene attivato in plasmina.

Le HDL sono quelle più piccole, ci sono varie forme, si formano prima come pre-HDL, diventano poi HDL3 e poi HDL2. Che peculiarità hanno queste lipoproteine? Sono importanti per il turnover

del colesterolo, perché riescono a convertire il colesterolo libero che prendono dai tessuti in colesterolo esterificato e lo portano al fegato o ai tessuti produttori di steroidi, di cui il colesterolo è un precursore. Quindi le HDL hanno un ruolo importante, prendono colesterolo libero, esterificano il colesterolo, lo portano al fegato e scambiano il colesterolo esterificato con le altre lipoproteine. Sono in grado di scambiare anche altre apoproteine, come già abbiamo anticipato, con le altre lipoproteine.

Trasporto esogeno dei lipidi è affidato ai chilomicroni, qual è l'apoproteina strutturale fondamentale? B48. Cosa hanno? Tanti trigliceridi. Che fine fanno i trigliceridi? Vengono smaltiti dalle lipoprotein lipasi attivata dall'Apo-C2. Quello che rimane sono i chilomicroni remnants che fanno al fegato, quindi tutti i lipidi che noi assorbiamo, eliminati i trigliceridi, finiscono al fegato.

Il trasporto endogeno, operato dalle VLDL che hanno come proteina strutturale fondamentale la B100, ma loro hanno anche le Apo-C, che hanno in parte e in parte vengono donate dalle HDL. In particolare, Apo-C2, essenziale per attivazione di lipoprotein lipasi, mentre Apo-C3 la inibisce, quindi quando si producono le VLDL, che hanno tanti trigliceridi poi finiscono nel sangue, e vengono attaccate dalla lipoprotein lipasi, smaltiscono i trigliceridi e le VLDL diventano IDL, proteine che hanno densità intermedia. Queste IDL, non l'abbiamo detto, in parte vengono riassorbite dal fegato e in parte si convertono in LDL, che sono le lipoproteine che hanno perso tutti i trigliceridi e perciò hanno un elevato contenuto di colesterolo. Hanno sempre come proteina strutturale l'Apo-B100.



Poi ci sono le HDL, prendono il colesterolo libero dai tessuti periferici, lo esterificano e lo portano al fegato per produrre acidi biliari e altri organi che producono ormoni steroidei.

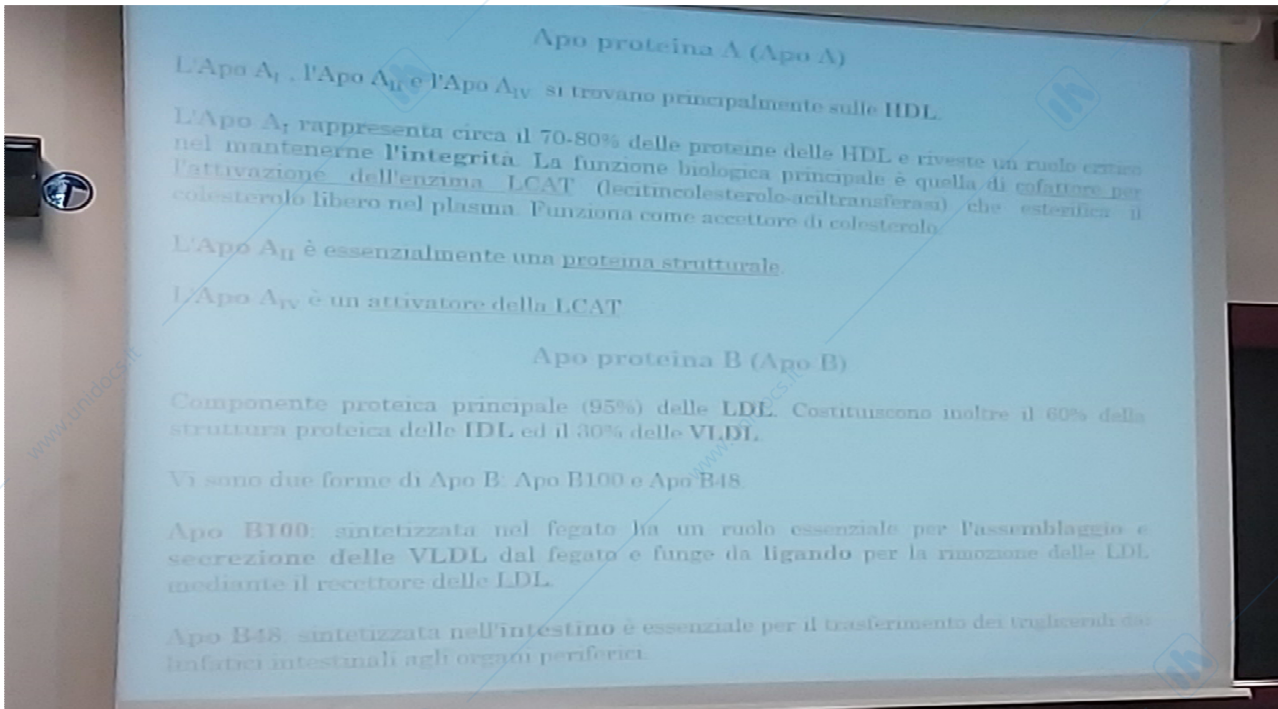
Piccolo sguardo alle apoproteine, così abbiamo una visione generale.

A che servono le apoproteine? Alcune sono strutturali (Apo-B48), altre servono per attivazione di enzimi (Apo-C2), altre ancora fanno da recettori (Apo-B100). Quindi le apoproteine che portano alla produzione delle lipoproteine non sono solo importanti per la solubilizzazione dei lipidi, ma anche perché sono dei ligandi, attivatori di enzimi e proteine strutturali.

Apo-A, cosa dobbiamo ricordare? Le Apo-A hanno funzione di attivatore enzimatico importante, in particolare Apo-A1 è l'attivatore dell'enzima **lecitin-colesterolo-acil-transferasi (LCAT)**. È un enzima importante che esterifica il colesterolo, quindi pensiamo che le HDL, quando prendono il

colesterolo, devono avere l'Apo-A1, che attiva LCAT e quindi il colesterolo viene esterificato all'interno dell'HDL. Quindi Apo-A1 insieme ad Apo-A4 sono attivatori dell'enzima LCAT, essenziale per esterificare il colesterolo.

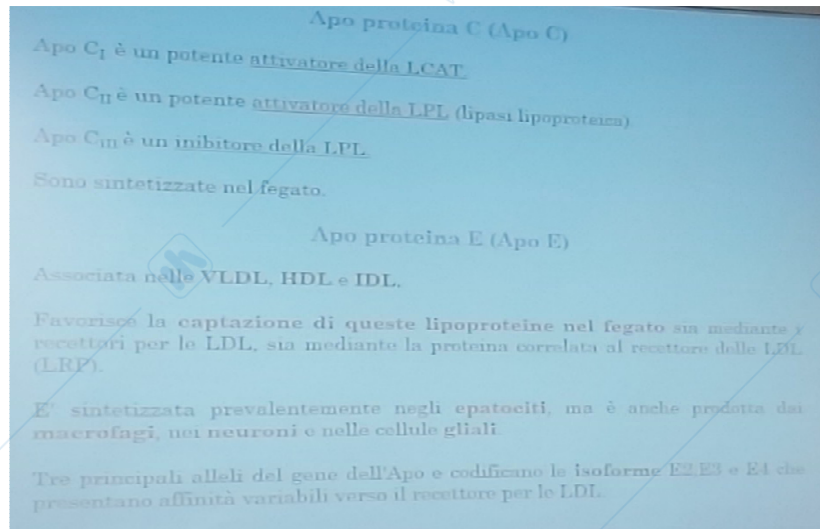
L'Apo-A2 è essenziale come proteina strutturale.



Le Apo-B le abbiamo già descritte: l'Apo-B100 è componente strutturale, prodotta nel fegato nelle VLDL, ma abbiamo detto che ha anche un altro ruolo perché l'Apo-B100 rimane sia nelle IDL che nelle LDL e nelle LDL funge da ligando per prenderle e portarle al fegato. Quindi l'Apo-B100 è un ligando essenziale per la rimozione delle LDL, mentre l'Apo-B48 è importante per struttura dei chilomicroni.

Poi ci sono le Apo-C. Apo-C1 attiva LCAT, C2 è l'attivatore della lipoprotein lipasi, mentre la Apo-C3 inibisce la solita lipoprotein lipasi. Abbiamo detto che IDL perde Apo-C2 e ha più Apo-C3 perché deve essere inibita la lipoprotein lipasi.

Poi abbiamo un'altra apoproteina che è la Apo-E, presente nelle VLDL, nelle IDL e nelle HDL. L'apoproteina-E è essenziale per la captazione di queste proteine al fegato. Ci sono vari genotipi per le Apo-E e alcuni genotipi, in condizioni di omozigosi, non favoriscono la captazione delle lipoproteine, che portano questo tipo particolare di genotipo, al fegato. Lo vedremo poi quando parleremo delle patologie. Quindi adesso immagazzinate il concetto che Apo-E è presente in VLDL, IDL, LDL e HDL e serve per la ricaptazione nel fegato e che ci sono alcuni genotipi delle Apo-E che certamente non favoriscono questa captazione.



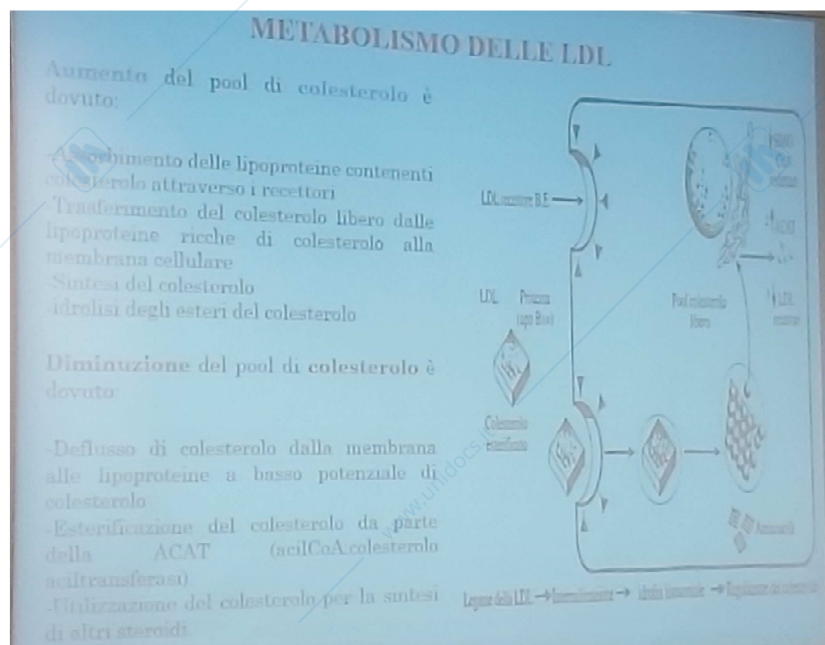
Mettiamo tutto insieme quello che abbiamo detto. Mangiamo i lipidi, formiamo i chilomicroni che hanno tanti trigliceridi e nascono con la Apo-B48 prodotta nell'epitelio intestinale, ma poi ricevono dalle HDL altre apoproteine che servono, in particolare l'Apo-C2 per attivare la lipoprotein lipasi, e Apo-E per ricaptare i chilomicroni remnants nel fegato. Poi abbiamo detto, produciamo le VLDL, che hanno l'ApoB100, hanno tanti trigliceridi e l'Apo-C2.

Le IDL hanno l'Apo-B100, l'Apo-E tramite cui arrivano al fegato, mentre le IDL non ricaptate si trasformano in LDL. Poi abbiamo il gruppo delle HDL.

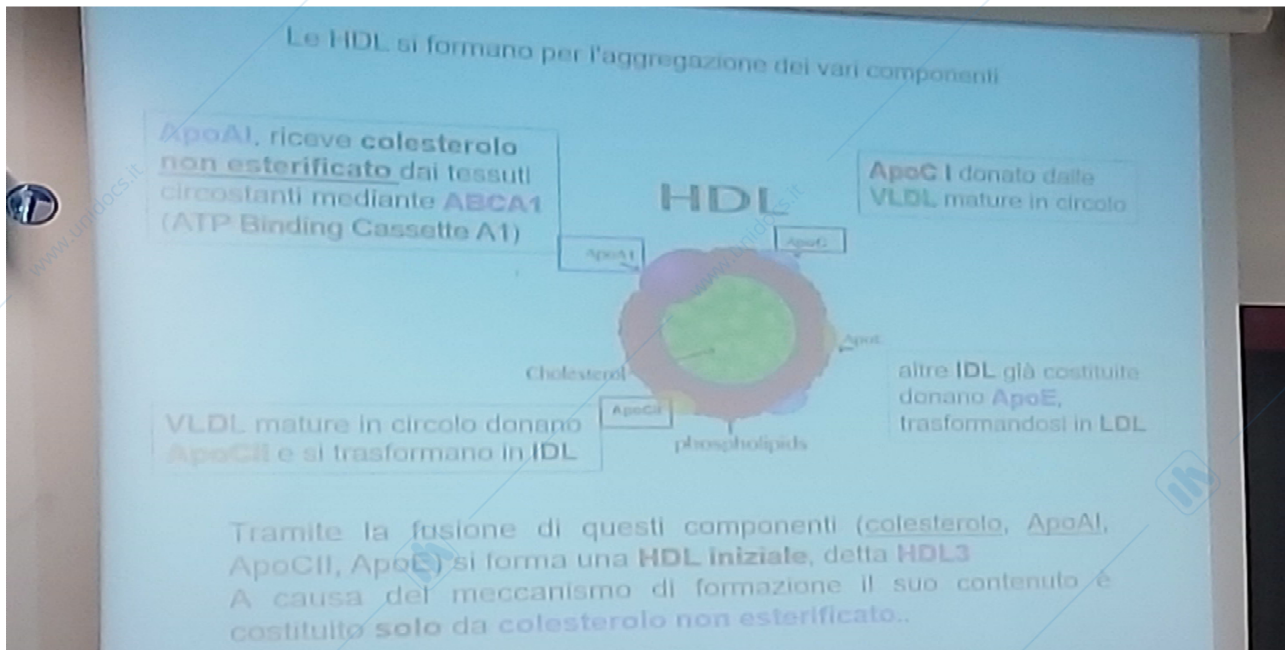
Trasporto endogeno: VLDL, B100, Apo-E, attivazione della lipoprotein lipasi per l'attivazione dell'Apo-C2, si hanno le IDL che hanno le B100, Apo-E che permettono insieme la captazione al fegato e poi rimangono le LDL che possono essere prese dal fegato oppure accumulate nei tessuti extraepatici. Quando abbiamo troppe LDL si ha l'aterosclerosi. Le LDL si accumulano nei vasi all'interno dell'intima essenziali per l'aterosclerosi.

Le LDL sono importanti quando vanno al fegato per il controllo del colesterolo, per cui, nel momento in cui vengono assorbite nel fegato, c'è la down regolazione del recettore delle LDL, c'è una riduzione dell'enzima idrossi metil glutaryl co-enzima A reduttasi (HMG CoA reduttasi), per cui quando entrano le LDL nell'epatocita abbiamo una riduzione della sintesi del colesterolo, perché lo stiamo prendendo dall'esterno, e aumenta l'esterificazione del colesterolo. LCAT e ACAT che esterificano il colesterolo. nel normale metabolismo delle LDL quando captate dal recettore dell'epatocita abbiamo down regolazione del recettore e riduzione dell'enzima idrossi metil glutaryl co-enzima A reduttasi (HMG CoA reduttasi).

Poi abbiamo le HDL, che non sono solo importanti per il trasporto e la formazione del colesterolo esterificato ma perché interagiscono un po' con tutte le altre lipoproteine, loro donano lipidi e accettano altri lipidi e donano apoproteine. si formano in ambiente extracellulare, sottoforma di HDL nascenti. l'Apo-A1 serve per attivare LCAT, le VDL mature donano alle HDL l'Apo-C2 ma le HDL prendono l'Apo-C2 e la danno ad altre lipoproteine perché l'Apo-C2



deve servire all'attivazione delle lipoproteine lipasi e allo smaltimento dei trigliceridi. Alcune IDL donano alle HDL l'Apo-E, recettore per il fegato, ma le HDL non solo scambiano le proteine, se vedete qua nel grafico, una volta che hanno prodotto il colesterolo esterificato, si forma una grande HDL che contiene colesterolo esterificato, fosfolipidi. Questo avviene grazie all'Apo-A1 che attiva LCAT, l'HDL può donare non solo Apo-C2, Apo-C3, Apo-A1 ma può donare lipidi. In questo caso l'HDL3 trasferisce colesterolo esterificato alle VLDL e che cambiano con i trigliceridi. Quindi le HDL scambiano apoproteine e scambiano trigliceridi. Quando diventa più piccola diventa hdl2 che finisce al fegato e trasporta in questo caso il colesterolo. Abbiamo detto che HDL prende il colesterolo libero, lo esterifica e lo porta al fegato, quindi funge da trasporto inverso del colesterolo.

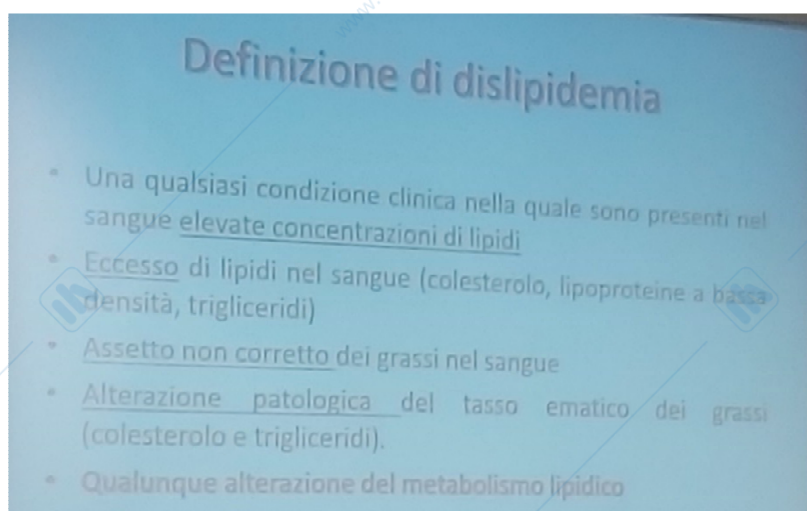


Arriviamo alla patologia. Diventa facile perché ora sapete a cosa serve ogni lipoproteina e quindi nelle dislipidemie cosa succede.

Per esempio, se ho un'alterazione della lipoprotein lipasi che avrò? Non si smaltiscono i chilomicroni e non si smaltiscono le VLDL. Se io ho un'alterazione di apo-C2 che succede? Non funziona lipoprotein lipasi e quindi avrò ancora accumulo di trigliceridi ecc. Se ho un'alterazione della ricaptazione dell'LDL perché è alterato il recettore che mi aspetto? Ipercolesterolemia.

Se si ha alterazione dell'Apo-E, tipo se si ha il genotipo che non favorisce l'assorbimento dell'apoproteine avrò accumulo di quella lipoproteina, in particolare le IDL che usano Apo-E per essere assorbite.

Allora che cosa è una dislipidemia? Una qualsiasi alterazione della concentrazione dei lipidi oppure un eccesso di lipidi nel sangue. Può essere un aumento di colesterolo, oppure ipertrigliceridemia oppure una situazione intermedia tra le due. Oggi esiste una classificazione per vedere che tipo di dislipidemia è.



La prima classificazione è stata fatta da **Frederickson** che divide le dislipidemie in 6 tipi in base al profilo elettroforetico e soprattutto all'aspetto del siero quando viene messo a 4 gradi

E' stato visto che il siero normale a 4 gradi C deve essere limpido. a volte si presentava con un sopranatante lattescente e un infranatante limpido, limpido ma aveva un'alterazione elettroforetica e poi vedremo di che tipo, limpido o torbido con un'altra alterazione elettroforetica, torbido, fra torbido e lattescente, sopranatante lattescente e intranatante torbido. Questo ha permesso di classificare le dislipidemie in 6 categorie e poi hanno associato che tipo di lipoproteina era aumentata.

Nel tipo 1 aumentavano i chilomicroni. Nel tipo 2a aumentavano le LDL. Nel 2b le LDL e VLDL. Nel tipo 3 i chilomicroni remnants e IDL che hanno in comune? Apo-E che permette di assorbire i chilomicroni e le IDL infatti contribuisce in modo importante il genotipo della Apo-E. Nel tipo 4 aumentano le VLDL. Nel tipo 5 VLDL e chilomicroni.

**Tabella 344.2** Aumento delle lipoproteine nei vari tipi di iperlipoproteinemie

<i>Quadri lipoproteici</i>	<i>Aumento principale nel plasma</i>	
	<i>Lipoproteina</i>	<i>Lipidi</i>
<b>Tipo 1</b>	<b>Chilomicroni</b>	<b>Trigliceridi</b>
<b>Tipo 2a</b>	<b>LDL</b>	<b>Colesterolo</b>
<b>Tipo 2b</b>	<b>LDL e VLDL</b>	<b>Colesterolo e trigliceridi</b>
<b>Tipo 3</b>	<b>Chilomicroni remnant e IDL</b>	<b>Trigliceridi e colesterolo</b>
<b>Tipo 4</b>	<b>VLDL</b>	<b>Trigliceridi</b>
<b>Tipo 5</b>	<b>VLDL e chilomicroni</b>	<b>Trigliceridi e colesterolo</b>

Vi dicevo questo è un esempio di quello che vi dovete aspettare. Alterazione molecolare di questi pathway che abbiamo detto associata ad una di queste dislipidemie. Quale è la più importante? L'ipercolesterolemia perché è un fattore importante per l'aterosclerosi. E allora quale è il problema che ci possiamo aspettare? Beh, c'è il problema essenziale dovuto ad un'alterazione de recettore che capta le LDL quindi abbiamo detto che il ligando è l'Apo-B100, oppure l'Apo-E. Quindi se ho un'alterazione del recettore che capta le LDL ho un aumento delle LDL che porta ad una ipercolesterolemia i cui livelli sono maggiori di 240 mg/dl, il livello auspicabile è quello di avere il colesterolo al di disotto dei 200 già sui 220 siamo ad un valore borderline. Poi dobbiamo sapere se è colesterolo HDL o LDL perché il colesterolo HDL è esterificato, il problema è il colesterolo LDL non tanto quello HDL, pertanto sei io vado a vedere il rapporto tra colesterolo/HDL e colesterolo/LDL, la situazione ottimale è avere colesterolo/HDL maggiore di 60 mg/dl (più ne ho meglio è) e un colesterolo/LDL minore di 70 mg/dl poiché è il colesterolo più pericoloso che va incontro ad ossidazione ecc ecc e si deposita nei vasi.

Quindi primo problema, abbiamo detto che ci può essere alterazione del recettore delle LDL, che può essere dovuta al fatto che non c'è proprio oppure presenta delle mutazioni puntiformi nel sito di legame, o che causano un difetto di internalizzazione, cosa che provoca aumento delle LDL e perciò ipercolesterolemia genetica familiare. Possiamo avere un aumento delle LDL anche se c'è alterazione dell'apob100 che lega il recettore. Quale è la conseguenza? Xantomi tendinei, il colesterolo si deposita nei tendini estensori delle articolazioni, xantomi tuberosi, sui gomiti sulle natiche. Xantelasmi e gerontoxon e cioè un accumulo di colesterolo nell'arco corneale.

Valori desiderabili di Colesterolo totale	
<200 mg/dl	Livelli Desiderabili
200-240mg/dl	Livelli Borderline/Elevati
>240 mg/dl	Ipercolesterolemia

COLESTEROLO HDL	
< 40 mg/dL (uomini)	Troppo basso
< 50 mg/dL (donne)	Troppo basso
50 – 59 mg/dL	Buono
≥ 60 mg/dL	Ottimo

Colesterolo LDL	
< 70 mg/dL	Ideale per persone con rischio molto elevato di sviluppare una patologia cardiaca
< 100 mg/dL	Ideale per persone con rischio di sviluppare patologia cardiaca
100 – 129 mg/dL	Vicino al valore ideale
130 – 159 mg/dL	Vicino a valori elevati
160 – 189 mg/dL	Elevato
≥ 190 mg/dL	Troppo elevato

Quindi abbiamo già definito una dislipidemia, l'ipercolesterolemia familiare, dove abbiamo un difetto del recettore che porta ad un difetto nell'internalizzazione e il colesterolo si accumula sotto forma di xantomi xantelasmi e nell'arco corneale ma soprattutto grave (l'aumento delle LDL) perché è un fattore di rischio dell'aterosclerosi la quale è un fattore di rischio per le cardiopatie ischemiche, dell'infarto, della formazione di trombi e così via. Vi ho detto che oltre al recettore può essere alterato anche il ligando, ovvero Apo-B100. Ricordate che LDL sono internalizzate grazie all'Apo-B100.

Possiamo avere un aumento di trigliceridi familiare. In questo caso si ha una ridotta metabolizzazione delle VLDL, anche se l'attività delle LPL è normale e si ha soprattutto un'iperproduzione delle VLDL. Quindi non è un difetto associato a un difetto della lipoprotein lipasi (LPL) ma è un difetto combinato dovuto ad un'alterata rimozione (il motivo non è ancora ben chiaro) associata ad un'amentata produzione e possiamo avere i vari quadri: vi ricordate le VLDL aumentavano nella dislipidemia tipo4 e tipo5, poi li vedrete in dettaglio quando le studiate. Poi aumentano i trigliceridi quando abbiamo un deficit dell'Apo-C2 che attiva lipoprotein lipasi e se non c'è l'attivazione della lpl non si smaltiscono i trigliceridi che si accumulano a livello delle lipoproteine che li contengono, In particolare i chilomicroni e le VLDL, quindi tipo1 e tipo5. Posso avere delle iperlipidemie combinate in cui posso avere accumulo di trigliceridi e colesterolo.

Apo-E2 è il genotipo che presenta una ridotta captazione delle IDL, quindi individui che hanno questo genotipo (non sufficiente ma fattore predisponente) hanno un aumento delle IDL, che va a causare il fenotipo di tipo 3 detto a banda allargata. Chi sono ad accumularsi in questo fenotipo? Chilomicroni remnants e IDL i quali utilizzano Apo-E per tornare al fegato ma se c'è genotipo E2 c'è una ridotta captazione.