

Fegato e metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine

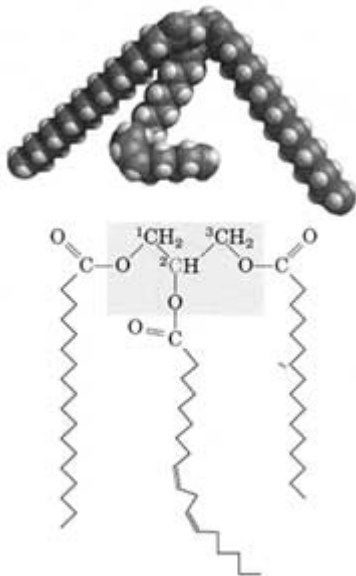
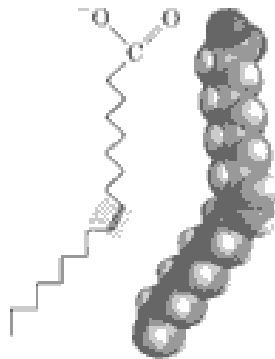
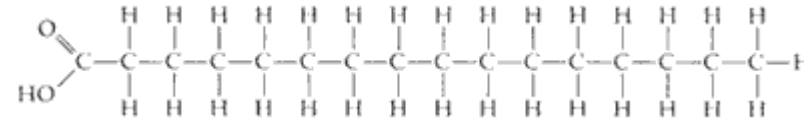
- I lipidi sono ubiquitari nei tessuti corporei e hanno un ruolo importante in praticamente tutti gli aspetti della vita – rappresentano la metà del totale dei substrati ossidati, precursori ormonali, biomembrane, strutture isolanti
- si distinguono in lipidi di base, lipoproteine, apolipoproteine
- ruolo centrale nel metabolismo di lipidi/lipoproteine, omeostasi del colesterolo con diverse patologie, soprattutto un legame causativo con il rischio aterosclerotico

	mg/dL	μmole/L
Chetoacidi	10	0.1
Acidi Grassi Liberi	8-25	0.3-0.9
Trigliceridi	40-160	1.2
Colesterolo totale	170-200	4.8
Bassa Densità (LDL)	60-180	
Alta Densità (HDL)	30-80	
Densità Molto Bassa (VDL)	15	

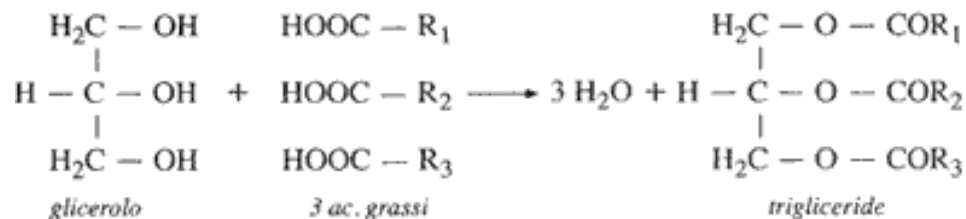
Fegato e metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine

lipidi – caratteristiche:

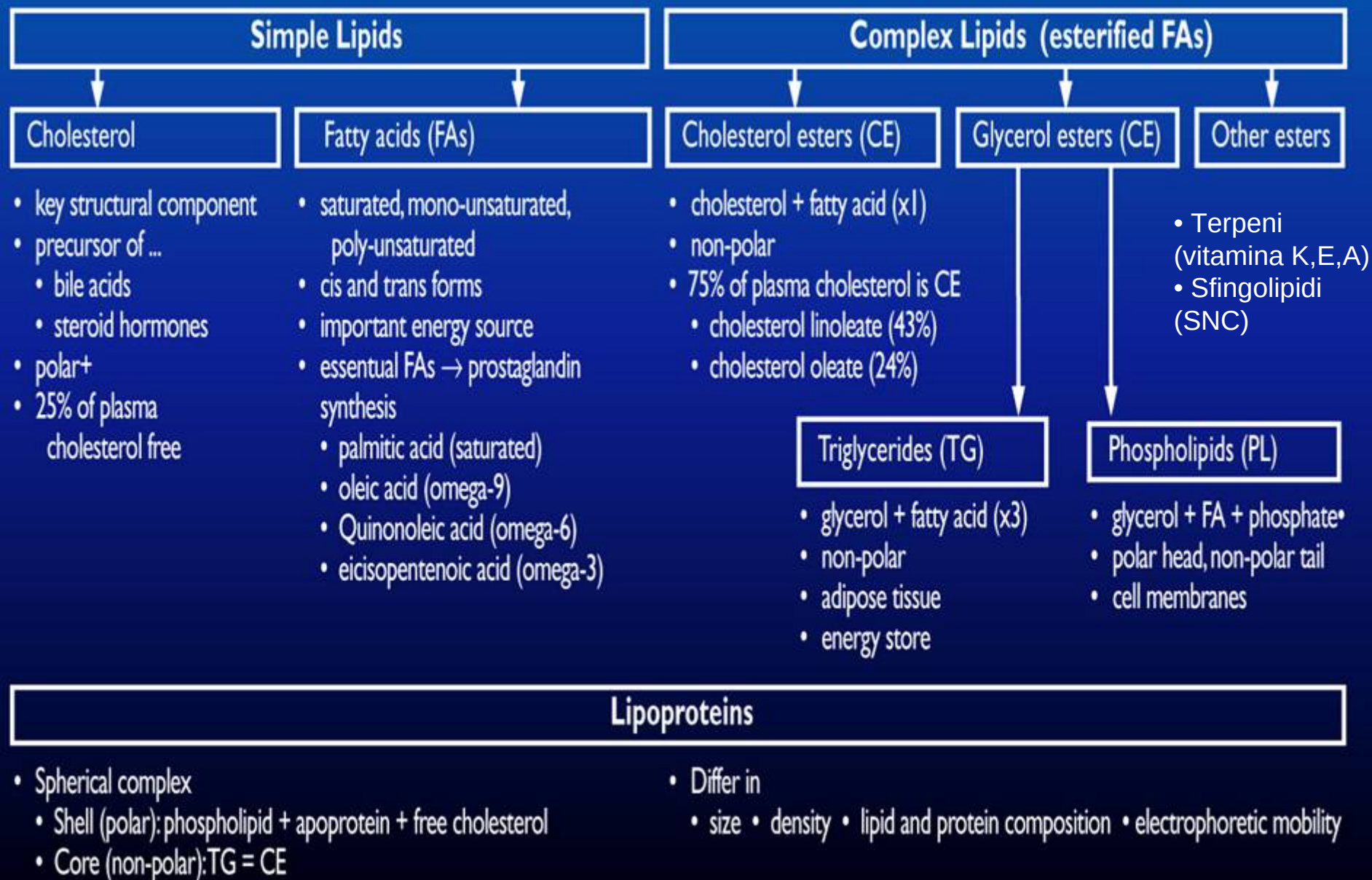
- insolubili in acqua
- costituiti da **acidi grassi**



- **insaturi** o **saturi** a seconda della presenza o meno di doppi legami fra atomi di carbonio adiacenti
- **essenziali**: ac. arachidonico, linolenico e linoleico (3-5%)
- in forma libera: **NEFA** o FFA ovvero **Esterificata** (es. legati a glicerolo) ad opera di lecitin colosterol acil transferasi (**LCAT** epatocitario)
- forma di deposito o di accumulo: **trigliceridi** o grassi neutri - acilgliceroli sono molecole composte dal glicerolo e da uno, due, o tre acidi grassi (monogliceridi, digliceridi o trigliceridi)



Classificazione dei lipidi e lipoproteine



Ruolo principale dei lipidi

- (a) **lipidi cellulari e strutturali:** parte di tutte le membrane plasmatiche e intracellulari (fosfogliceridi, colesterolo, glicolipidi)
- (b) **lipidi di deposito: fonte di energia per il metabolismo intermedio di fegato, cuore e tessuto muscolare:** trigliceridi e AG; 1g: circa 9 cal
- (c) **lipidi che prendono origine dal nucleo steroideo:**
 - colesterolo (presente nel sangue sia in forma libera che di estere)
 - steroidi (ormoni steroidei surrenalici, ovarici e testicolari)
- (d) **AG essenziali (acido arachidonico in particolare)**
precursori di sostanze chiave modulatrici delle risposte infiammatorie (es. prostaglandine e leucotrieni) e coinvolti nella sintesi di alcuni fosfolipidi di membrana
- (e) **Lipidi con specifiche attività biologiche**, quali ormoni, messaggeri intracellulari, pigmenti per l'assorbimento della luce, vitamine liposolubili

Principali lipidi alimentari

Di gran lunga più abbondanti sono i trigliceridi. La proporzione dei diversi acidi grassi determina la composizione (solida o liquida) per una certa temperatura.

Nella nostra dieta gli acidi grassi più abbondanti sono

Ac. palmitico 16:0 (satturo): olio di cocco

Ac. stearico 18:0 (satturo): grassi animali

Ac. oleico 18:1 (monoin saturato): olio d'oliva

Ac. linoleico 18:2 (insaturato): olio di girasole, olio di soia, olio di mais

Costituiscono il 90% degli acidi grassi nella dieta media

Principali lipidi alimentari

Saturi	Struttura	Distribuzione in natura
Butirrico	4:0	burro
Caproico	6:0	burro
Caprilico	8:0	olio di palma
Caprinico	10:0	olio di cocco
Laurico	12:0	olio di cocco
Miristico	14:0	soia, olio di cocco, burro
Palmitico	16:0	grassi animali e vegetali
Stearico	18:0	grassi animali e vegetali
Arachidico	20:0	lardo, olio di arachidi

Principali lipidi alimentari

Monoinsaturi

Palmitoleico

16:1 n-7

grassi animali e vegetali

Oleico

18:1 n-9cis

grassi animali e vegetali

Elaidico

18:1 n-9trans

grassi vegetali idrogenati

Erucico

22:1 n-9

olio di colza, ravizzone

Polinsaturi

Linoleico

18:2 n-6

principalmente grassi vegetali

α -Linolenico

18:3 n-3

principalmente grassi vegetali

γ -Linolenico

18:3 n-6

olio di borragine

Stearidonico

18:4 n-3

olio di ribes

Arachidonico

20:4 n-6

grassi animali

Eicosapentaenoico

20:5 n-3

pesce

Docosaesaenoico

22:6 n-3

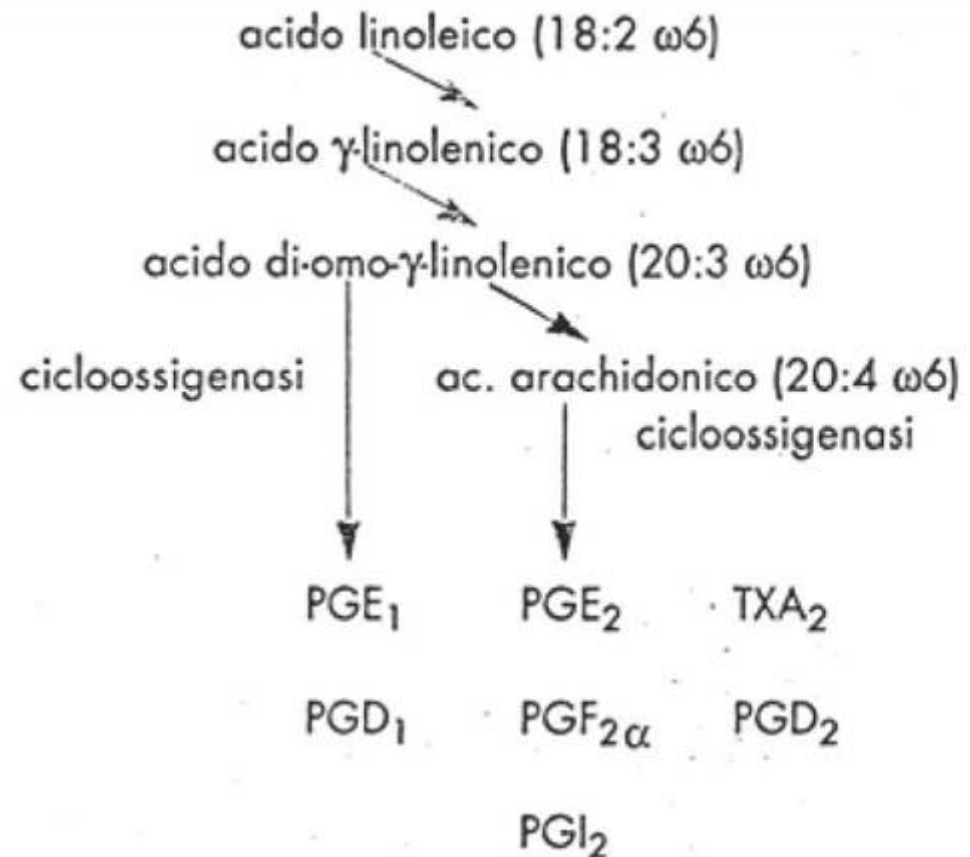
pesce

Principali lipidi alimentari

Serie linolenica



Serie linoleica



Principali lipidi alimentari

Lipidi: fabbisogno nutrizionale

La capacità a livello epatico di sintetizzare colesterolo rende inutile la sua assunzione con la dieta. In generale anche gli acidi grassi non sono necessari nella dieta perché formati endogenamente. Al contrario gli acidi ω -3 e ω -6 che sono utilizzati per la sintesi degli eicosanoidi devono essere assunti con la dieta; i livelli ottimali sono 800-1100 mg/die di acido linolenico e 300-400 mg/die di ω -3. Carenze nutrizionali nell'assunzione di ω -3 si ripercuotono ad esempio in alterazioni cutanee che compromettono la barriera epidermica e determinano iperproliferazione cellulare.

Digestione ed assorbimento dei lipidi

- **digestione:**

- azione combinata dei **sali biliari** ed **enzimi pancreatici** (fosfolipasi A pancreatica)
- formazione di **micelle composte** (SB, colesterolo, AG, lisolecitine) con all'esterno i residui carbossilici e ossidrilici idrofili e all'interno i terminali alifatici o aromatici idrofobici: solubilizzazione micellare

- **assorbimento:**

- le **micelle composte** attraversano lo strato acquoso che riveste i microvilli intestinali e sono assorbiti
- all'interno dell'enterocita, i **monogliceridi** e gli **AG** a lunga catena sono riesterificati a **trigliceridi**
- formazione di **chilomicroni**: trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo e suoi esteri
- rivestiti da un sottile film proteico
- immessi nei linfatici dei villi intestinali
- dotto toracico
- torrente circolatorio

Digestione ed assorbimento dei lipidi

Origine	Fattore	Luogo d'azione	Funzione
Bocca	Lipasi linguale	Bocca, esofago, stomaco	Idrolisi con produzione di digliceridi e acidi grassi
Stomaco	Lipasi gastrica	Stomaco, duodeno	
Pancreas	Lipasi pancreatica	Duodeno	Idrolisi con produzione di monogliceridi e acidi grassi
Pancreas	Colipasi pancreatica	Duodeno	Favorisce l'adesione della lipasi alle micelle
Fegato	Sali biliari	Duodeno	Emulsione dei grassi

Digestione ed assorbimento dei lipidi

Fattori	Sito di produzione
Colesterolo esterasi	Pancreas esocrino
Fosfolipasi A₂	Pancreas esocrino
I-FABP (Intestinal - Fatty Acid Building Protein)	Cellule intestinali

Digestione ed assorbimento dei lipidi

- nello stomaco:

- i lipidi vengono portati tardi nel duodeno
- i lipidi inibiscono lo svuotamento gastrico per evitare di essere trasportati nel duodeno ad una velocità superiore alla capacità di emulsione/digestione
- la lipasi gastrica ha una minima azione e l'elevata acidità inibisce la formazione di emulsioni con i fosfolipidi
- lipasi preduodenali (linguale o gastrica): idrolisi dei trigliceridi, ma necessaria se lipasi pancreatica è carente

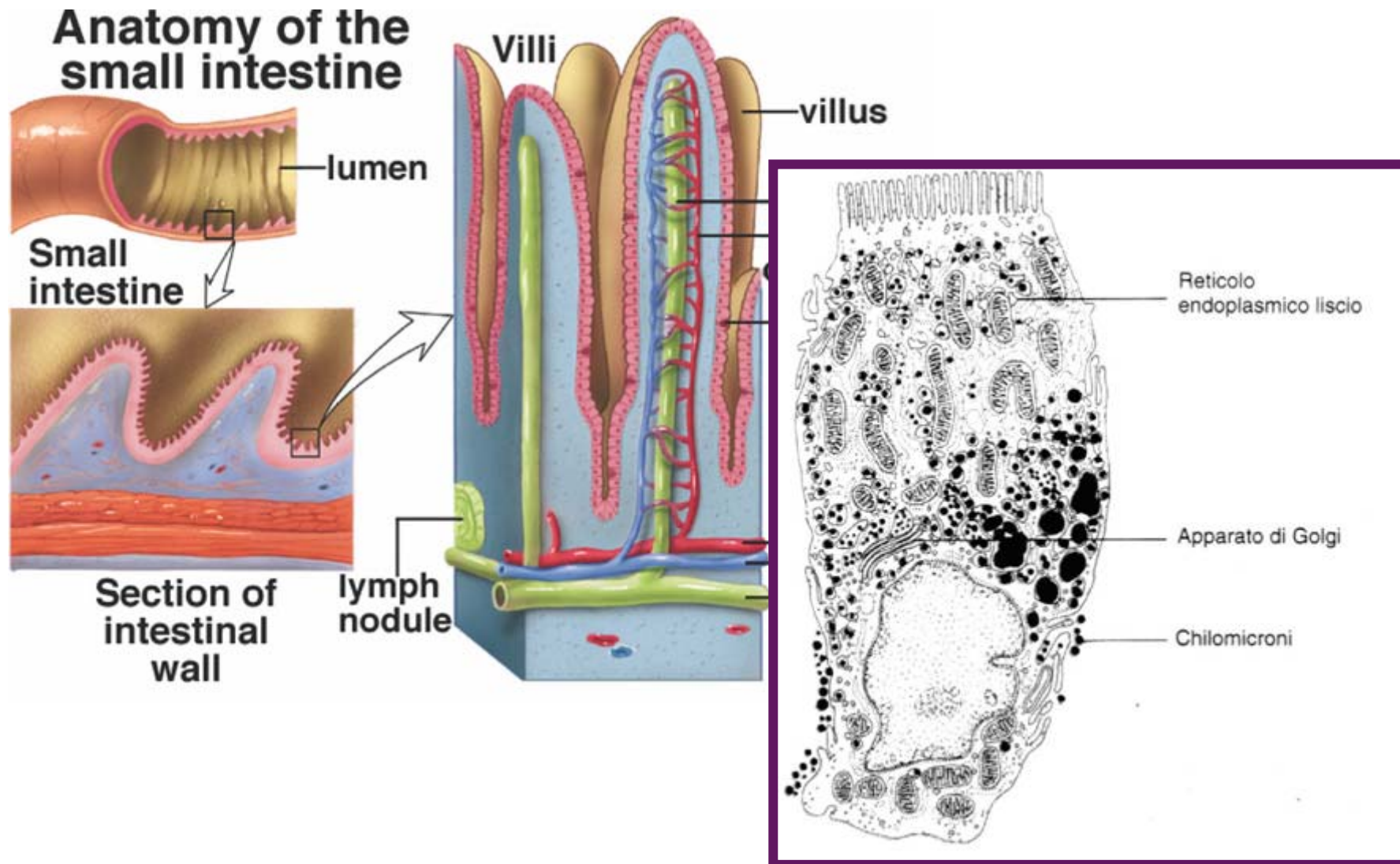
- digestione dei lipidi:

- il chimo proveniente dall'ambiente gastrico acido stimola il rilascio di CCK-pancreozimina e secretina
- il CCK e la secretina provocano la secrezione di bile (sali biliari, fosfolipidi e colesterolo), succo pancreatico ed elettroliti (HCO_3^-)
- gli acidi biliari e la lecitina emulsionano i grassi
- azione degli enzimi lipolitici pancreatici idrosolubili (gliceroloestere idrolasi o lipasi pancreatica, colesteroloestere idrolasi, fosfolipasi A_2)

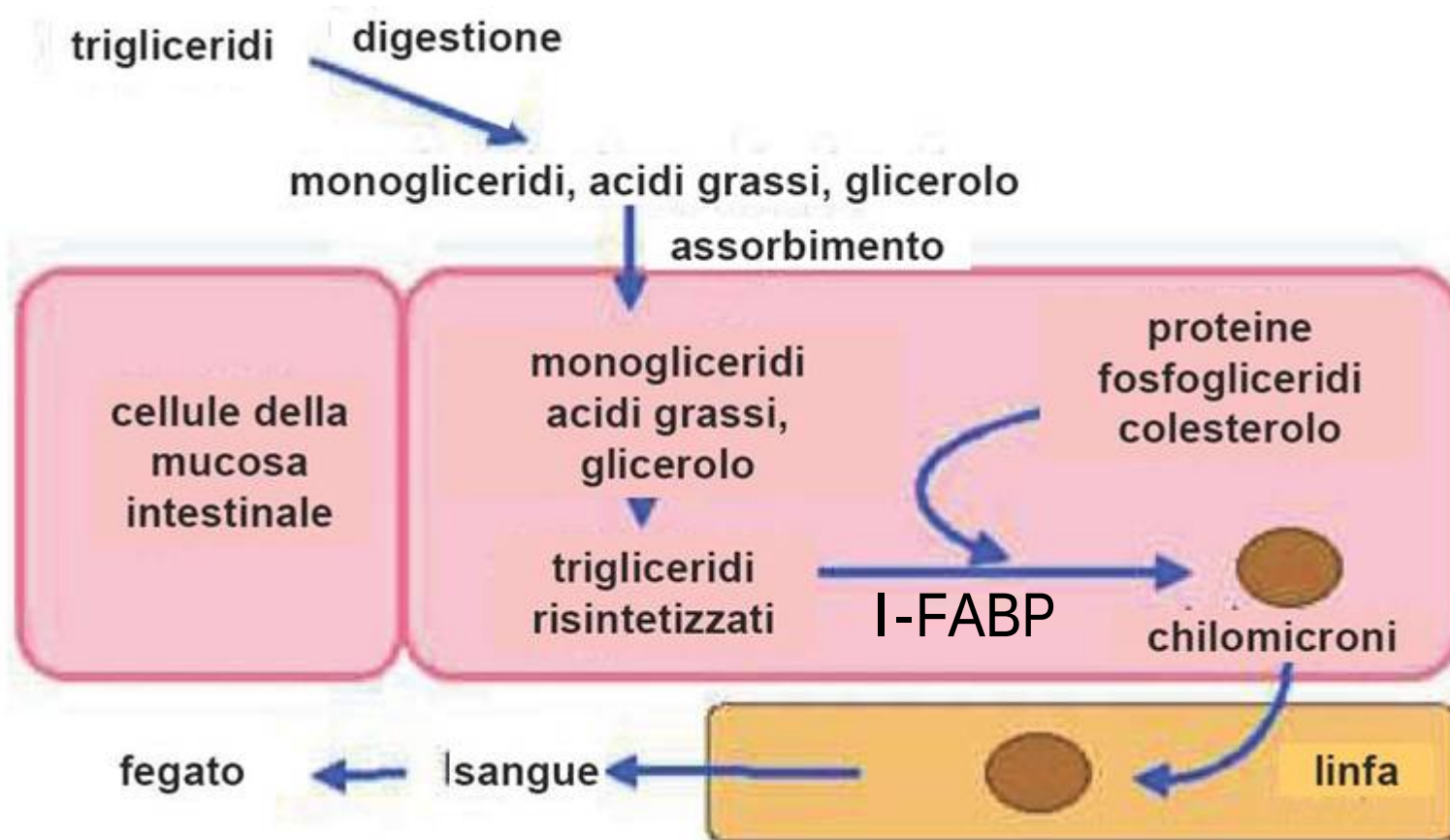
Digestione ed assorbimento dei lipidi

- **micelle:** le micelle sono aggregati multimolecolari di circa 5nm di diametro
 - l'attività lipasica è resa possibile da una colipasi: si forma un complesso stabile tra colipasi e lipasi che aderisce ai trigliceridi contenuti nelle micelle
 - le micelle aumentano la proprie proprietà emulsionanti con l'incorporazione dei 2-monoacilgliceridi e con la lisofosfatidilcolina (fosfolipasi A₂)
- **trasporto delle cellule epiteliali:**
 - dalle micelle miste si liberano gli acidi grassi ed i monogliceridi che vengono trasferiti nell'ambiente intracellulare per diffusione, favoriti dalla lisofosfatidilcolina (più veloci gli acidi grassi più corti o insaturi)
 - con il procedere dell'assorbimento a livello dell'orletto a spazzola dei villi intestinali
 - ruolo limitante dell'*unstirred layer*

Digestione ed assorbimento dei lipidi



Digestione ed assorbimento dei lipidi



Lipidi presenti nel plasma (come lipoproteine)

Colesterolo

Esteri del colesterolo

Trigliceridi

Fosfolipidi

Lipidi	Valore	Normal range
Trigliceridi	137 mg/dl	0-210 mg/dl
Colesterolo	163 mg/dl	50-200 mg/dl
HDL	42 mg/dl	30-90 mg/dl
VLDL	27 mg/dl	5-40 mg/dl
LDL	94 mg/dl	50-140 mg/dl

Classificazione delle lipoproteine

Chilomicroni

LDL: low density lipoprotein

IDL: intermediate density lipoprotein

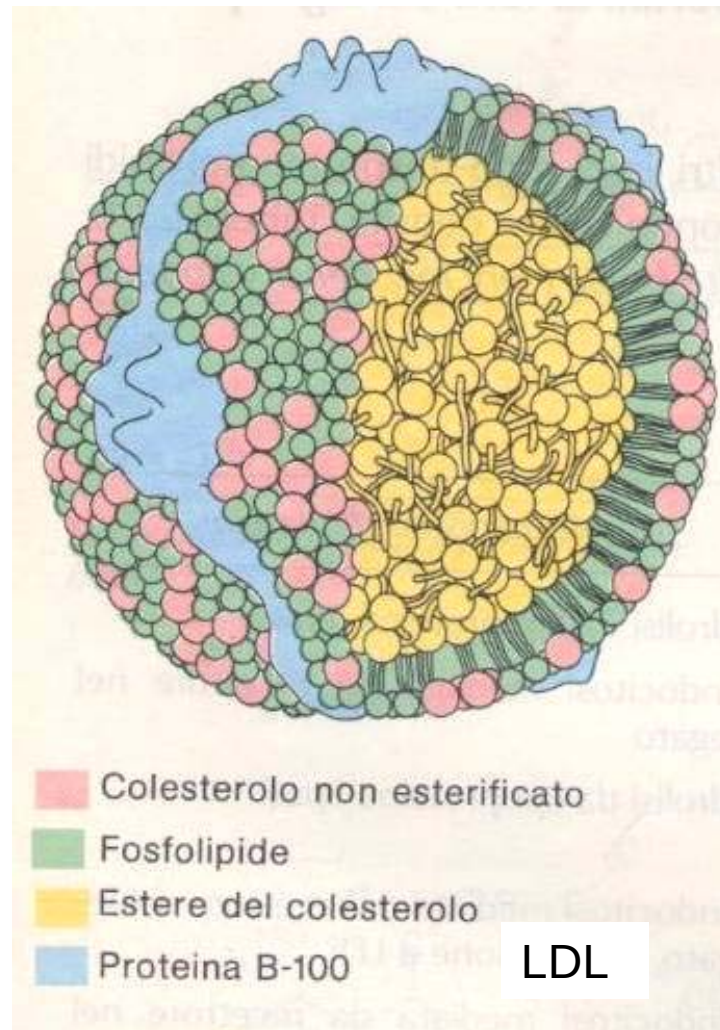
VLDL: very low density lipoprotein

HDL: high density lipoprotein

Lipoproteine

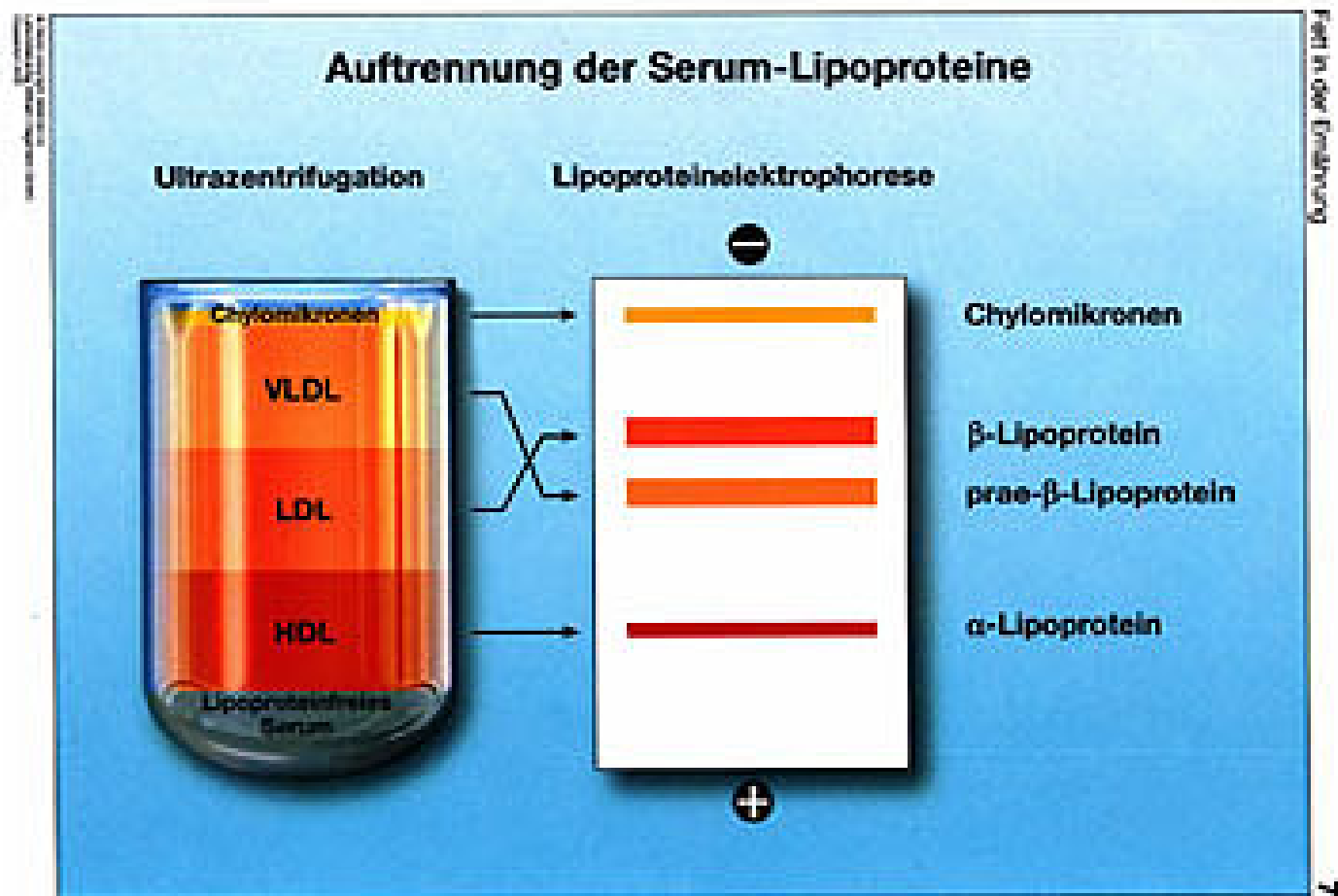
Struttura delle lipoproteine

- I lipidi sintetizzati dal fegato e intestino devono essere trasportati ai vari tessuti per assolvere le differenti funzioni – per la loro insolubilità vengono trasportati nel plasma in complessi macromolecolari: lipoproteine



- Core idrofobico (trigliceridi ed esteri del colesterolo) coperto da un singolo strato di molecole anfipatiche (fosfolipidi, colesterolo libero, apolipoproteine)
- I fosfolipidi e le apolipoproteine si uniscono in un'associazione non covalente, che è sufficientemente debole da permettere lo scambio di lipidi tra lipoproteine e tessuti, ma sufficientemente forte da permettere una distinzione tra le varie lipoproteine con l'ultracentrifugazione.

Apolipoproteine



Chilomicroni: a bassa densità formati da trigliceridi, fosfolipidi, acidi grassi liberi e colesterolo. Rappresentano il principale veicolo dei lipidi dal canale alimentare al fegato.

VLDL: sintetizzate a livello epatico, contengono principalmente trigliceridi, trasportano i lipidi dal fegato verso i tessuti periferici

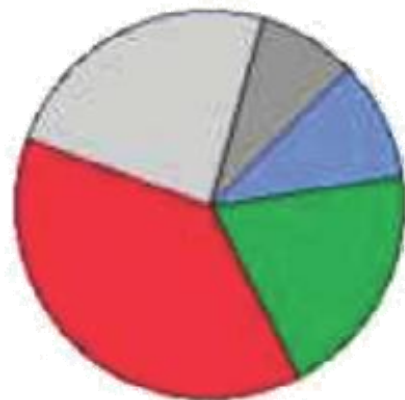
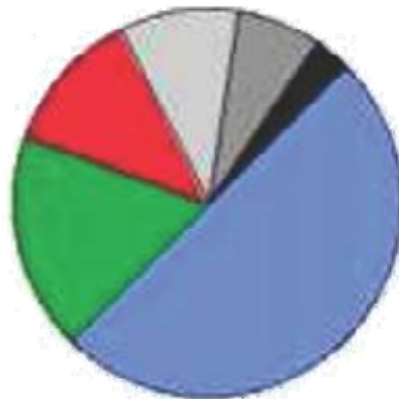
LDL: derivate dalle VLDL per perdita di una quota lipidica, trasportano soprattutto colesterolo alle cellule dove trovano specifici recettori.

HDL: ad alto contenuto proteico, responsabili del trasporto inverso del colesterolo dai tessuti al fegato.

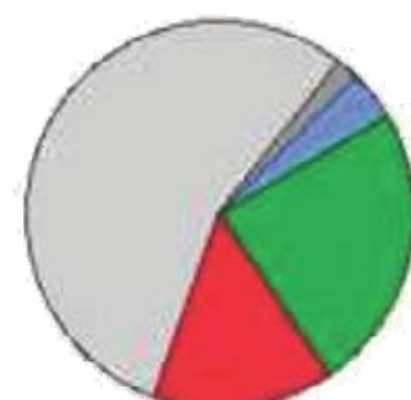
Chilomicroni



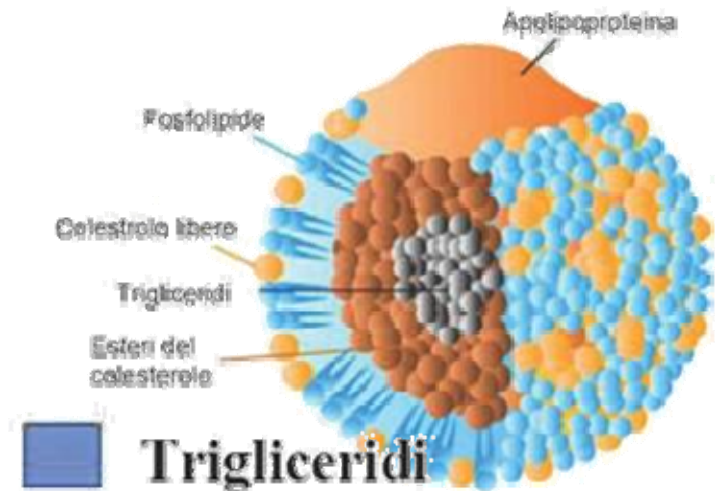
VLDL



LDL



HDL



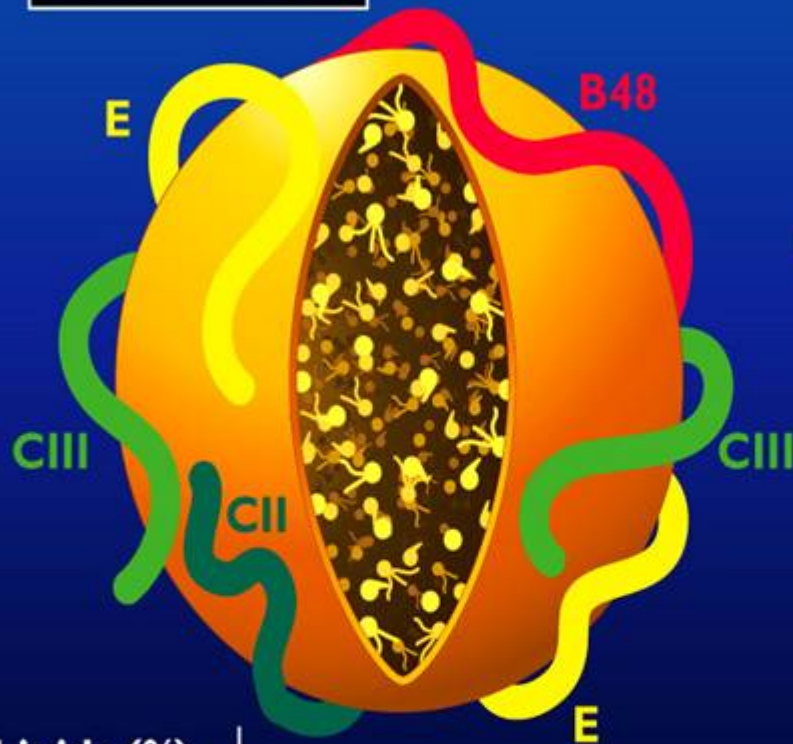
-  **Trigliceridi**
-  **Fosfolipidi**
-  **Esteri del colesterolo**
-  **Proteine**
-  **Colesterolo**
-  **Altre sostanze**

Caratteristiche delle lipoproteine

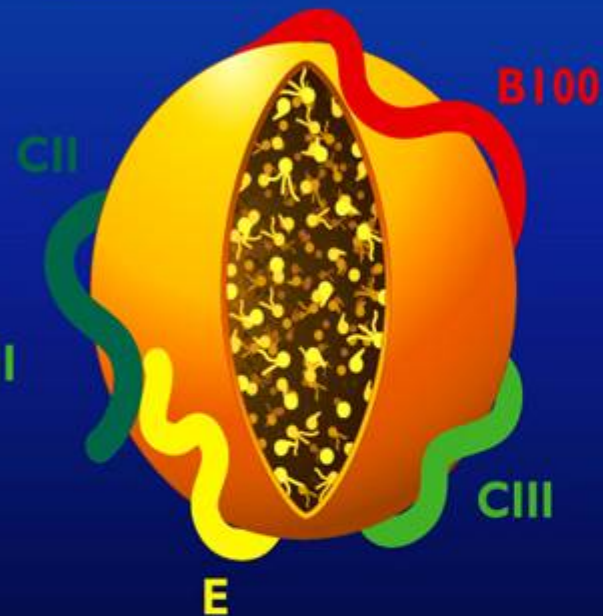
	chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Subtypes				1, 2, 3	2, 3
Diameter (nm)	500	43	27	27, 26.6, 26	9.5, 6.5
Composition (% total mass)					
protein	2%	10%	18%	25%	55%
TG	85%	50%	26%	10%	4%
C	1%	7%	12%	8%	2%
CE	3%	13%	22%	37%	15%
PL	9%	20%	22%	20%	24%
Apoprotein content	C-III, C-II, C-I, B-48, E, A-I, A-II	B-100, C-III, E, C-II, C-I, A-I, A-II	B-100, B-48, E	B-100	A-I, A-II, D, C-III, C-I, E

lipoproteine ricche di trigliceridi: misura, strutture e composizione

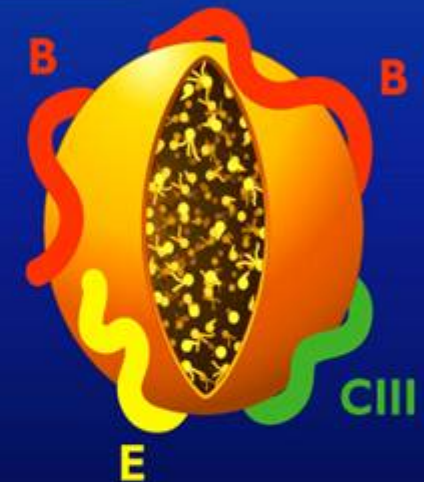
Chylomicron



VLDL



IDL



Lipids (%)

TG	85–90	50–60	18–25
Cholesterol	2–6	14–22	30–38
Phospholipid	6–9	12–20	20–28
Size (Å)	800–5000	300–800	200–350

Apolipoproteine

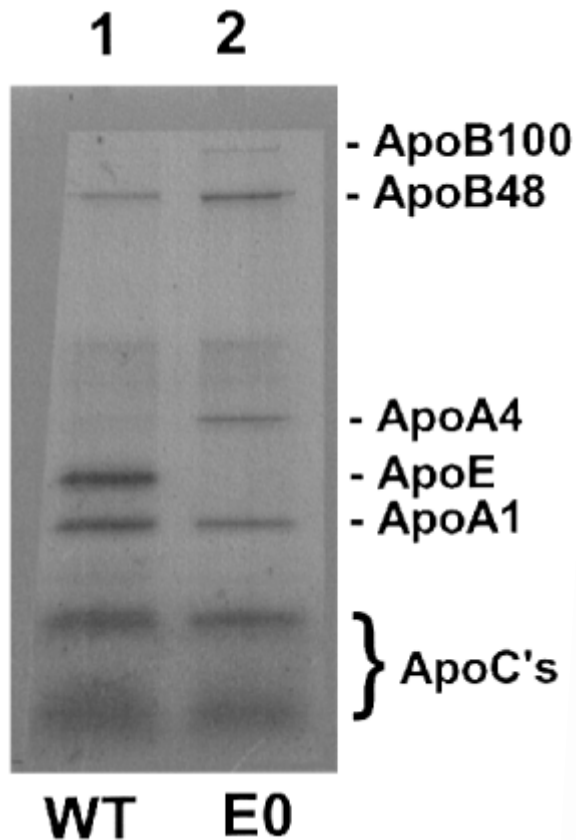
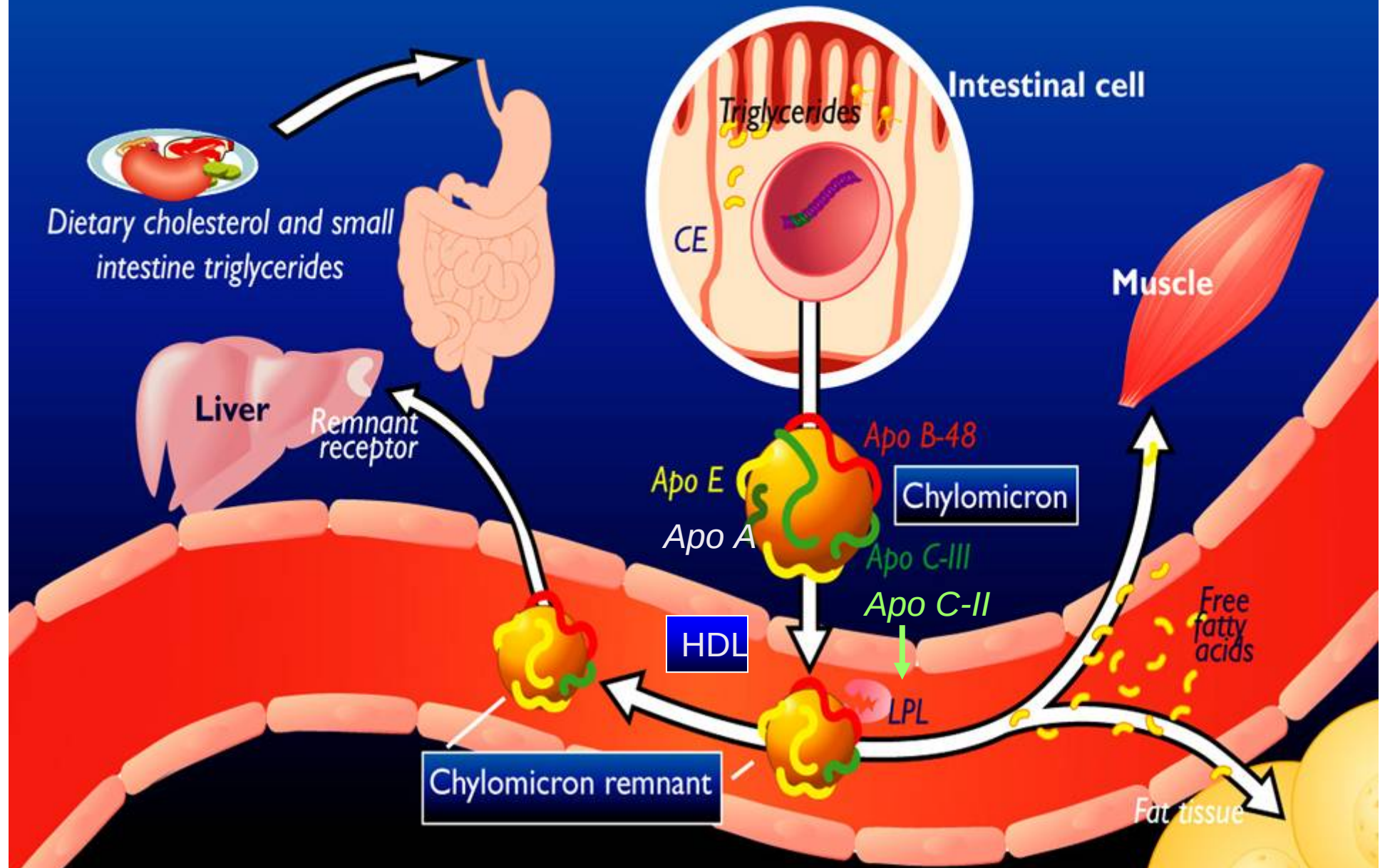


TABLE 25-7 | Classification and Properties of Major Human Plasma Apolipoproteins

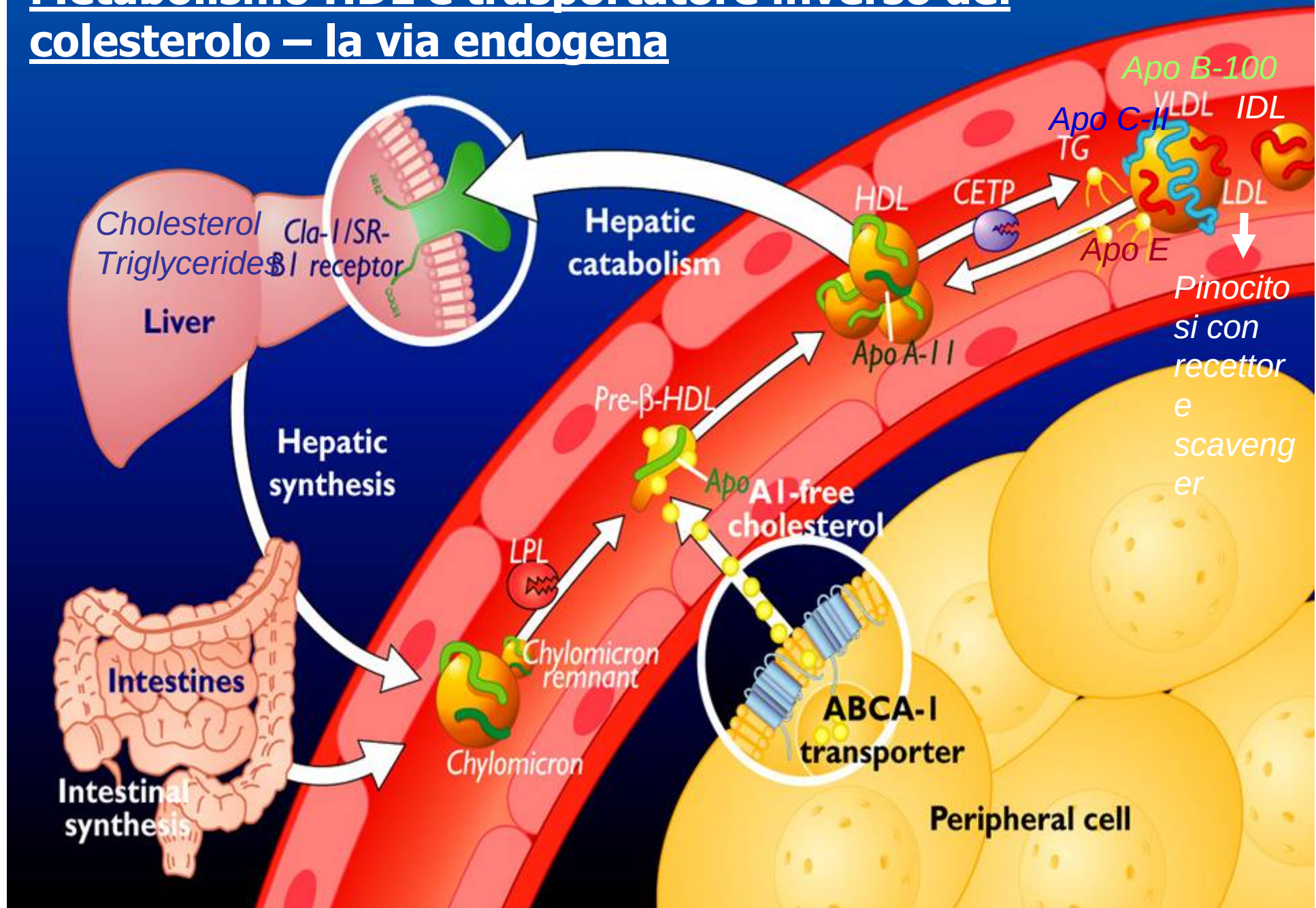
Apolipoprotein	Molecular Weight (daltons)	Chromosomal Location	Function	Lipoprotein Carrier(s)
Apo A-I	29 016	11	Cofactor LCAT	Chylomicron, HDL
Apo A-II	17 414	1	Not known	HDL
Apo A-IV	44 465	11	Activates LCAT	Chylomicron, HDL
Apo B-100	512 723	2	Secretion of triglyceride from liver binding protein to LDL receptor	VLDL, IDL, LDL
Apo B-48	240 800	2	Secretion of triglyceride from intestine	Chylomicron
Apo C-I	6630	19	Activates LCAT(?)	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo C-II	8900	19	Cofactor LPL	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo C-III	8800	11	Inhibits apo C-II activation of LPL	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo E	34 145	19	Facilitates uptake of chylomicron remnant and IDL	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo(a)	187 000–662 000	6	Unknown	Lp(a)

Abbreviations: VLDL, very-low-density lipoproteins; IDL, intermediate-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; HDL, high-density lipoprotein; Lp(a), lipoprotein(a); LCAT, lecithin cholesterol acyltransferase; LPL, lipoprotein lipase.

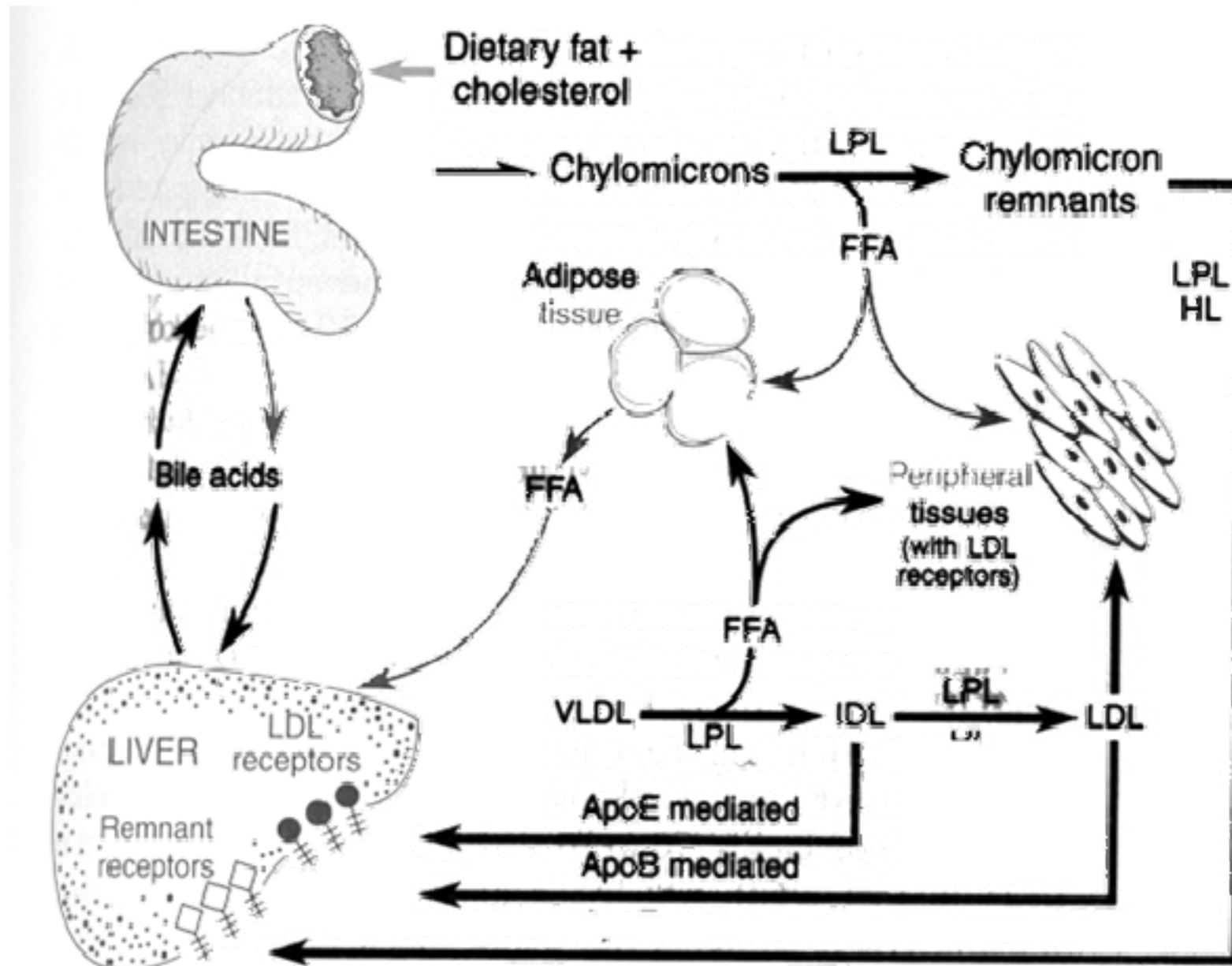
Digestione e metabolismo dei grassi alimentari – la via esogena



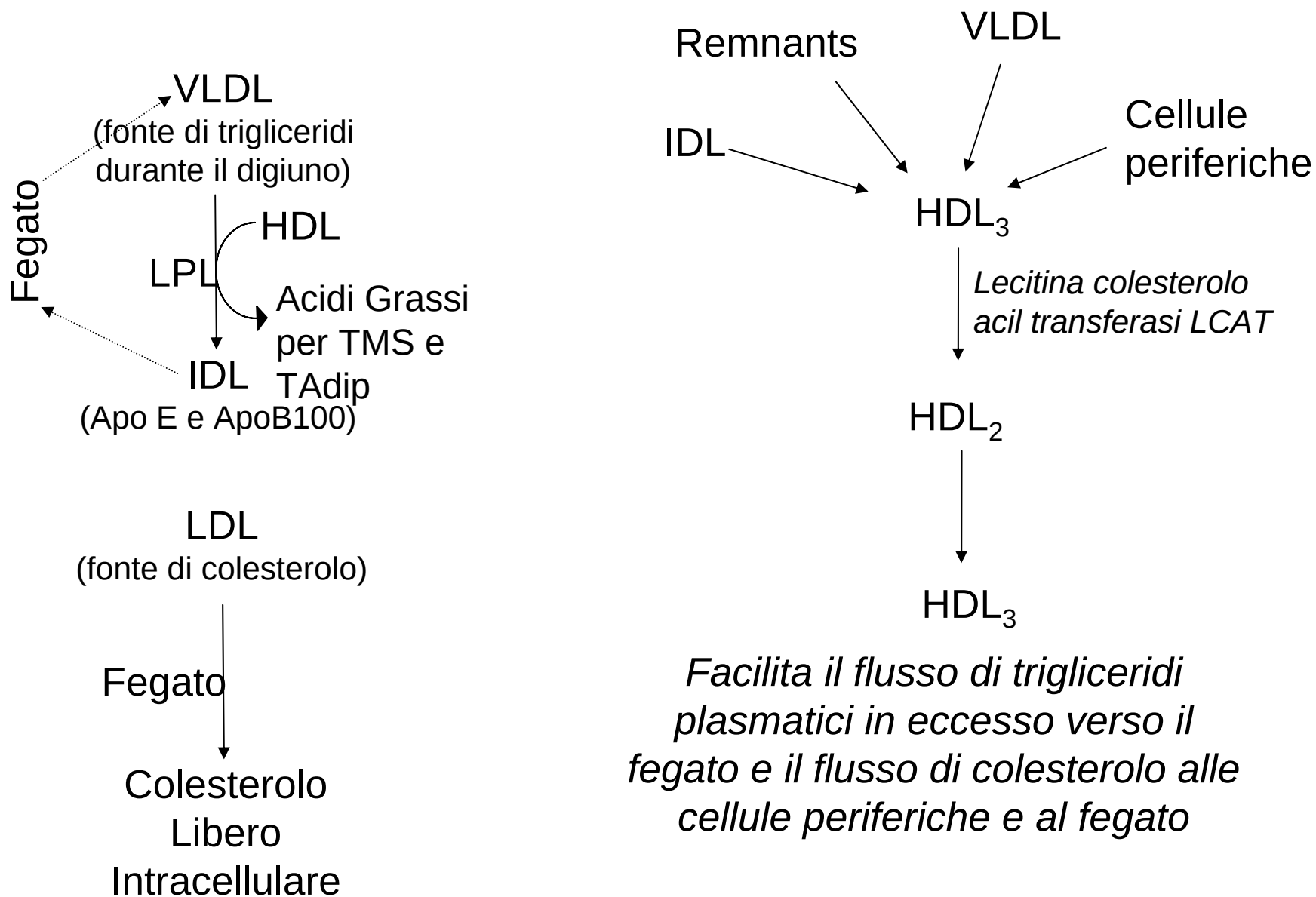
Metabolismo HDL e trasportatore inverso del colesterolo – la via endogena



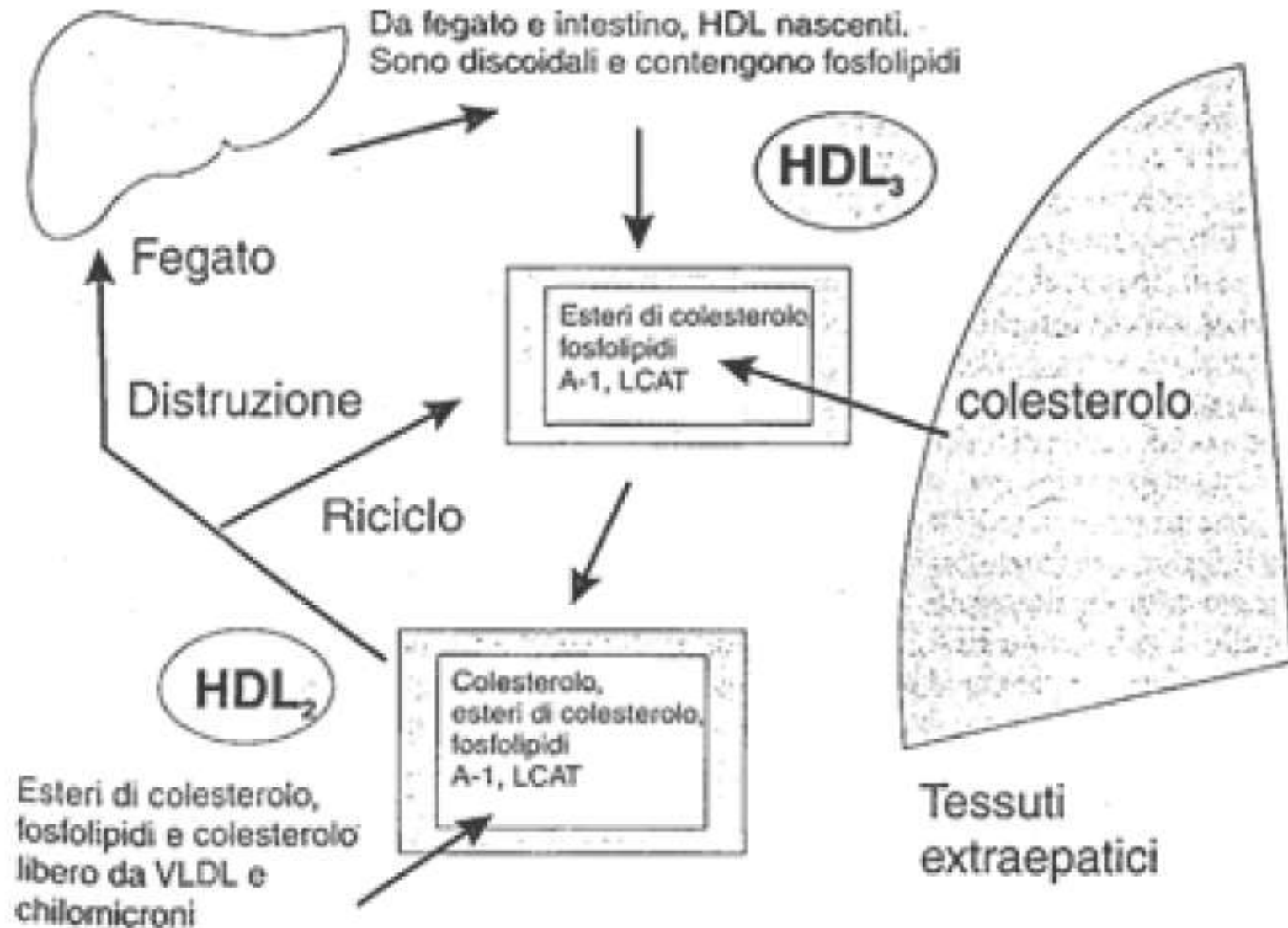
Vie metaboliche delle lipoproteine



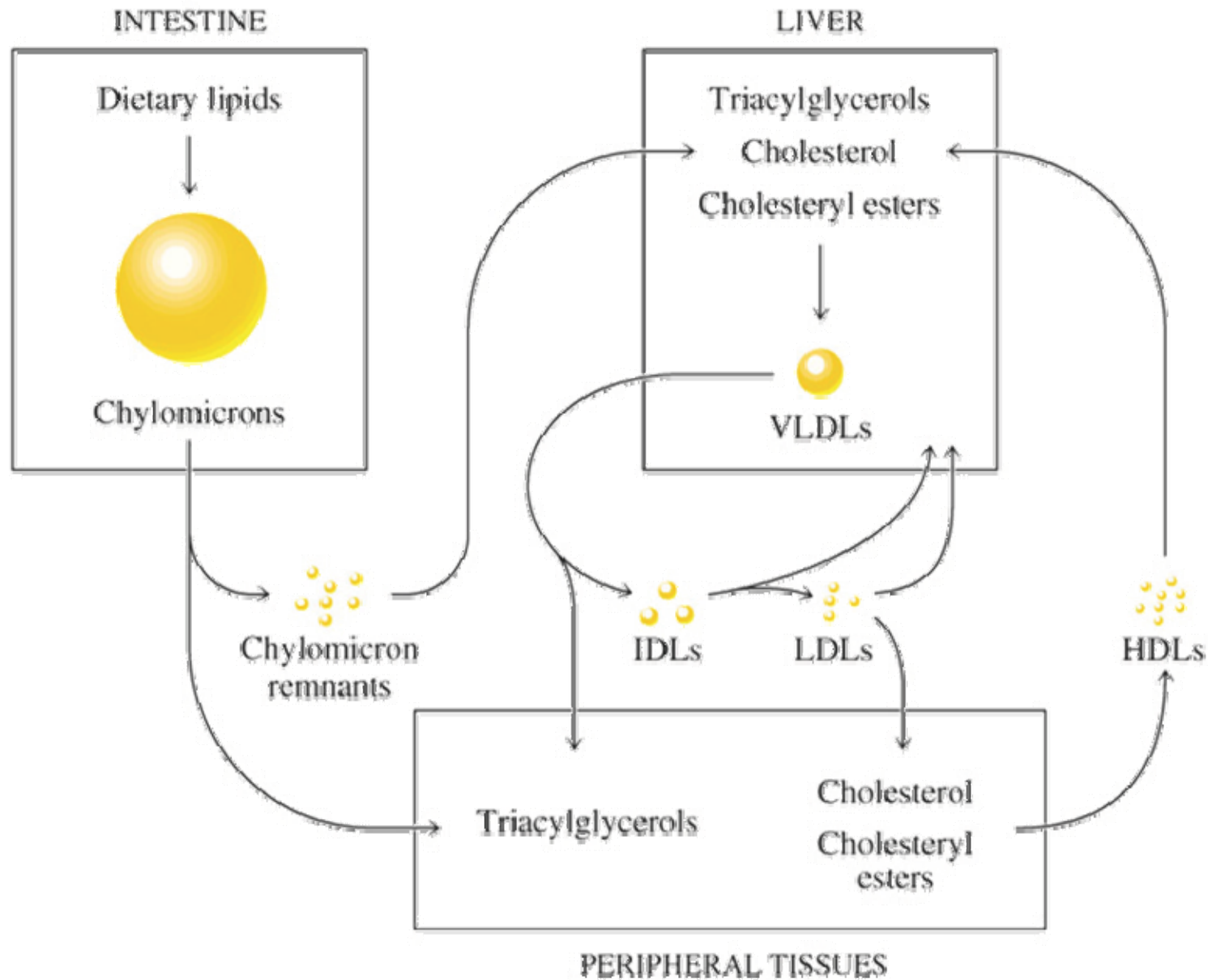
Vie metaboliche delle lipoproteine



Vie metaboliche delle lipoproteine



Vie metaboliche delle lipoproteine

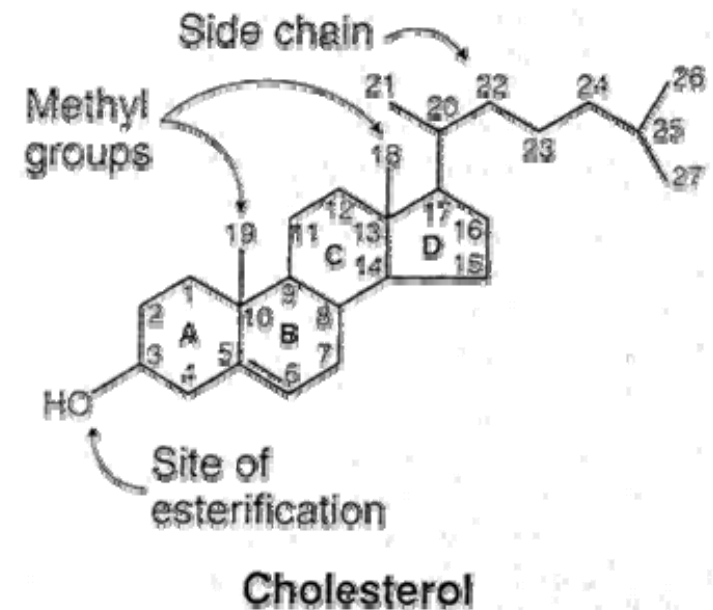


www.fisiokinesiterapia.biz

Colesterolo

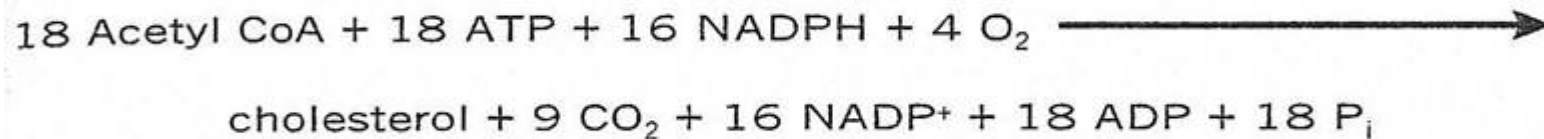
Colesterolo: funzioni

- Il colesterolo è uno steroide con 27C disposti in una struttura di peridrociclopentanofenantrene tetraciclico
- Il nome proviene dal greco chole (bile) e stereos (solido) e la sua presenza era già stata riscontrata nei calcoli della cistifellea già nel 18mo secolo.
- Il colesterolo è un grasso puramente animale: le piante non contengono colesterolo ma altre sostanze lipidiche strutturalmente simili (fitosterine)
- Componente delle membrane cellulari
- Precursore per
 - Acidi biliari
 - Vitamina D
 - Ormoni steroidei



Sorgenti del colesterolo epatico

- colesterolo dietetico (dai 300 ai 450 mg/giorno)
 - Dai remnants chilomicronici
- colesterolo dai tessuti extra-epatici (<10%)
 - Trasporto inverso via HDL
 - Remnants chilomicronici
 - IDL
- sintesi de novo (26 passaggi con HMG CoA riduttasi enzima chiave per la regolazione)
- Sorgente primaria: fegato (~1g/d)
 - Sorgenti secondarie: surrene, ovaie, testicoli
- Equazione:

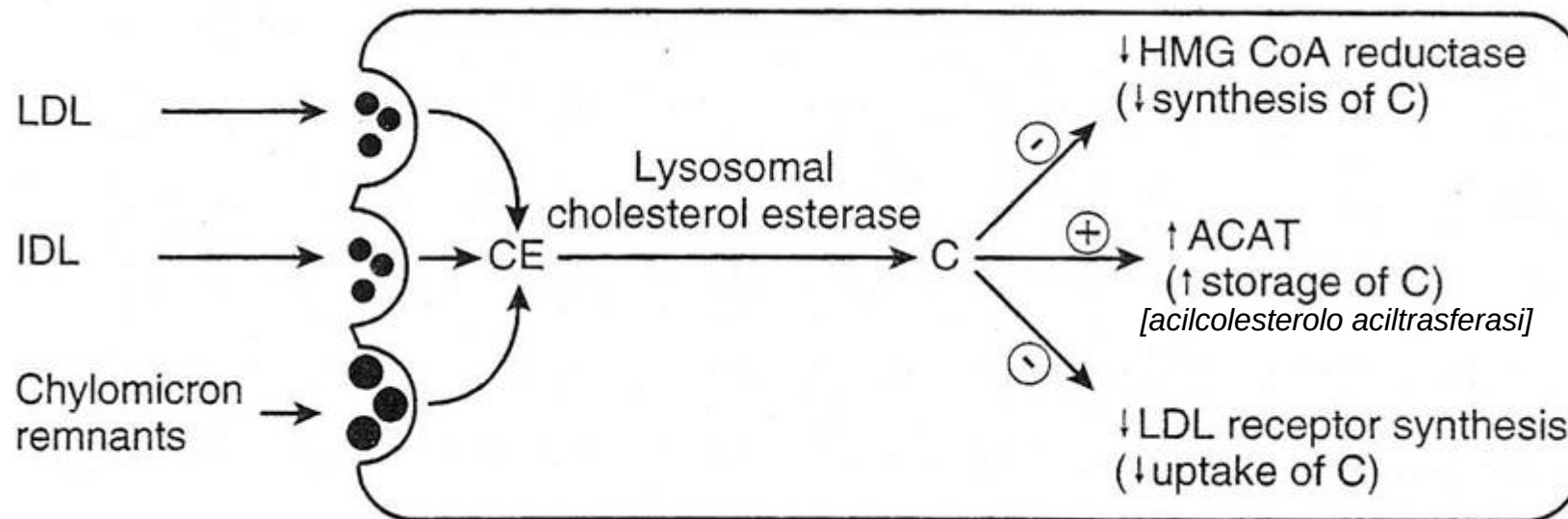


Destino del colesterolo epatico

- VLDL -> LDL
 - Trasporto ai tessuti extraepatici
- Escrezione diretta con la bile
 - I calcoli sono spesso precipitati di colesterolo
 - Quando la bile diventa satura di colesterolo: obesità, stasi biliare, infezioni
- Sintesi di acidi biliari e escrezione nella bile

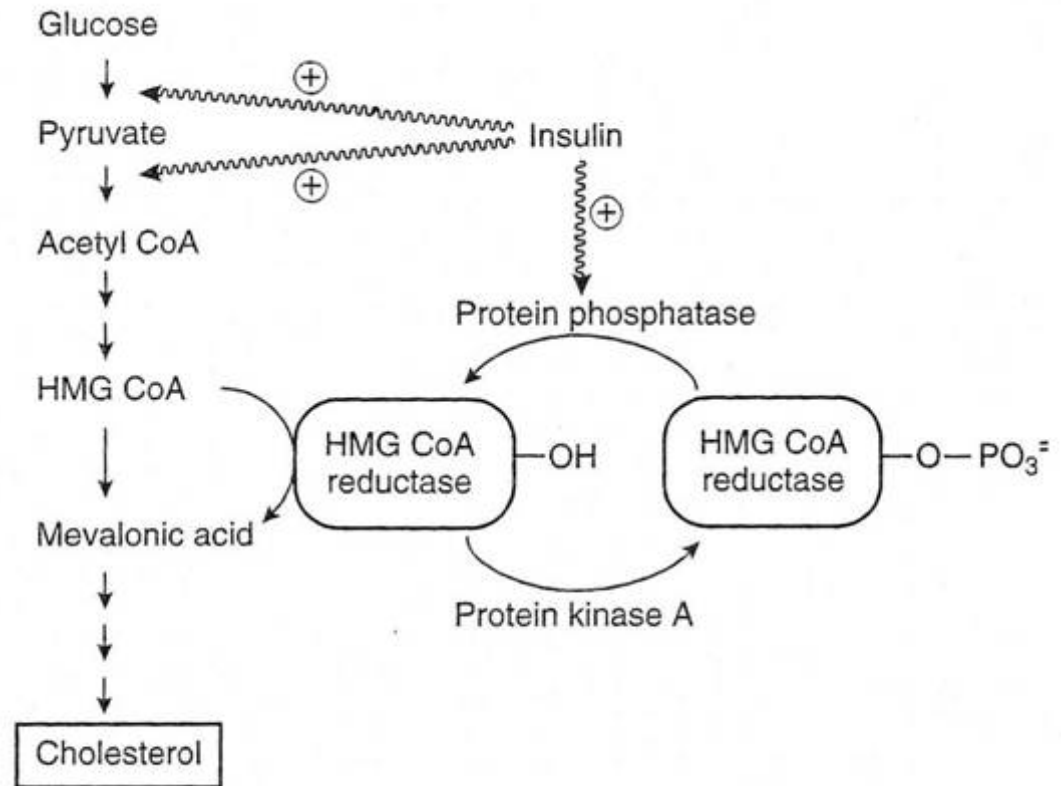
Regolazione della sintesi

- Il contenuto cellulare di colesterolo esercita un controllo trascrizionale:
 - HMG-CoA riduttasi
 - emivita = 2 ore
 - Sintesi del recettore LDL



Regolazione della sintesi

- L'insulina attiva la fosfatasi proteica
- Attiva la HMG-CoA riduttasi



Regolazione della sintesi: azione sulla HMG-CoA riduttasi

- Il colesterolo inibisce l'enzima in modo rapido
- La fosforilazione con AMP attiva una proteinkinasi che inibisce l'enzima in modo rapido
- Il colesterolo inibisce la trascrizione a mRNA
- Il colesterolo stimola la degradazione enzimatica
- farmaci

Colesterolo totale

- < 200 mg/100mL valore desiderabile
- 200-250 mg/100mL valore moderatamente elevato
- > 250 mg/100mL valore elevato

Rapporto colesterolo totale/HDL compreso tra 3 e 4

Es. Colesterolo totale 240 : HDL 60 = 4 (accettabile)

Colesterolo totale 240 : HDL 30 = 8 (non accettabile)

Il dosaggio lipidico

- La valutazione del dosaggio lipidico deve essere fatta col prelievo venoso in paziente a digiuno da 12 ore
- Il colesterolo totale plasmatico può essere determinato con metodi colorimetrici, con la cromatografia gas-liquido, con metodi enzimatici o con altri metodi "diretti" automatizzati. I metodi enzimatici (ELISA) sono generalmente i più accurati e sono standardizzati praticamente in tutti i laboratori clinici.
- I trigliceridi plasmatici vengono di solito misurati come glicerolo mediante metodi colorimetrici, enzimatici o fluorimetrici dopo idrolisi alcalina o enzimatica a glicerolo e formaldeide

Il dosaggio lipidico

- Il colesterolo ed i suoi esteri, liberati dalle lipoproteine mediante l'azione di detergenti, vengono prima idrolizzati in una reazione catalizzata dalla colesterolo-esterasi e poi ossidati ad opera della colesterolo-ossidasi. Il perossido di idrogeno che si forma durante l'ossidazione, viene misurato con l'aggiunta di una perossidasi e di un cromogeno: la concentrazione del composto viene misurata con lo spettrofotometro (546 nm).

[Colesterolo] = Assorbanza campione x (Concentrazione stand / Assorbanza stand)

- La determinazione dei trigliceridi prevede l'azione di speciali lipasi che idrolizzano i trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi liberi; il glicerolo viene ulteriormente trasformato in diidrossiacetonfosfato e H_2O_2 ; anche in questo caso la concentrazione di H_2O_2 viene misurata con lo spettrofotometro (lunghezza d'onda 546 nm).
- Le concentrazioni sono espresse in mg/dl.

Il dosaggio lipidico

- I livelli di HDL vengono dosati con metodi enzimatici dopo precipitazione delle VLDL, delle IDL e delle LDL dal plasma - passaggio preliminare con polianioni (acido fosfotungstico) per la precipitazione di tutte le frazioni lipoproteiche diverse dalle HDL
- I livelli di LDL invece sono calcolati con l'equazione di Friedewald

$$[\text{LDL chol}] = [\text{Colesterolo Totale}] - [\text{HDL}] - [\text{Trigliceridi}] / 5$$

- L'elettroforesi delle lipoproteine è utile soltanto nelle dislipidemie ed è stata ormai sostituita dall'analisi delle apolipoproteine.

Il dosaggio delle lipoproteine

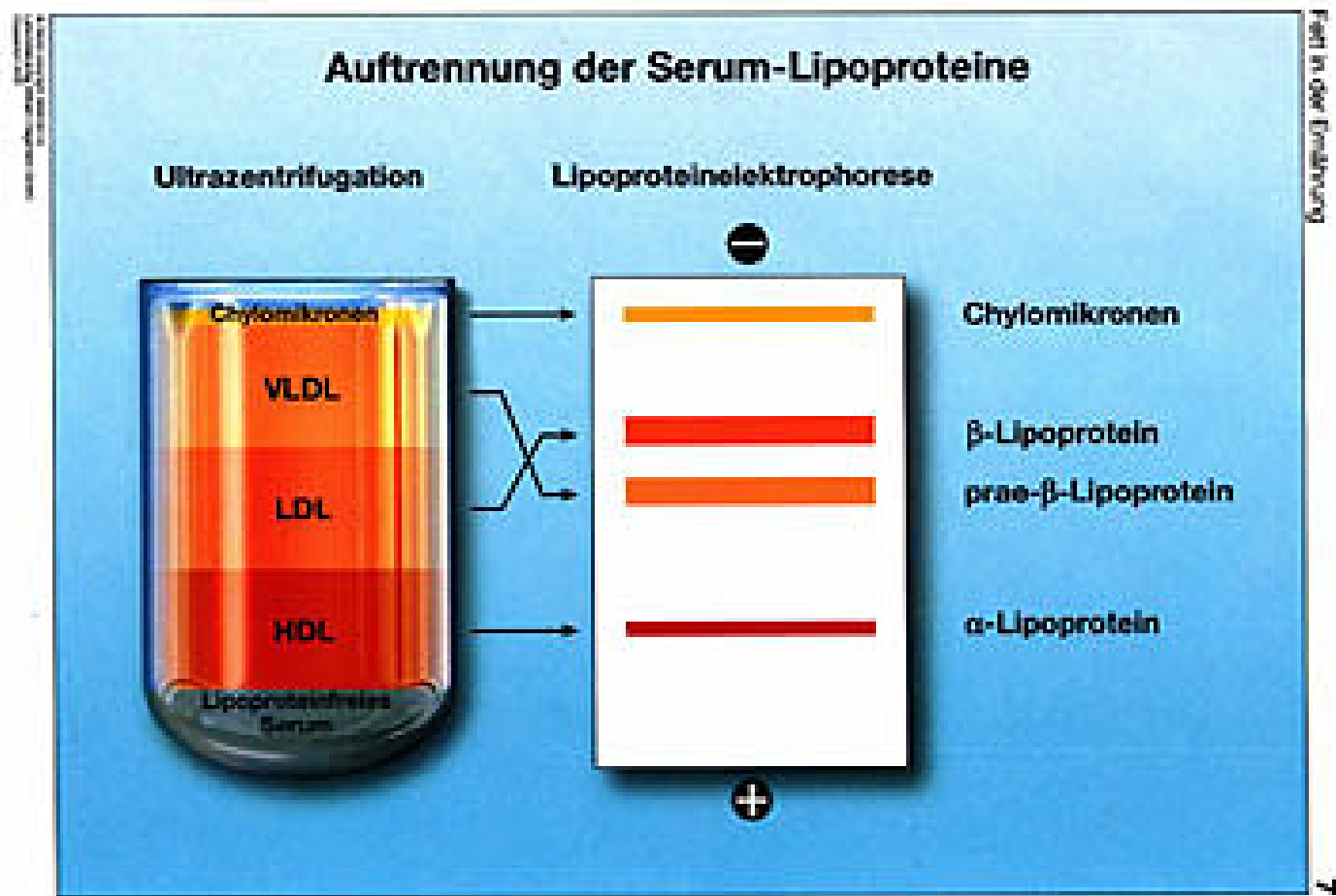
Lo studio delle lipoproteine consiste nella definizione del valore percentuale delle diverse frazioni lipoproteiche ed eventualmente dei loro reciproci rapporti quantitativi. La separazione tra le diverse classi viene effettuata sulla base delle diverse caratteristiche chimico-fisiche.

Ultracentrifugazione: Il contenuto lipidico conferisce alle lipoproteine una densità più bassa rispetto a quella delle altre proteine plasmatiche, inoltre ogni classe di lipoproteine ha una diversa densità.

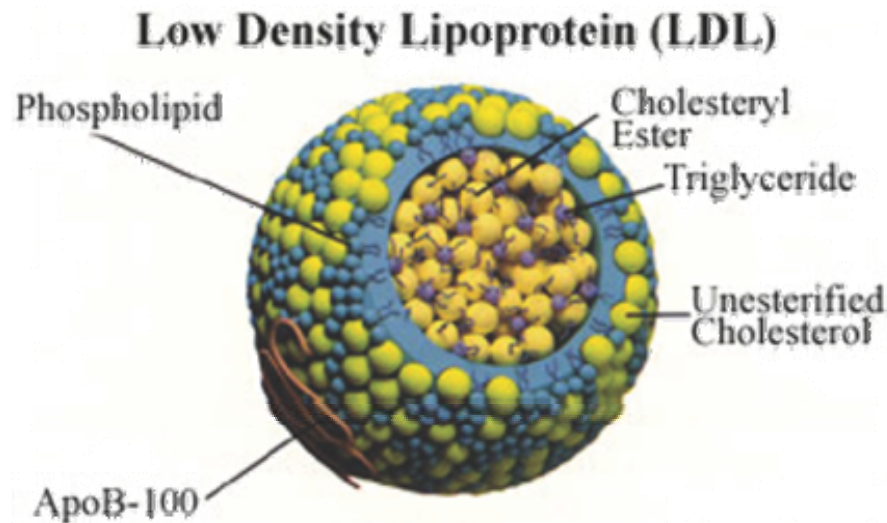
Elettroforesi: È una tecnica di separazione basata sulla diversa velocità di migrazione delle lipoproteine sottoposte ad un campo elettrico. La mobilità elettroforetica, in base alla quale le lipoproteine possono essere separate e classificate, è influenzata dalla natura del mezzo in cui avviene la migrazione, dalle caratteristiche del campo elettrico applicato, dalla massa, dalle dimensioni, dalla carica e dalla forma delle varie lipoproteine: i chilomicroni, se presenti, rimangono all'origine, le altre lipoproteine migrano a velocità che aumentano secondo il seguente ordine: LDL < VLDL < HDL. Il mezzo di supporto più comunemente utilizzato è il gel di agarosio. Le lipoproteine sono rese visibili mediante coloranti lipofili (Oil Red O, Fat Red 7B, Sudan Black B).

Misura della concentrazione delle apoproteine: Le apoproteine possono essere analizzate con metodiche quantitative o qualitative. Le analisi qualitative sono utilizzate quasi esclusivamente a scopo di ricerca; comunemente, la determinazione delle apoproteine si effettua mediante tecniche quantitative, meno complesse nella realizzazione e caratterizzate da elevata specificità: Immunodiffusione radiale, Elettroimmunodiffusione, Turbidimetria, Metodi radioimmunologici, Metodi immunoenzimatici, Nefelometria

Apolipoproteine

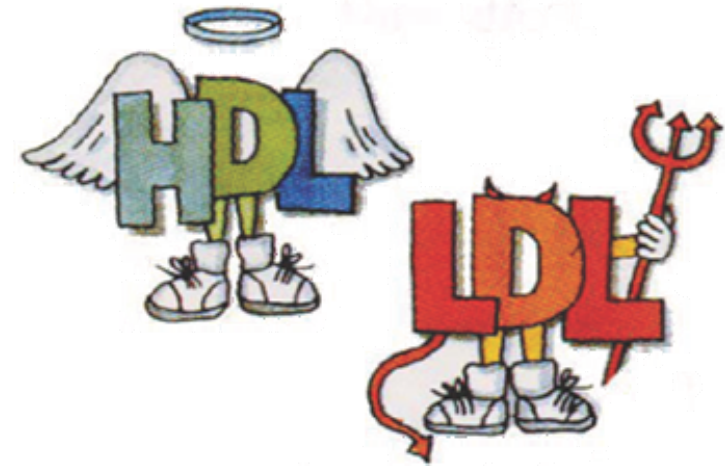


Significato clinico

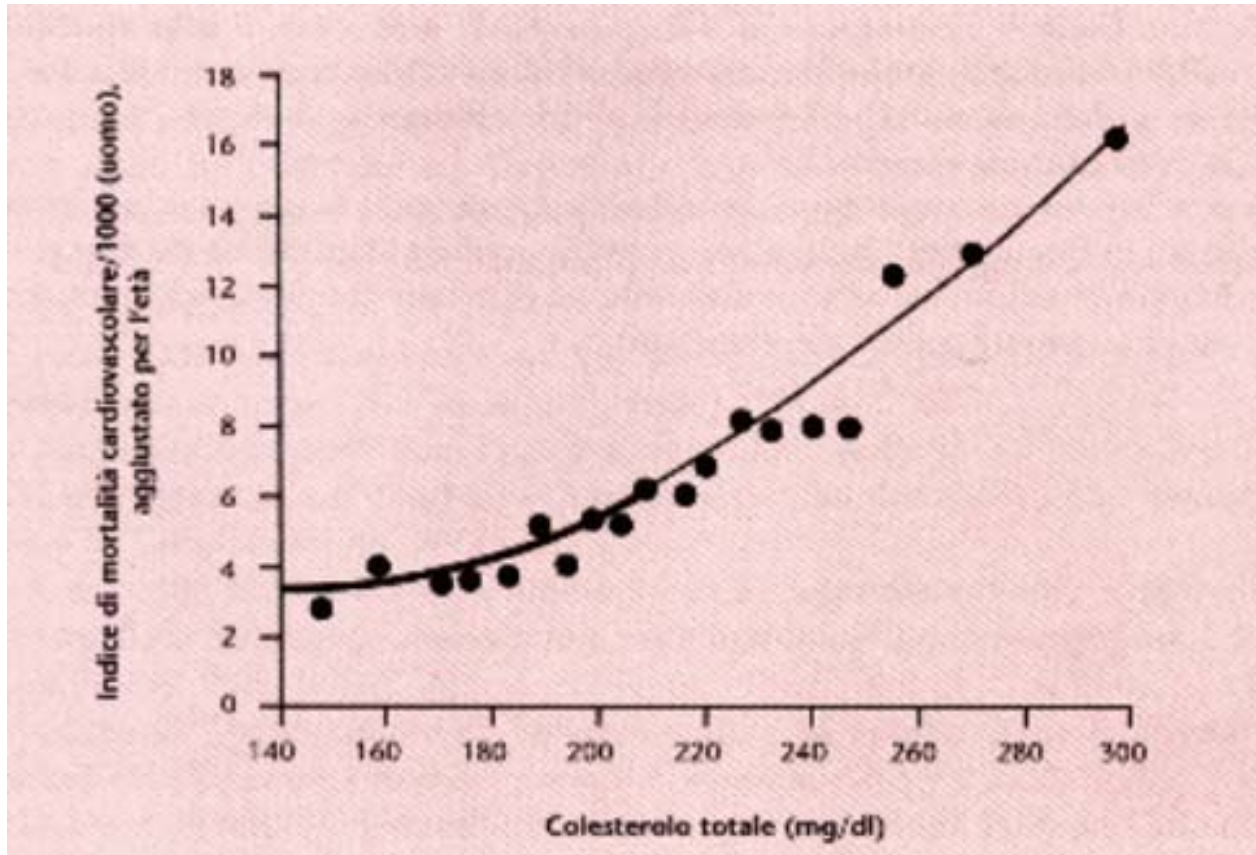


HDL: apoproteine A-I e A-II
LDL: apoproteina B-100

HDL or high-density lipoprotein and LDL, low-density lipoprotein. HDL, known as *good cholesterol*, helps move cholesterol back to the liver for removal from the bloodstream. LDL, referred to as the *bad cholesterol*, helps cholesterol stick to artery walls.



Significato clinico

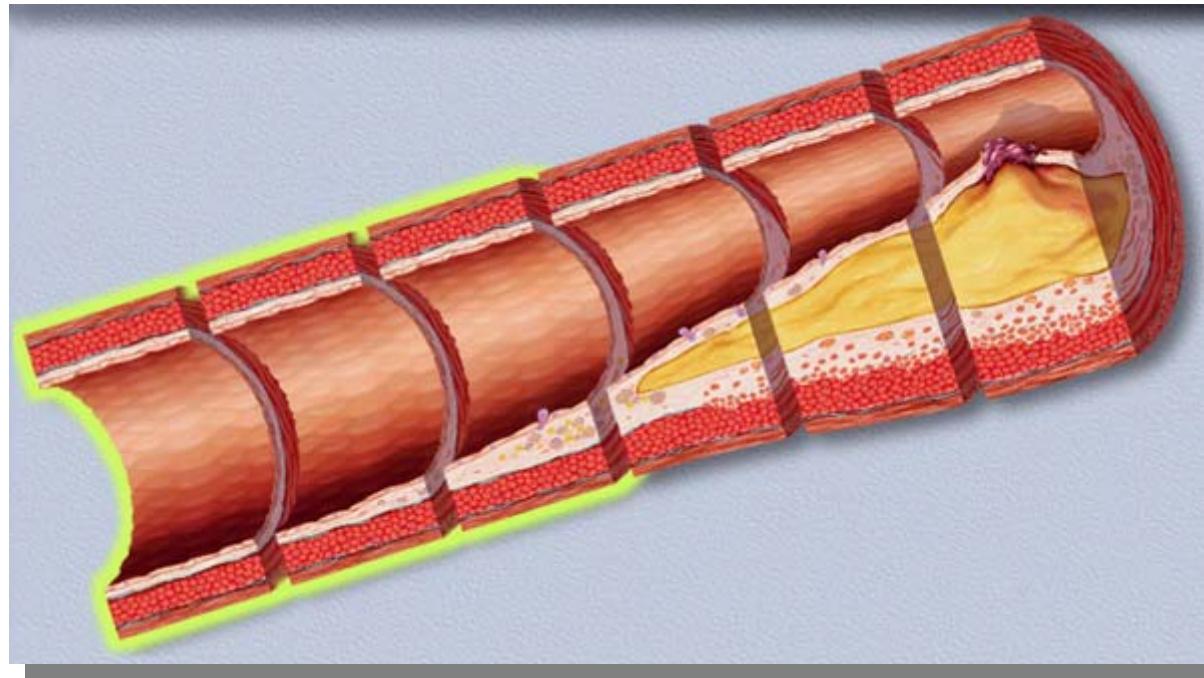


Relazione tra i livelli di colesterolemia e la mortalità cardiovascolare in 361.622 uomini di età compresa tra 35 e 57 anni seguiti per un periodo di 6 anni (studio MRFIT)

Fisiopatologia della Placca Ateromasica

Ateroma: la genesi e lo sviluppo

- massa o placca di intima arteriosa degenerata ed ispessita che si ritrova nell'aterosclerosi



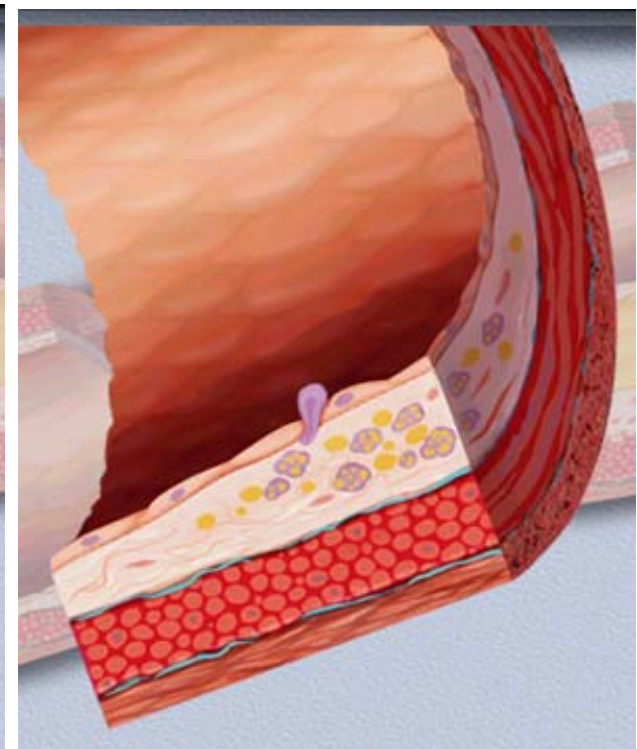
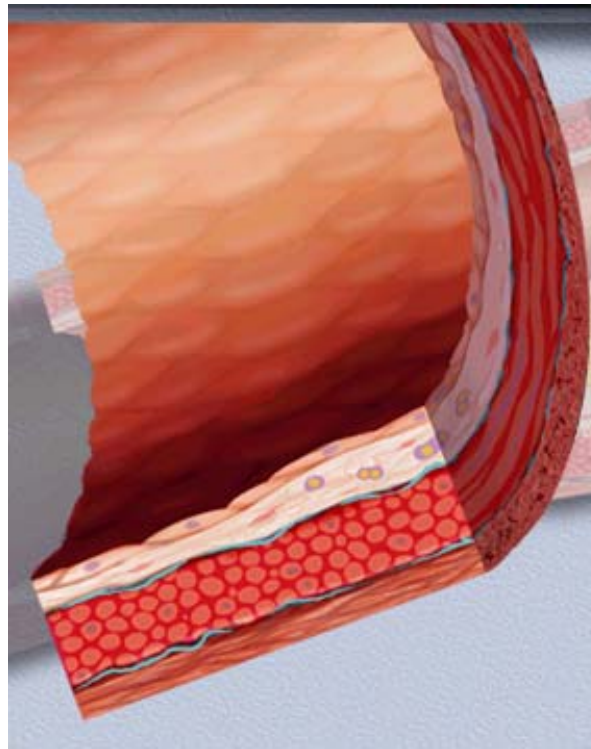
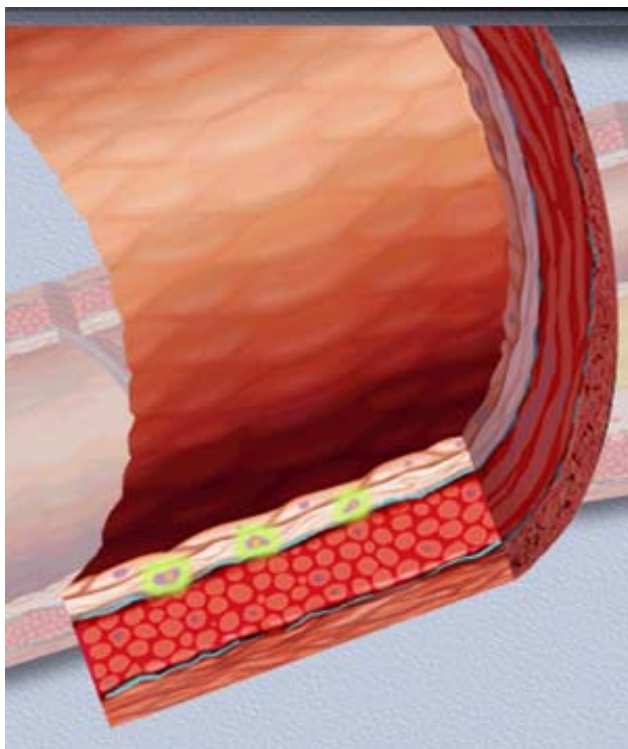
Fisiopatologia della Placca Ateromasica

Ateroma: la genesi e lo sviluppo

in particolari condizioni
(ipertensione, fumo,
stress, diabete) si assiste
all'ossidazione delle LDL
che penetrano attraverso
l'endotelio

le LDL ossidate mediano
una risposta di tipo
infiammatorio da parte
dell'endotelio

Monocita, macrofago,
cellula schiumosa



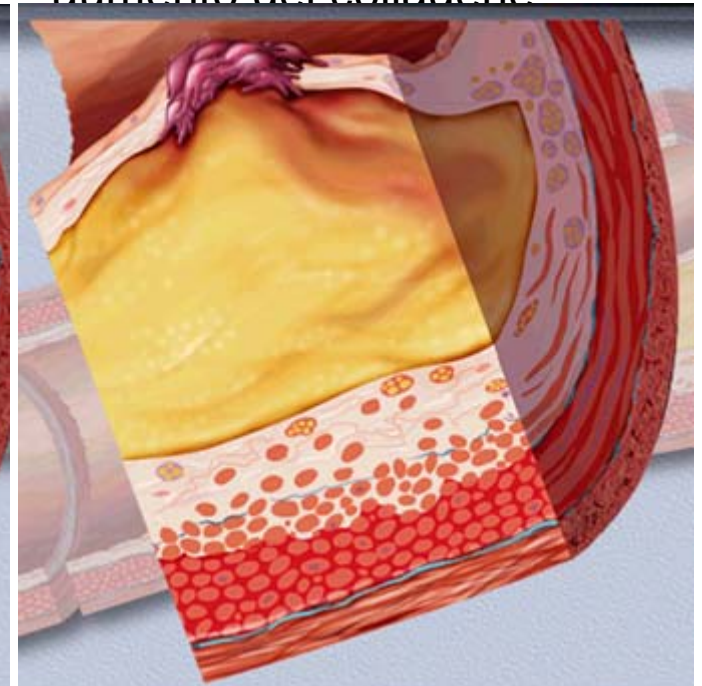
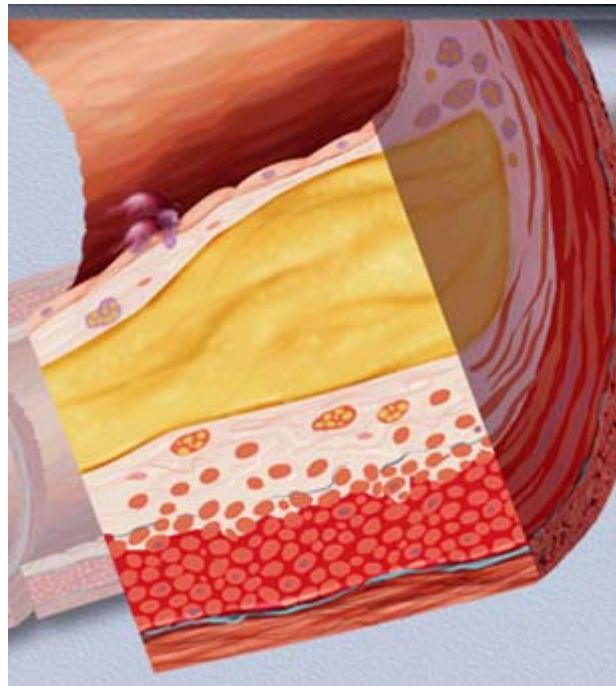
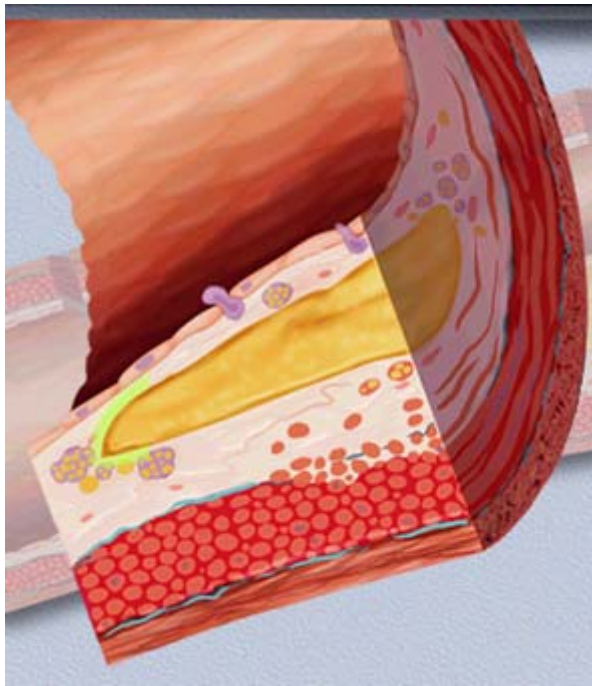
Fisiopatologia della Placca Ateromasi

Ateroma: la genesi e lo sviluppo

stria lipidica
migrazione delle
cellule muscolari

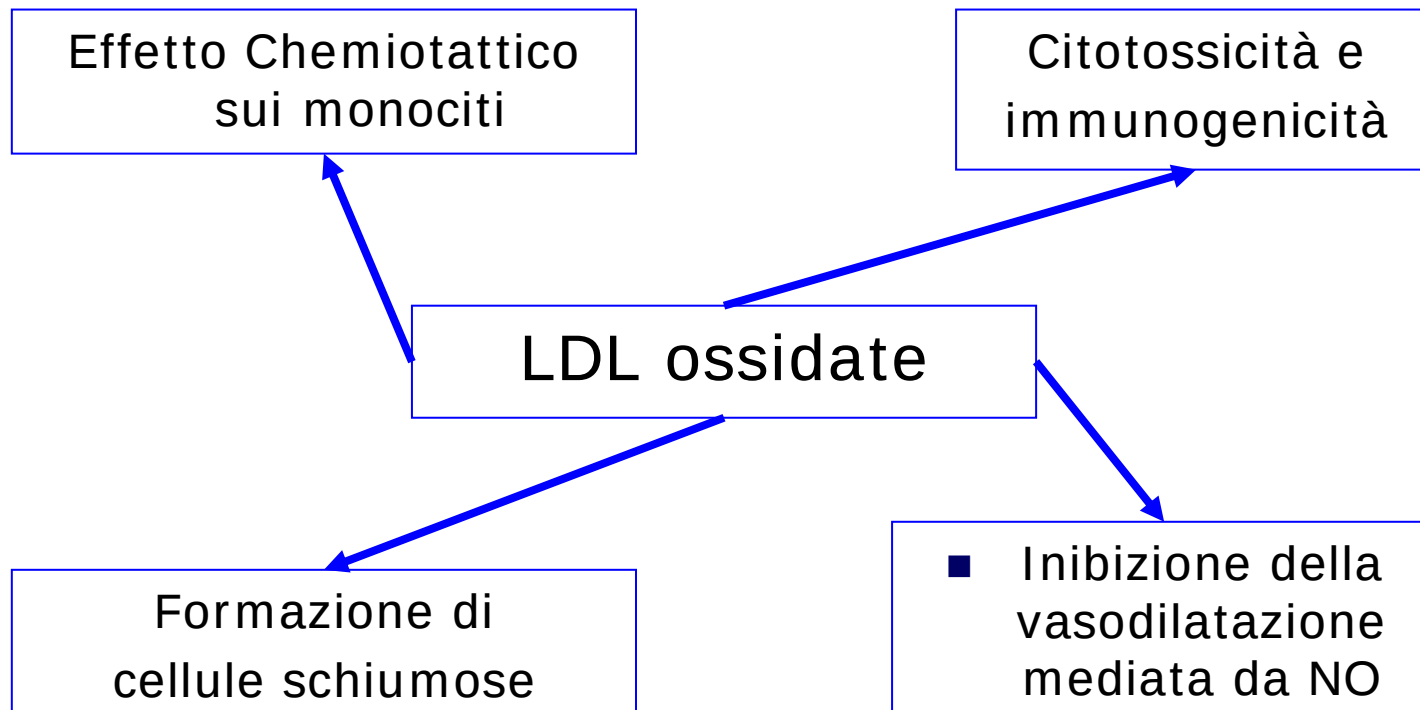
lesione fibroadiposa
(fibroateroma)
migrazione delle cellule
muscolari lisce
aumento del collagene

aggregazione e adesione
piastrinica
migrazione delle cellule
muscolari lisce
aumento del collagene



Fisiopatologia della Placca Ateromasica

Ateroma: la genesi e lo sviluppo



Le dislipidemie

- Con il termine dislipidemia o iperlipoproteinemia si intende l'alterazione della quantità di grassi o lipidi normalmente presenti nel sangue
- Ci sono forme ereditarie che condizionano la manifestazione della malattia, indipendentemente da fattori esterni, e forme più comuni, nelle quali la malattia si manifesta solo in concomitanza a fattori esterni, come l'eccessiva assunzione di grassi dalla dieta, o la complicità di una patologia (dislipidemie secondarie). L'ipercolesterolemia (troppo elevato tasso di colesterolo nel sangue) ad esempio, può essere il risultato di un' aumentata conversione delle lipoproteine VLDL in LDL, oppure di un difetto nella rimozione di quest'ultime

Le dislipidemie

- Come regola generale si parla di iperlipoproteinemia quando il colesterolo plasmatico è superiore a 180-200 mg/dl e quando i trigliceridi sono superiori a 200 mg/dl
- Informazioni più dettagliate sulle singole lipoproteine si ottengono mediante la tecnica dell'elettroforesi.
Genericamente, si può dire che i livelli di LDL consigliabili devono essere compresi fra 130 e 160 mg/dl, mentre i livelli di HDL consigliabili devono essere superiori a 60 mg/dl. Valori di HDL inferiori a 35 mg/dl sono associati ad aumentato rischio di aterosclerosi. La valutazione dei livelli pericolosi per lo sviluppo di aterosclerosi è strettamente correlata alla presenza di altri fattori di rischio

Classificazione delle dislipidemie

- La classificazione delle iperlipidemie si è andata modificando nel tempo in rapporto anzitutto alla disponibilità di alcune tecniche per il dosaggio dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche
- Fino agli anni '50 veniva misurata nel plasma solo la concentrazione del colesterolo; a partire dagli anni '60 divenne pratica comune anche per il dosaggio dei trigliceridi; si diffuse nel contempo l'uso dell'elettroforesi delle lipoproteine e successivamente sono stati introdotti dei metodi semplici per il dosaggio del colesterolo delle HDL
- **Una prima classificazione delle iperlipidemie distingueva tre gruppi**
 - ÷ **le ipercolesterolemie**
 - ÷ **le ipertrigliceridemie**
 - ÷ **le iperlipidemie combinate (e cioè l'ipercolesterolemia con ipertrigliceridemia)**
- Con l'impiego dell'elettroforesi e il riconoscimento del ruolo fondamentale delle lipoproteine plasmatiche si fece quindi una distinzione tra l'ipertrigliceridemia esogena (da chilomicroni) e l'ipertrigliceridemia endogena (da pre-B lipoproteine). Si venne cioè diffondendo il concetto che la classificazione delle iperlipidemie era in realtà una classificazione delle iperlipoproteinemie, spostando così l'accento dai lipidi come tali alle lipoproteine che contengono questi lipidi

Classificazione delle dislipidemie

Tale classificazione è intesa come un mezzo adatto a tipizzare le alterazioni lipidiche di un qualsiasi campione di siero e non intende in alcun modo individuare le cause, la patogenesi o le caratteristiche cliniche di una iperlipoproteinemia. Infatti, ciascun fenotipo indicato nella sottostante classificazione può essere dovuto o ad un'alterazione primitiva del metabolismo lipidico (forme primitive) o ad una alterazione di questo metabolismo provocata da altri fattori (forme secondarie)

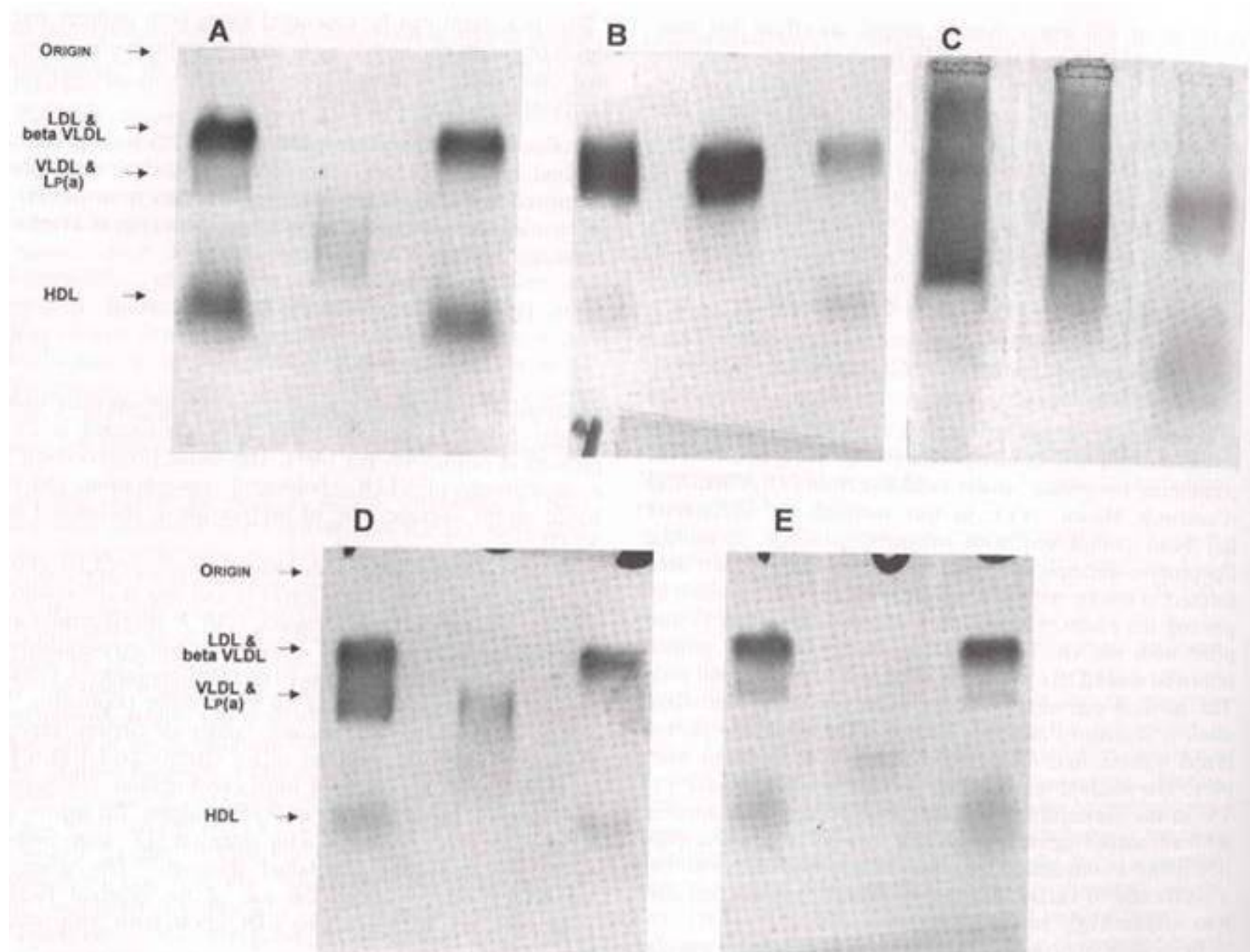
Classe di lipoproteine presente in eccesso nel plasma	Fenotipo secondo l'O.M.S.	Nome generico	Forme primitive	Forme secondarie
CHILOMICRONI	I	Iperlipidemia esogena	Deficit LPL Deficit apo-CII	Paraproteinemie, LES
LDL	IIa	Ipercolesterolemia	IperCT familiare IperCT poligenica Iperlipidemia a fenotipi multipli	Nefrosi, Ipotiroidismo Paraproteinemie Sindrome di Cushing Porfiria acuta int.
LDL+VLDL	IIb	Iperlipidemia combinata	Iperlipidemia a fenotipi multipli	Nefrosi, Ipotiroidismo Paraproteinemie, Cushing
β-VLDL	III	Malattia della larga banda beta	Iperlipoproteinemia di tipo III	Ipotiroidismo, LES
VLDL	IV	Iperlipidemia endogena	IperTG familiare Iperlipidemia a fenotipi multipli IperTG sporadica	Diabete, Glicogenosi-tipo I, Lipodistrofia Paraproteinemie, Uremia
VLDL+CHILOMICRONI	V	Iperlipidemia mista IperTG sporadica	IperTG familiare	Ipotiroidismo, Nefrosi Alcoolismo, Estrogeni Glucocorticoidi, Stress Obesità

Classificazione genetica delle dislipidemie

- Ciascuna forma primitiva, inoltre, potrebbe essere provocata da differenti malattie genetiche, come pure alcune forme genetiche di iperlipoproteinemia possono esprimersi con differenti fenotipi di iperlipoproteinemia
- Una volta accertata l'esistenza di una iperlipidemia è necessario stabilire se si tratti di una forma primitiva o secondaria. Tale distinzione va fatta esaminando tutte le possibili condizioni che possono provocare come forma secondaria il fenotipo in questione

	DIFETTO GENETICO	MALATTIA	FENOTIPO	TRASMISSIONE
MONOGENICHE	apo-CII apo-E recettore B, E lipasi lipoproteica	Chilomicronemia familiare Iperlipoproteinemia di tipo III Ipercolesterolemia familiare Chilomicronemia familiare	I III II(a) (IIb) I-V	recessiva recessiva dominante recessiva
POLIGENICHE	multiplo (non noto) multiplo (non noto)	Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia	IIa IV	- -
NON DEFINITE	? ?	Iperlipidemia combinata Ipertrigliceridemia	IIb, IIa, IV IV, V	dominante dominante

Lipoproteine

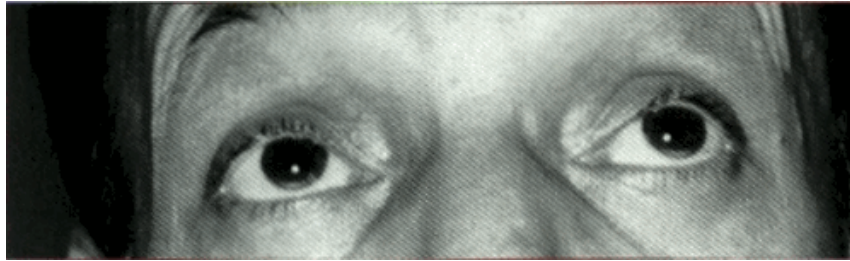


Disorder	Cause
Exogenous	Drugs: corticosteroids, isotretinoin (Accutane), thiazides, anticonvulsants, β blockers, anabolic steroids, certain oral contraceptives Alcohol Obesity
Endocrine and metabolic	Acute intermittent porphyria Diabetes mellitus Hypopituitarism Hypothyroidism Lipodystrophy Pregnancy
Storage disease	Cystine storage disease Gaucher disease Glycogen storage disease Juvenile Tay-Sachs disease Niemann-Pick disease Tay-Sachs disease
Renal	Chronic renal failure Hemolytic-uremic syndrome Nephrotic syndrome
Hepatic	Benign recurrent intrahepatic cholestasis Congenital biliary atresia
Acute and transient	Burns Hepatitis Acute trauma (surgery) Myocardial infarction Bacterial and viral infections
Others	Anorexia nervosa Starvation Idiopathic hypercalcemia Klinefelter syndrome Progeria (Hutchinson-Gilford syndrome) Systemic lupus erythematosus Werner syndrome

Cause **secondarie di** **dislipidemia**

Ipercolesterolemia familiare

- L'Ipercolesterolemia Familiare è caratterizzata clinicamente da (1) un'elevata concentrazione di LDL plasmatiche; (2) depositi di colesterolo derivato dalle LDL nei tendini e nella cute (xantomi) e nelle arterie (ateromi) e (3) trasmissione ereditaria come un tratto autosomico dominante con effetto gene-dosaggio, cioè a dire gli omozigoti sono affetti da una forma molto più severa di quanto non lo siano gli eterozigoti

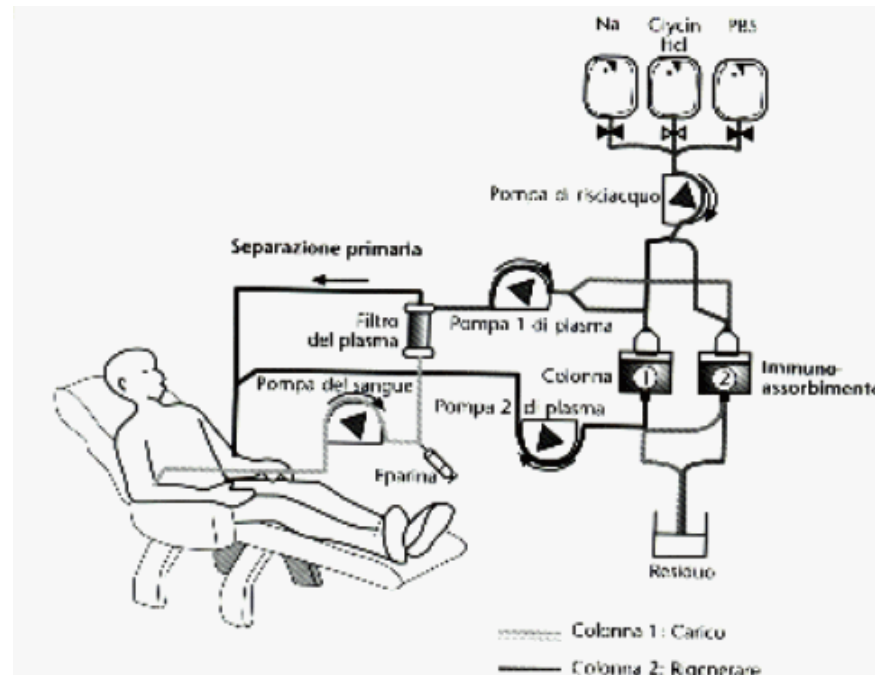


Ipercolesterolemia familiare combinata

- è, fino ad oggi, la malattia ereditaria più frequente: è 5 volte più frequente dell'Ipercolesterolemia Familiare
- secondo alcune stime, ancora molto scarse, sarebbe presente nell'1-3% degli individui della popolazione generale e in più del 20% dei sopravvissuti ad infarto acuto del miocardio prima dei 60 anni di età negli Stati Uniti e in Europa. La sua frequenza, combinata col fatto che è nella sua generalità non diagnosticata, rende questa malattia una vera e propria emergenza per la salute pubblica.
- E' nota anche come "Iperlipidemia Familiare Combinata " o come "Iperlipoproteinemia Familiare a Tipi Multipli ", "Iperlipoproteinemia Familiare a Fenotipo Variabile"
- E' una malattia ereditaria, a trasmissione autosomica dominante. Non si conoscono le mutazioni (o la mutazione) responsabile. Può manifestarsi in età infantile, ma molto più frequentemente si manifesta attorno alla 3° decade di vita.
- Da un punto di vista clinico i pazienti si presentano con –aumento di VLDL, -aumento di LDL, -aumento di VLDL e LDL, e quindi con un quadro di ipertrigliceridemia, di ipercolesterolemia, o di ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia

Approccio alle dislipidemie

- Dieta e valutazione di altri fattori di rischio
 - ❖ controllare il sovrappeso e l'obesità
 - ❖ limitare l'apporto dei grassi saturi (grassi animali) al di sotto del 10% delle calorie totali
 - ❖ ridurre il colesterolo alimentare a meno di 300mg/die
 - ❖ preferire l'uso dei grassi monoinsaturi e polinsaturi
 - ❖ incrementare il consumo di frutta, verdura e legumi: 35g/die di fibre vegetali
 - ❖ moderare l'uso di alcool e sale.
- Farmacologica
 - ❖ statine
 - ❖ resine a scambio ionico (colestiramina e il colestipolo)
 - ❖ acido nicotinico
 - ❖ fibrati (clofibrato)
- LDL aferesi



Dal sito: <http://www.aide.it/ipercolesterolomie.htm>