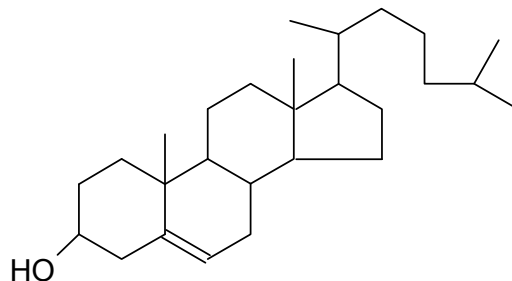


Metabolismul colesterolului

Colesterolul, $C_{27}H_{45}OH$, este o moleculă lipidică cu o importanță aparte în organismul uman. Este component esențial al membranelor celulare, al lipoproteinelor plasmatiche, precursorul sintezei hormonilor steroizi, al acizilor biliari și al vitaminei D.



Corpul uman conține aproximativ 140 grame de colesterol, majoritatea sub formă liberă (neesterificat), localizat în membrane celulare, în special în țesutul nervos. Sub formă esterificată se găsește în cortexul suprarenal și în lipoproteinele plasmatiche. Colesterolul provine atât din alimentație (cca $\frac{1}{2}$ din necesar), cât și din sinteză endogenă (în ficat și intestin).

Din colesterolul sintetizat în ficat majoritatea se exportă sub trei forme: colesterol biliar, acizi biliari și colesterol circulant în lipoproteine. Colesterolul din alimentație provine din alimentele bogate în colesterol ca: gălbenuș, ficat, creier, cantitatea totală, zilnică, de colesterol alimentar ce ajunge în intestin fiind de aproximativ 1 gram.

Colesterolul alimentar, preponderent sub formă esterificată, este hidrolizat de colesterol esteraza pancreatică, apoi trece în enterocite, unde sub acțiunea enzimei acil-CoA colesterolaciltransferaza (ACAT) este din nou esterificat și inclus în fracțiunea lipoproteică a chilomicronilor.

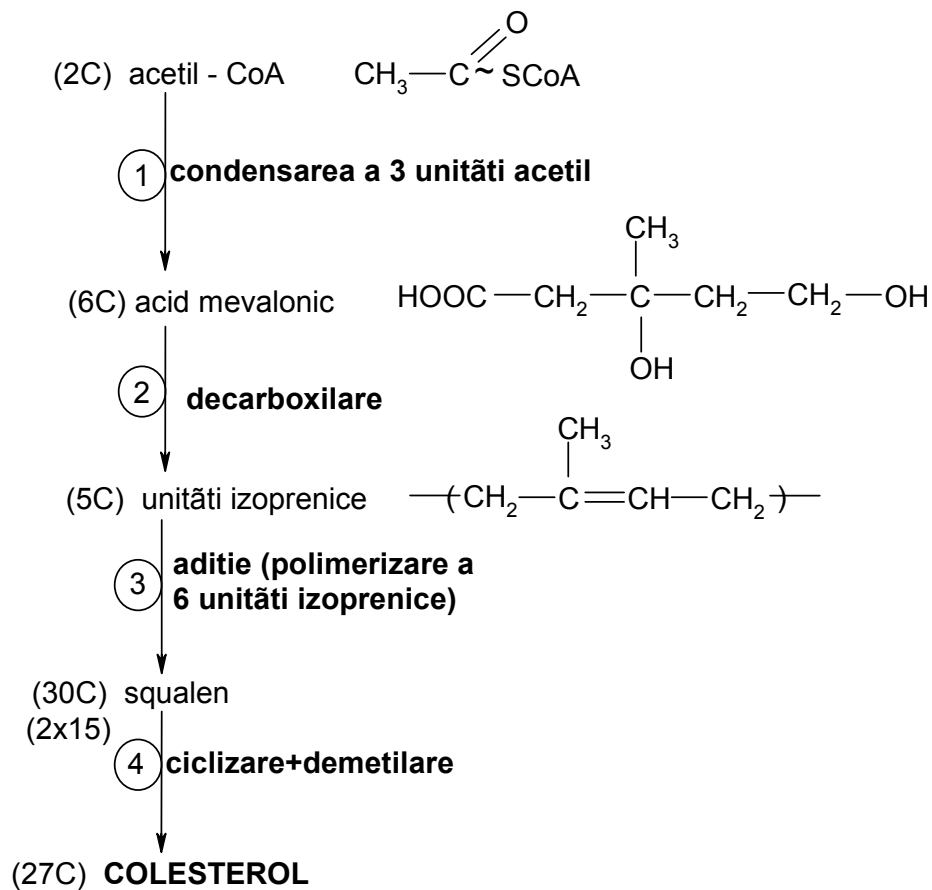
După hidroliza trigliceridelor la nivel endotelial, chilomicronii reziduali, bogați în colesterol, sunt captați de ficat. În ficat o parte din colesterol, liber și esterificat, este inclus în fracțiunea lipoproteică a VLDL ce transferă lipidele hepatice de sinteză spre restul țesuturilor.

După transferul trigliceridelor la nivel endotelial, VLDL reziduali revin în ficat, se încarcă cu colesterol transformându-se în fracțiunea LDL, ce devine principalul distribuitor de colesterol la nivel tisular. Excesul de colesterol de la nivel tisular este colectat și readus în ficat de un alt tip de lipoproteină, HDL.

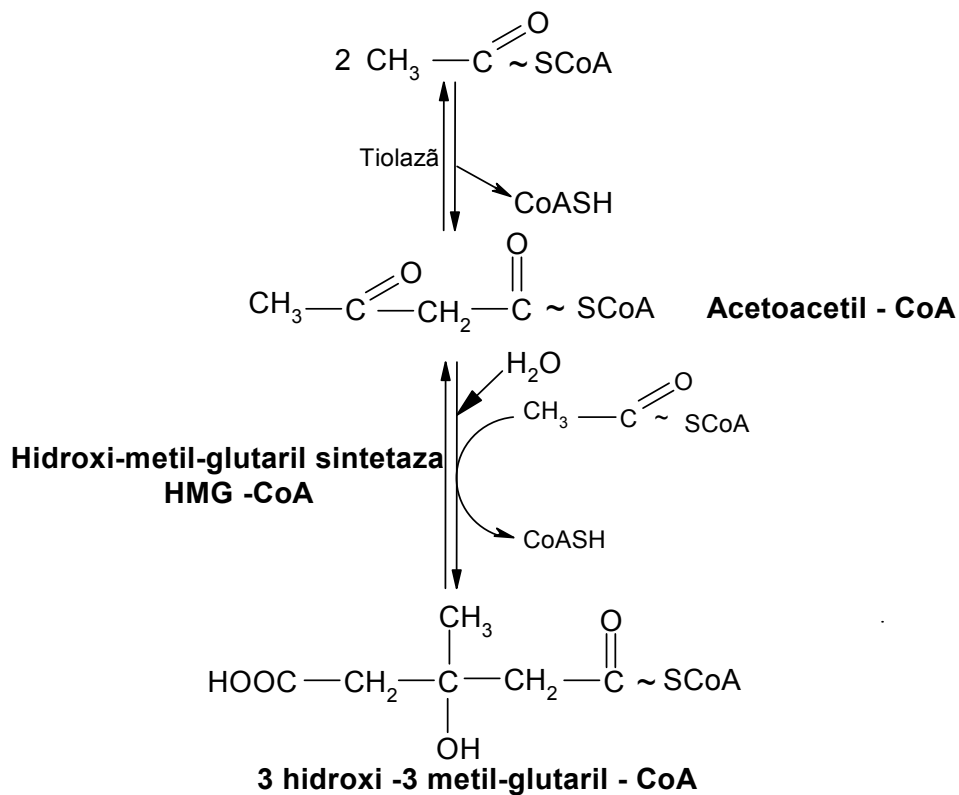
Sinteza colesterolului

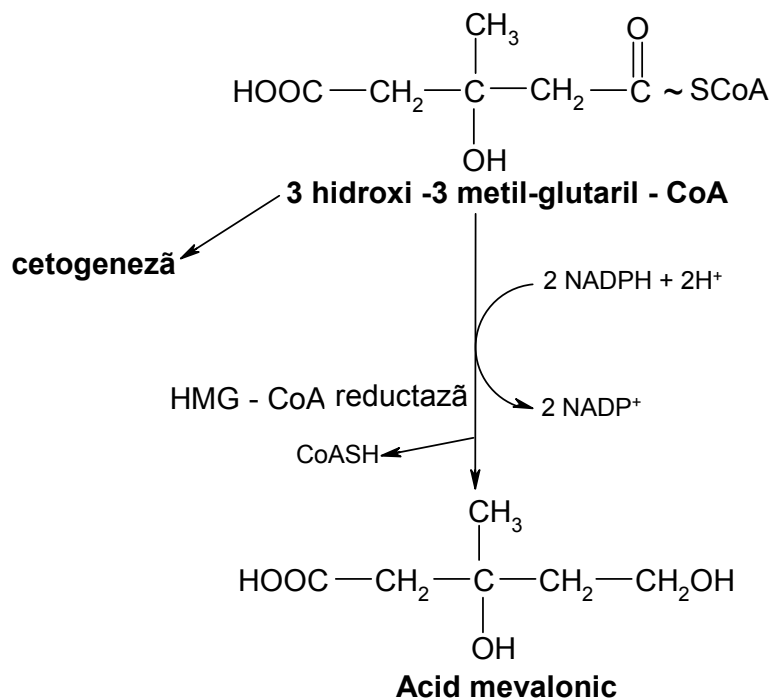
Biosinteza colesterolului depinde de aportul și absorbția colesterolului de aport alimentar, existând o relație invers proporțională între cele două procese. Astfel biosinteza la nivel hepatic este inhibată de concentrația crescută a chilomicronilor reziduali, în timp ce biosinteza intestinală este inhibată de sărurile biliare.

Biosinteza are loc în toate celulele nucleate, dar majoritar în ficat (peste 50 %), intestin (aproximativ 15%), iar restul în tegumente și țesuturi endocrine: cortex suprarenal, organe sexuale, corp galben. La nivel celular procesul are loc în microzomi și în citoplasmă și cuprinde etapele:

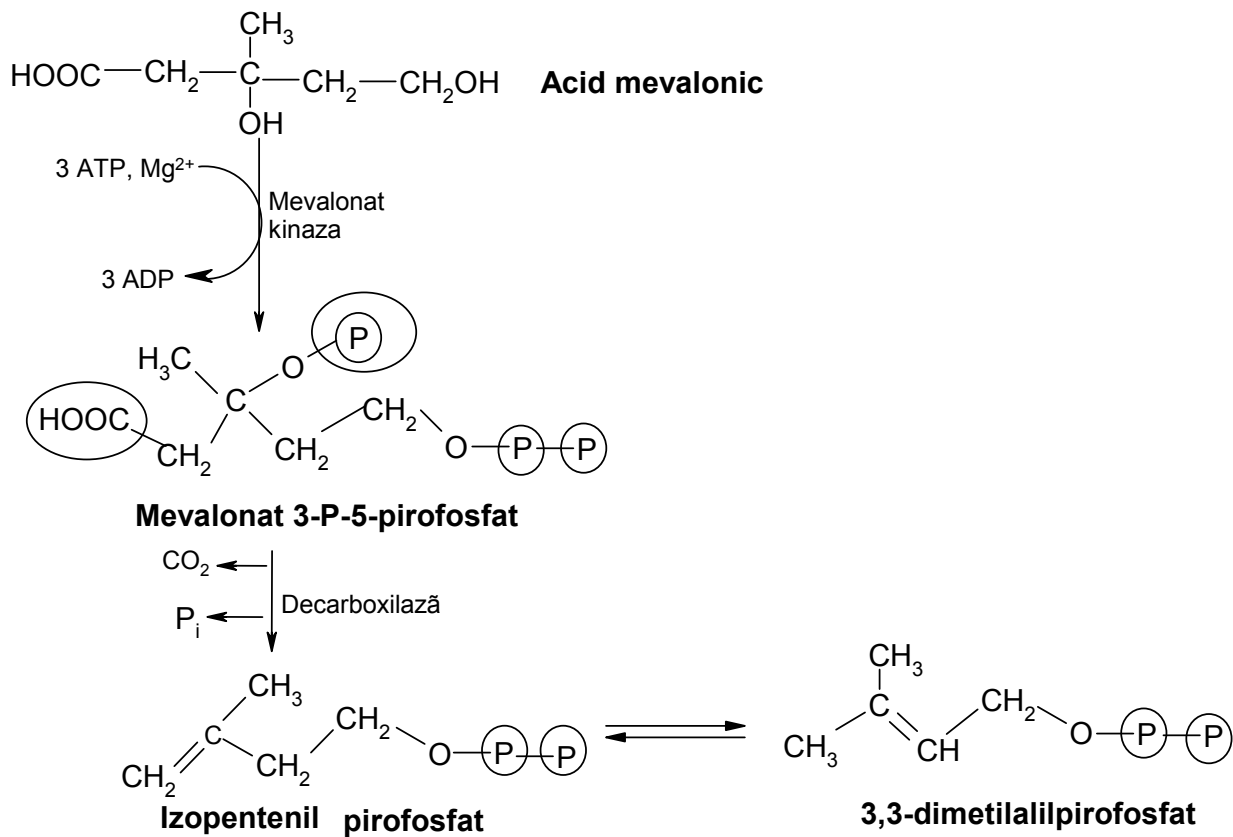


1. Sinteza acidului mevalonic

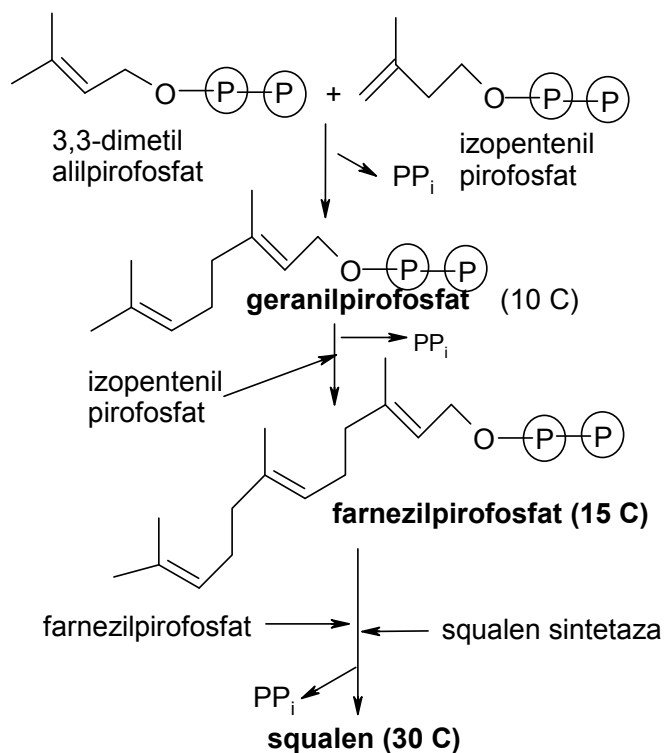




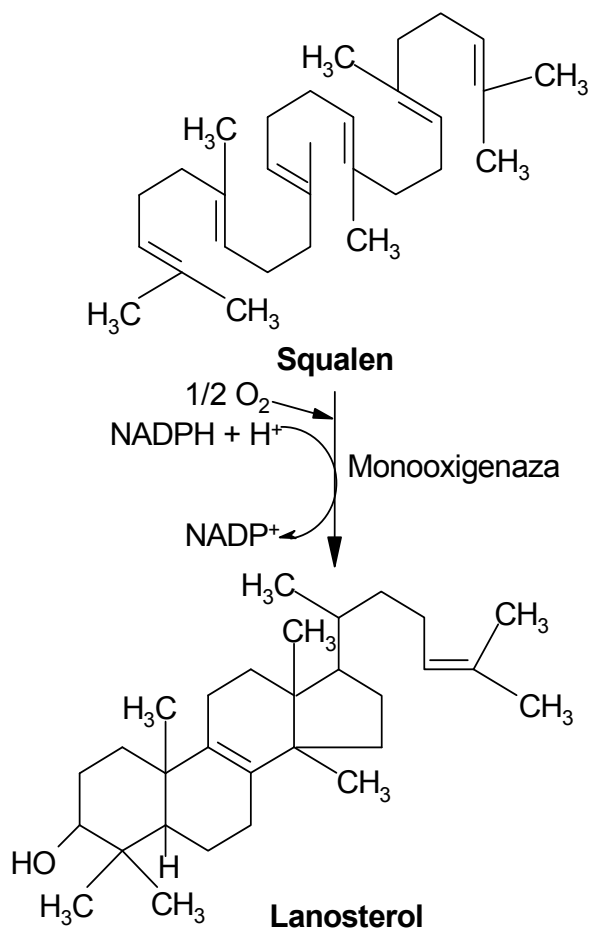
2. Sinteza unităților izoprenice

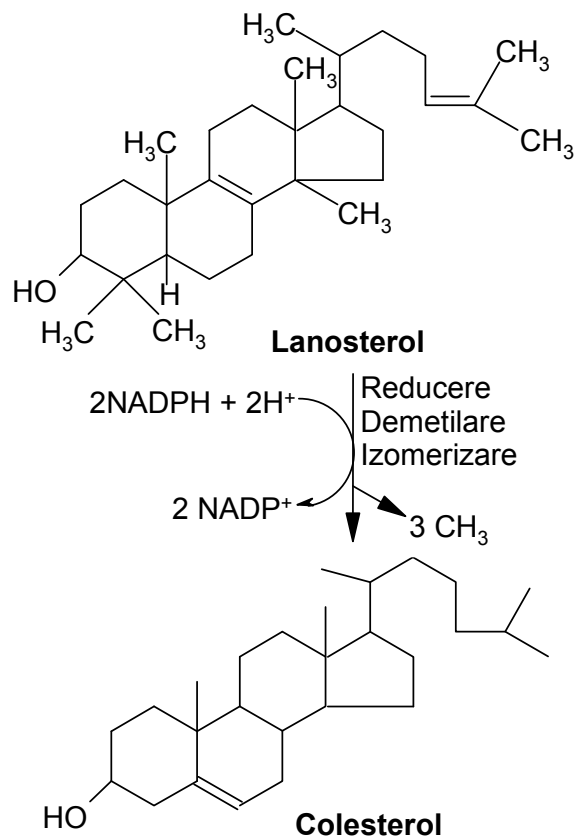


3. Sinteza squalenului (polimerizarea unităților izoprenice)



4. Definitivarea sintezei colesterolului





Sinteza unei molecule de colesterol este intens consumatoare de energie fiind necesare 16 molecule de $\text{NADPH} + \text{H}^+$ și 36 de molecule de ATP.

Catabolismul și eliminarea colesterolului

În organismul uman nu există o cale metabolică de degradare a nucleului steranic. Ca urmare, formele sub care este eliminat colesterolul din organism, sunt derivați ai nucleului steranic. Colesterolul poate fi eliminat din organism pe următoarele căi:

1. Cale biliară
 - colesterol biliar → intestin → reducere la coprostanol sau colestanol → fecale
 - acizi biliari nereabsorbiți (0,25 grame/zi) → fecale
2. Celule epiteliale intestinale descuamate → fecale
3. Secreția sebacee la nivelul tegumentelor
4. Eliminare urinară a metaboliților hormonilor steroizi și a vitaminelor D

Căi de transformare ale colesterolului

1. În tegumente colesterol → colecalciferol (vitamină D_3)
2. În suprarenale colesterol → hormoni corticosteroizi
3. În glande sexuale colesterol → hormoni sexuali sterani
4. În ficat colesterol → acizi biliari primari
5. În ficat și intestin colesterol → lipoproteine plasmatice

Reglarea metabolismului colesterolului

Reglarea cuprinde 3 nivele mai importante:

- reglarea sintezei colesterolului
- reglarea sintezei receptorilor LDL
- reglarea sintezei hepatice a acizilor biliari

Reglarea sintezei colesterolului

Reglarea sintezei cuprinde o latură metabolică, una enzimatică și una hormonală.

În cadrul reglării metabolice, un rol important îl are asigurarea cu precursori ca acetil-CoA, ATP, NADPH+H⁺ ceea ce indică faptul că sinteza colesterolului este componentă a fazei anabolice a metabolismului. În plus, cantitatea de colesterol de aport alimentar este un factor de reglaj negativ al sintezei endogene.

Reglarea enzimatică este strâns legată de reglarea hormonală, practic acțiunea hormonală constă în modularea activității enzimelor de ritm în procesul de sinteză al colesterolului. Astfel insulina, stimulator al sintezei colesterolului, stimulează defosforilarea enzimei de ritm HMG-reductaza, trecând enzima în formă activă. Hormonii hiperglicemianți (glucagon, cortizol, estrogeni, tiroxină) stimulează fosforilarea HMG-reductazei, inactivând enzima și inhibând astfel sinteza colesterolului. Medicamentul Lovastatin, inhibitor al HMG-reductazei, blochează sinteza celulară de colesterol, favorizând astfel preluarea unei cantități sporite de LDL din plasmă, efectul fiind reducerea colesterolemiei.

Reglarea sintezei receptorilor LDL

Sinteza receptorilor LDL depinde de concentrația intracelulară a colesterolului, ce controlează transcripția genei receptorului LDL. În acest mod celula va prelua colesterol din particulele lipoproteice plasmatice LDL, numai în funcție de nevoi.

Reglarea sintezei hepatice a acizilor biliari primari

Ficatul este singurul organ capabil să elimine colesterol din organism, pe cale biliară, sub forma colesterolului și acizilor biliari. Sinteza de acizi biliari va fi reglată de cantitatea de acizi biliari reabsorbiți la nivel intestinal și revin în ficat prin circuitul enterohepatic. Scăderea cantităților acestora va stimula sinteza hepatică. Medicamentele cunoscute sub numele de statine (Colestiramină, Colestipol etc) sunt rășini ce leagă acizi biliari la nivelul intestinului, împiedicând reabsorbția lor. În bilă colesterolul reprezintă componentul cu cea mai mică solubilitate, din acest motiv rezultând fenomenene de precipitare-colelitiază, proces ce afectează în decursul vieții cca. 20% din populație. Componentele ce precipită sunt colesterolul în principal și acizii biliari în secundar.

Utilizările colesterolului

Colesterolul este component al membranelor celulare, al tecilor de mielină. Este precursor în sinteza de acizi biliari, colecalfiferolului și al hormonilor steroizi din corticosuprarenale, gonade și placentă. Colesterolul circulă în organism pe calea lipoproteinelor plasmatice. Se găsește într-o stare dinamică, între lipoproteine și țesuturi existând permanent un transfer de colesterol.

Patologia metabolismului colesterolului

Metabolismul colesterolului joacă un rol cheie în maladiile cardiovasculare. În general pacienții cu nivele ridicate ale colesterolului LDL în sânge prezintă un risc crescut pentru infarct.

1. Hipercolesterolemia este o boală congenitală ce se manifestă printr-o ateroscleroză rapidă. În majoritatea cazurilor mutațiile genetice reduc cantitatea sau funcționalitatea receptorilor LDL la nivel celular. Sinteza celulară nemaifiind inhibată va rezulta o creștere a LDL în sânge și a cantității de colesterol din celule. LDL în exces se acumulează în macrofage (celule spumoase) la nivel subendotelial producând distorsiuni ce stimulează agregarea trombocitelor și stimularea creșterii la nivelul celulelor musculare netede. Distrugerea celulelor spumoase generează acumulări lipidice ce stimulează fibroza. Efectul final este o placă aterosclerotică, ce îngustează lumenul vascular, cu riscul producerii de trombuși ce inițiază stări de infarct.
2. Boala depunerii de esteri ai colesterolului, datorată deficitului genetic al lipazei acide lizozomale ce hidrolizează esterii colesterolului. Boala debutează în stadiul adult și se manifestă printr-o ateroscleroză severă timpurie.
3. Calculii biliari - colesterolul din bilă provine din ficat și se găsește solubilizat sub forma unor micle ce conțin în plus fosfolipide și săruri biliare. Excesul de colesterol (bilă suprasaturată) are tendința de a precipita și cristaliza formând calculi biliari. Această tendință este mai pronunțată la femei și în obezitate. Terapia în aceste condiții constă fie în colecistectomie fie în administrare de săruri biliare pe cale orală în scopul reducerii excreției colesterolului pe cale biliară și a solubilizării calculilor.

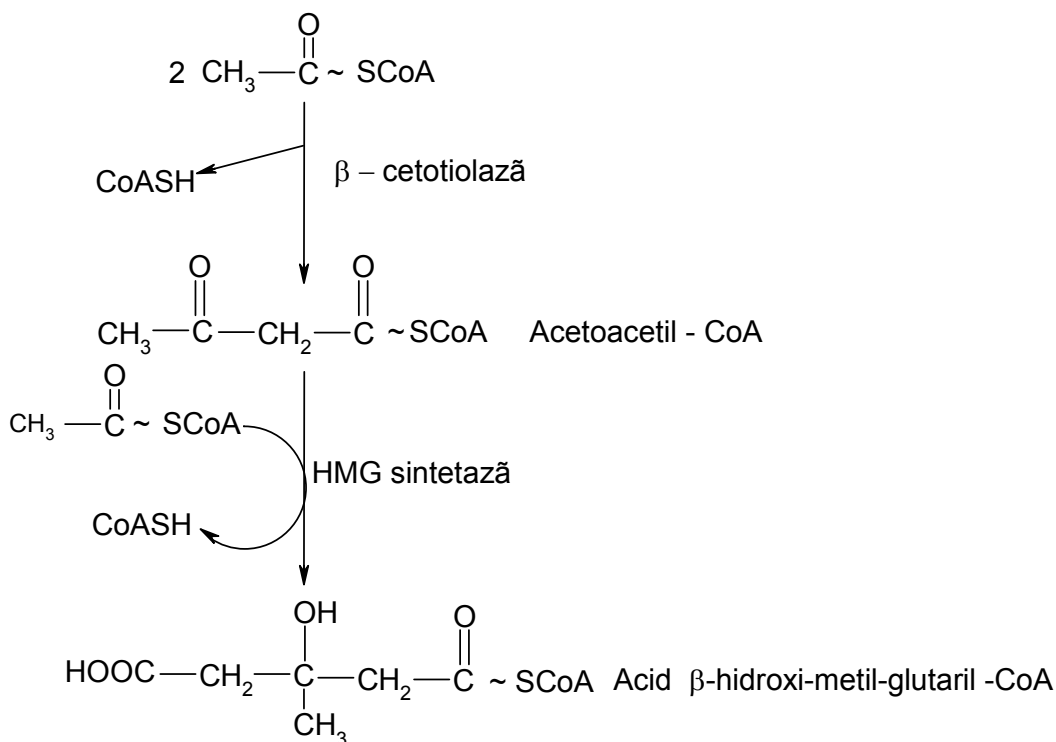
Metabolismul corpiilor cetonici

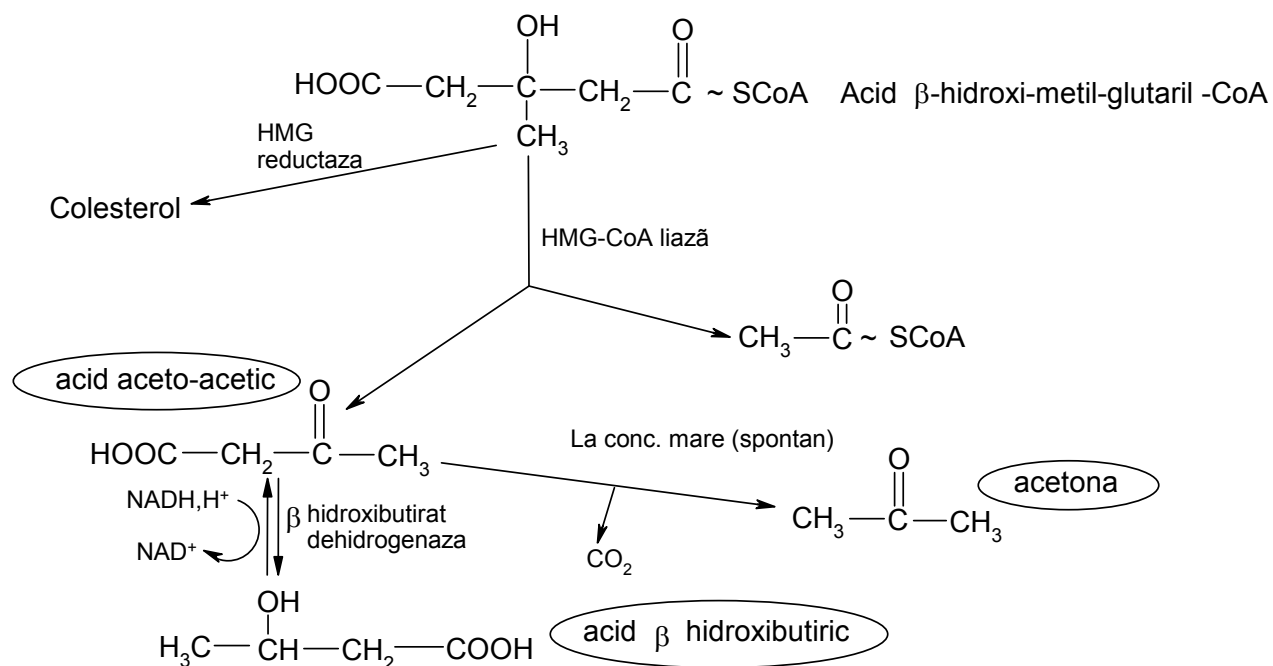
Metabolismul corpiilor cetonici (acid acetoacetic, acid β -hidroxibutiric, acetonă) are o pondere redusă în condiții fiziologice normale. În inaniție, în hipoglicemie patologică, metabolismul corpiilor cetonici devine o cale metabolică tot mai intensă cu o amplitudine crescută. În aceste condiții, corpii cetonici în cantitate mare servesc ca înlocuitor de glucoză pentru majoritatea țesuturilor, inclusiv pentru sistemul nervos central și eritrocite.

Cetogeneza

Corpii cetonici sunt sintetizați exclusiv în mitocondriile hepatice din acetyl-CoA în exces, provenită din oxidarea acizilor grași în exces. Condiția de bază a cetogenezei este existența acestui disponibil de acetyl-CoA în exces, care să nu mai poată fi utilizat pe caile metabolice prioritare: sinteza de acizi grași, sinteza de colesterol sau sinteza de trigliceride.

Cetogeneza cuprinde următoarele etape:

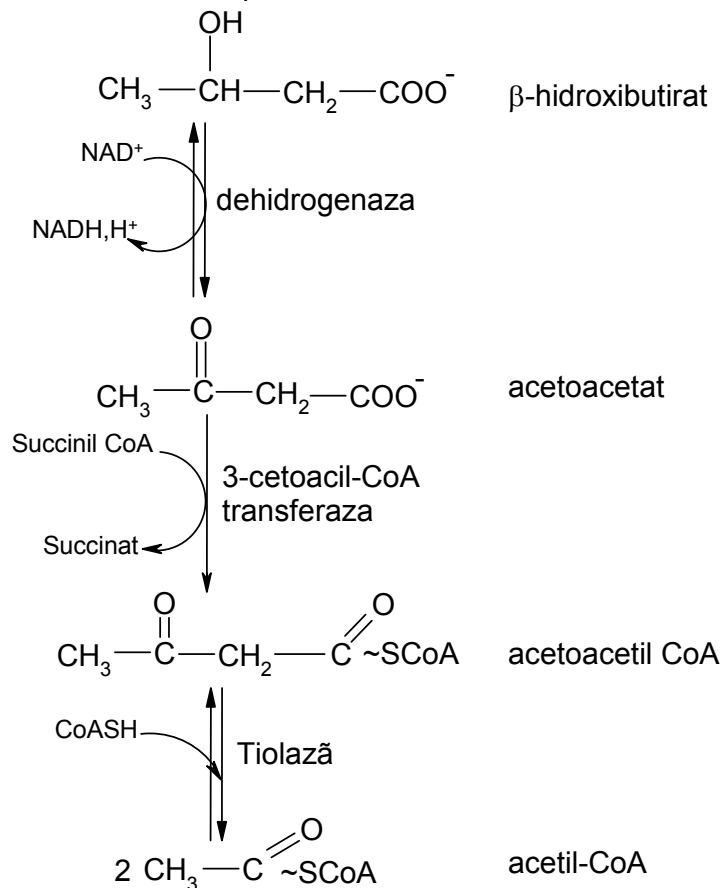




Cetoliza

Cetoliza sau catabolismul corpurilor cetonice, are loc în mitocondriile tuturor țesuturilor, cu excepția celui hepatic.

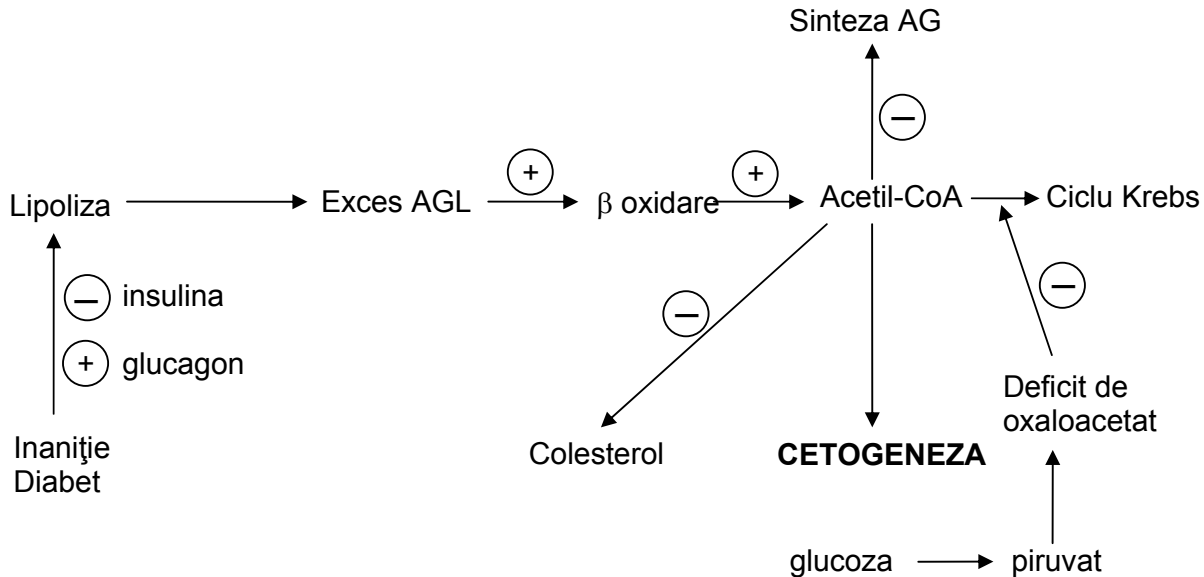
Cetoliza cuprinde următoarele etape:



Al treilea reprezentant al clasei, acetona, fiind volatilă, se elimină în principal prin respirație, sau secundar se poate transforma în piruvat sau lactat.

Reglarea metabolismului corpi cetonici

În condiții normale producția de corpi cetonici este redusă, concentrația normală în sânge fiind de 1 mg%, iar eliminarea zilnică urinară de aproximativ 10 mg. Reglarea metabolică depinde de metabolismul lipidic normal, cetogeneza fiind favorizată de creșterea concentrației de acetyl-CoA la nivel mitocondrial. Ambele procese sunt asociate stării catabolice a organismului, caracterizată prin lipoliză accentuată și scăderea proceselor anabolice de sinteză ca sinteza de acizi grași și colesterol. Lipoliza generează cantități mari de acizi grași liberi (AGL) care inhibă lipogeneza stimulând β -oxidarea AGL la acetyl-CoA. Utilizarea acetyl-CoA în ciclul citric este îngreunată de deficitul de oxaloacetat (format pe relația glucoză \rightarrow piruvat \rightarrow oxaloacetat), astfel că, compensator, va fi amplificată sinteza de corpi cetonici și colesterol.



Cetogeneza patologică

Starea cronică de foame (inaniție) sau, patologic, starea de diabet avansat, decompensat, au ca trăsături comune: absența secreției de insulină, exces de hormoni hiperglicemici, deficit celular de glucoză și oxaloacetat, lipoliză accentuată.

Acest complex de factori exacerbează cetogeneza, concentrația de corpi cetonici depășind 100 mg%, iar corpii cetonici devin o sursă energetică de bază, chiar și creierul asigurându-și 75% din necesarul energetic pe seama corpi cetonici. Cetogeneza patologică este un proces evolutiv ce produce succesiv:

Hipercetonemie \rightarrow cetonurie \rightarrow cetoză \rightarrow acidoză și poliurie \rightarrow comă diabetică.

Starea de cetoză este caracterizată prin sinteză și eliminare masivă de acetonă, spolierea masivă a organismului de săruri alcaline, evenimente ce favorizează trecerea spre acidoză.

Lipoproteinele plasmatice

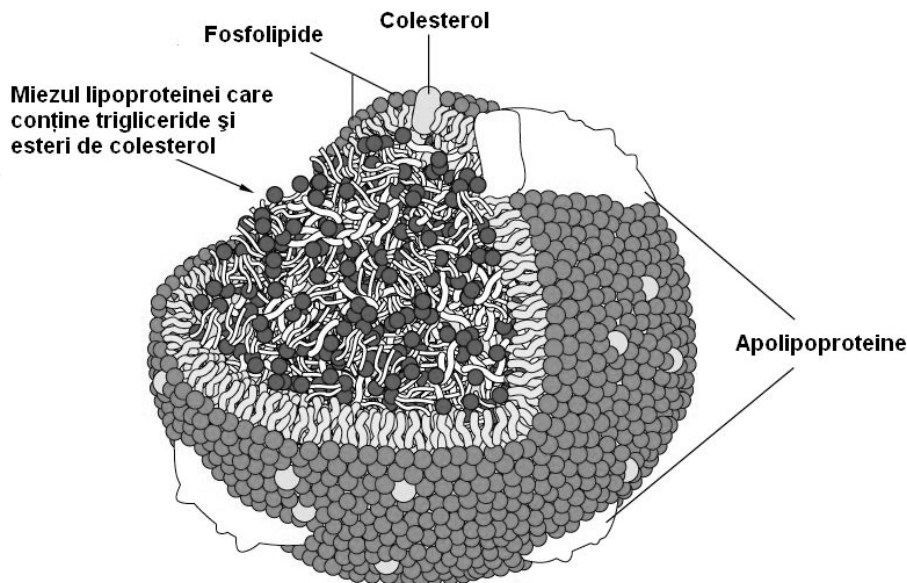
Analiza chimică a lipidelor din plasmă ne dă următoarea distribuție:

- Lipide totale 400 – 800 mg%
- Trigliceride 40 – 300 mg%
- Colesterol total 120 – 280 mg%
- Colesterol esterificat 90 - 200 mg%
- Fosfolipide 150 – 380 mg % (lecitine 66%, sfingomieline 22%, lizolecitine 9%, cefaline 3%)
- Acizi grași liberi 5 – 20 mg%

Concentrațiile plasmatice ale lipidelor pot suferi variații mari, în funcție de starea nutrițională și structura individului.

Acizii grași liberi sunt transportați prin atașare de albuminele serice, de care sunt legate prin legături necovalente. Trigliceridele, fosfolipidele și colesterolul formează agregate cu proteine, numite lipoproteine plasmatice.

Lipoproteinele plasmatice reprezintă sistemul de menținere al echilibrului lipidic în organism. Lipoproteinele plasmatice asigură transportul diferitelor categorii de lipide între principalele organe implicate în metabolismul lipidic și restul țesuturilor.



Din punct de vedere structural o lipoproteină are un miez lipidic alcătuit din triacilgliceroli și colesterol esterificat, înconjurat de un monostrat de fosfolipide amfipatice și colesterol ce au grupările polare orientate spre mediul apos exterior.

În zona externă se găsesc componentele proteice numite apolipoproteine ce pot fi integrate (nu pot fi transferate de la o lipoproteină la alta) sau periferice sau transferabile (pot fi transferate de la o lipoproteină la alta). Astfel proteine integrate sunt: apo A în HDL, apo B 48 în chilomicroni, apo B 100 în VLDL și LDL, iar ca proteine transferabile: apo C și apo E.

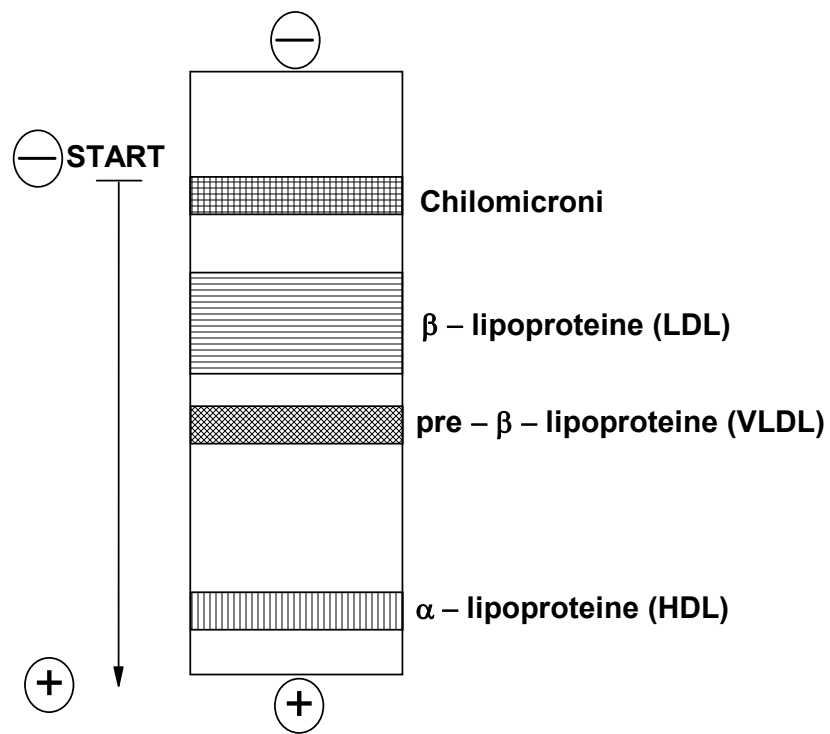
Apoproteinele îndeplinesc mai multe roluri în cadrul lipoproteinei cum ar fi: solubilizarea și transportul fracțiunilor lipidice, markeri pentru receptorii celulari specifici, cofactori enzimatici.

Lipoproteinele plasmatice au fost identificate și caracterizate utilizând metoda ultracentrifugării și metoda electroforezei.

Prin metoda ultracentrifugării, lipoproteinele au fost separate între ele, pe baza diferenței de densitate, în 4 fracțiuni principale: HDL (lipoproteine de densitate înaltă), LDL (lipoproteine de densitate mică), VLDL (lipoproteine de densitate foarte mică) și chilomicronii (Chy).

Densitatea acestora este invers proporțională cu conținutul în lipide.

Prin metoda electroforezei, lipoproteinele au fost separate între ele, pe baza diferenței de sarcină electrică, în 4 fracțiuni principale: Chy, β -lipoproteine, pre- β -lipoproteine, α -lipoproteine. Corespondența între cele două metode de analiză este redată în reprezentarea de mai jos.



Principalele caracteristici ale fracțiunilor lipoproteice sunt redată în tabelul 1.

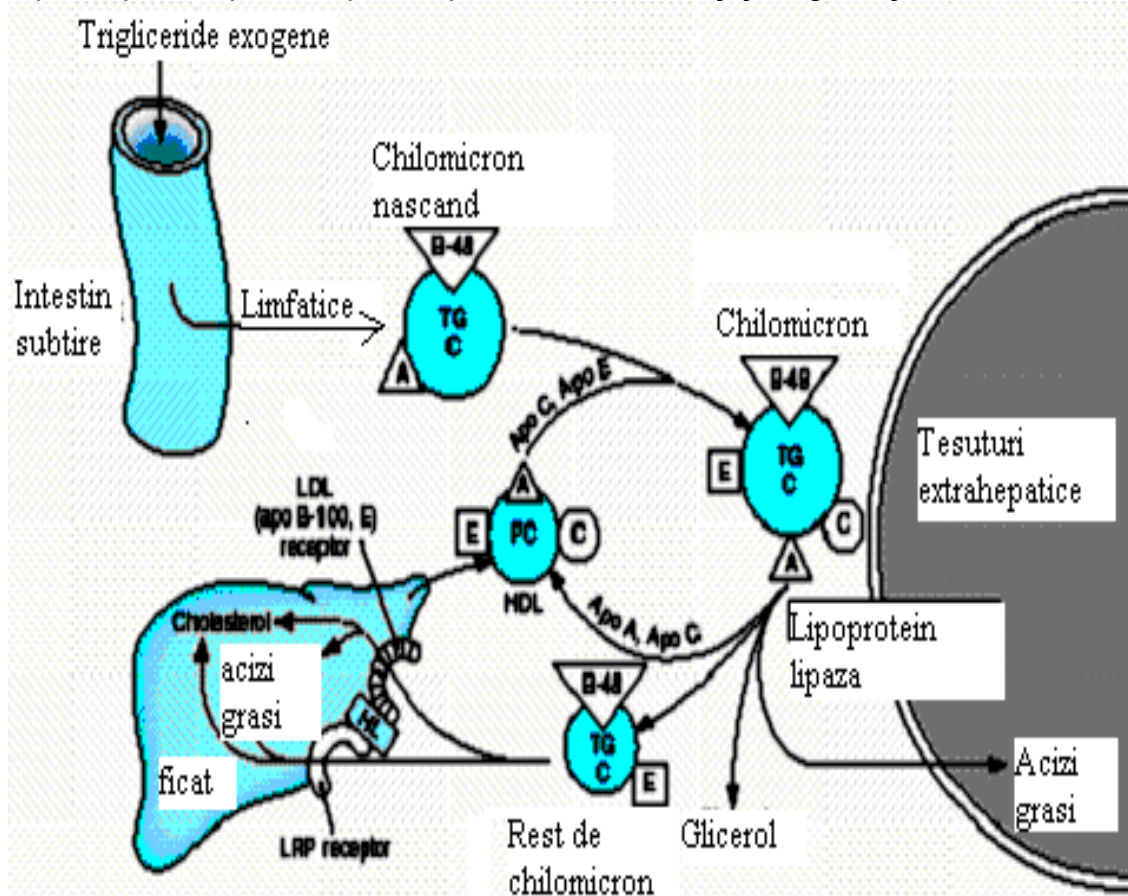
Tabelul 1. Compoziția fracțiunilor lipoproteice plasmatice

Fracțiunea lipoproteică	ϕ nm	ρ g/ml	Compoziție %						T _{1/2}	Origine	Apolipo-proteine	Rol
			Proteine	Lipide				TG				
				Totale	PL	CL						
						L	E					
Chy	75-1200	< 0,96	1-2	98-99	8	1	3	86	8 minute	externă	A, B48, C,E	Transport TG exogeni la țesuturi
VLDL	30-80	0,96-1,006	9	90-93	20	8	15	56	4 ore	Ficat, intestin	B 100,E	Transport TG endogeni de la ficat la țesuturi
LDL	20-40	1,006-1,063	11	89	26	9	34	29	2 zile	VLDL și Chy	B 100, E	Transport de colesterol de la ficat la țesuturi
HDL	7-20	1,063 HDL1 1,125 HDL2 1,210 HDL3	33-57	43-67	43-46	6-10	29-31	13-16	4 zile	Ficat, intestin, VLDL și Chy	A I, A II, A III	Transport de colesterol de la țesuturi la ficat
AGL-albumine		1,28	99	1	-	-	-	-	-	Țesut adipos	-	Substrat energetic

Abrevieri: TG – triacilgliceroli
 PL – fosfolipide
 CL – colesterol
 L – liber, E – esterificat
 AGL – acizi grași liberi

Chilomicronii

se formează în enterocite din lipide exogene, înglobează apoB48, trec în sânge unde vor constitui fracțiunea chilomicronilor primari Chy 1. Circulă pe cale limfatică, iar la nivelul venei subclaviculare stângi trec în sânge unde interacționează cu fracțiunea HDL1, de la care preiau apo C și apo E, transformându-se în chilomicroni circulanți sau Chy 2. Aceștia ajung în capilarele tisulare, unde, sub acțiunea lipoproteinlipazei și apo C, le este hidrolizată componenta triacilglicerolilor la acizi grași ce trec în țesuturi și glicerol ce este transportat la ficat. Când conținutul în TG al Chy 2 scade sub 20%, aceștia se transformă în chilomicroni reziduali sau Chy 3. Chy 3 sunt captați de ficat, prin fixare de receptori specifici pentru apo E, apoi sunt internalizați și degradați.



Metabolismul chilomicronilor. A, Apolipoproteina A; B 48, Apolipoproteina B 48; C, Apolipoproteina C; E, Apolipoproteina E; HDL=lipoproteine cu densitate mare; TG, triacilglicerol; C, Colesterol și Trigliceride; P, fosfolipid; HL, lipaza hepatică; LRP, proteina asociată receptorului LDL.

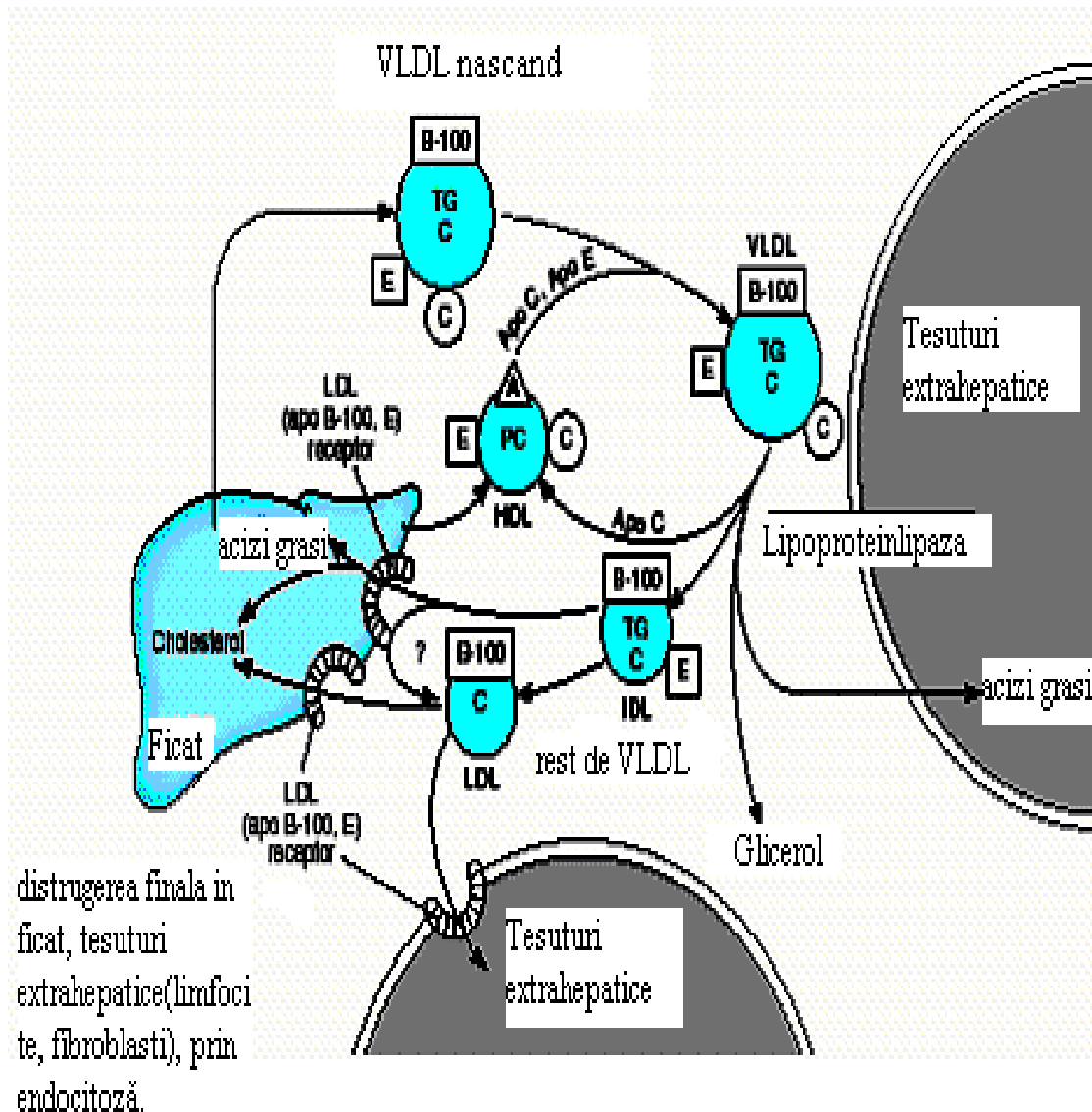
Rolul principal al chilomicronilor este de a transporta lipide exogene de la intestin la țesuturi: trigliceride la majoritatea țesuturilor, iar fosfolipide și colesterol la ficat.

VLDL

se formează în ficat, prin încapsularea lipidelor endogene, hepatice, cu apolipoproteina majoritară apo B100 și secundar apo C și apo E. Particulele ajung, prin circulația sanguină, la endoteliu capilar unde sunt degradate identic cu Chy 2, pierzând

componenta trigliceridică. Particulele reziduale rămase, numite IDL (lipoproteine cu densitate intermediară) revin în ficat, unde la nivelul capilarelor pierd apo E și apo C, transformându-se în fracțiunea LDL.

Rolul principal al VLDL este de a transporta trigliceride endogene la țesuturi.



LDL

Se formează în ficat din VLDL rezidual (IDL). LDL ajung la celulele periferice, se leagă de receptorii specifici, se internalizează și se descompun în lizozomi. Colesterolul adus de LDL inhibă sinteza locală de colesterol (HMG-reductaza), activează enzima ACAT (acil-colesterol-acil-transferaza) și reduce numărul receptorilor membranari pentru LDL. Acest proces de transfer al colesterolului din LDL în celule se numește calea β -lipoproteinelor și constituie un mecanism de reglare al captării, depozitării și sintezei de

colesterol, prevenind supraîncărcarea cu colesterol a ficatului. Din totalitatea colesterolului transportat cca. 65% este preluat de celule periferice, iar restul de către macrofage - calea scavenger. Rolul principal al LDL este de a transporta colesterol endogen de la ficat la țesuturi.

HDL

Particulele HDL sunt complexe constituite din apoproteine (apoA-I, prezentă în toate complexele HDL, apoA-II care se găsește în aproximativ 2/3 din totalul complexelor HDL și alte proteine cum ar fi enzima paraoxonază, apoE), colesterol liber și fosfolipide în stratul extern al particulei și colesterol esterificat la care se adaugă cantități mici de trigliceride - în miezul hidrofob al complexului.

ApoA-I reprezintă 70% din cantitatea totală de proteine existentă în HDL, fiind localizată la nivelul învelișului extern. ApoA-I este sintetizată în hepatocit și în enterocit, iar **Apo-II** doar la nivelul hepatocitului.

Cele două tipuri de apoproteine interacționează cu o **proteină transportor** situată la nivelul membranei hepatocitului sau enterocitului (**ABCA1**), care aparține superfamiliei de proteine ABC (ATP binding cassette), fiind transferate în plasmă unde prin asociere cu moleculele de colesterol liber și fosfolipide secretate de hepatocit și enterocit formează **HDL născând**, sărac în lipide (**pre-β HDL**).

HDL născând, prin interacțiuni cu ABCA1, va colecta în continuare colesterol liber (CL) și fosfolipide (FL) de la macrofagele din pereții arteriali sau de la alte celule din țesuturile periferice, cât și de la particule lipoproteice bogate în ApoB (chilomicroni, VLDL), colectarea de fosfolipide realizându-se în acest caz prin intermediul **proteinei de transfer a fosfolipidelor (PLTP)**.

În macrofagele din pereții arteriali are loc transformarea esterilor de colesterol (CE) în colesterol liber, sub acțiunea **colesterol ester hidolazei** (CEH), care va fi secretat prin intermediul ABCA1 împreună cu fosfolipidele în plasmă de unde va fi colectat de particulele HDL născând.

Sub acțiunea enzimei **LCAT (lecitin-colesterol aciltransferaza)** colesterolul liber situat la suprafața particulelor de HDL născând se transformă în colesterol esterificat (CE). Acesta va migra spre miezul particulei, care se umflă devenind o particulă sferică de **HDL matur (α HDL, HDL₃ și HDL₂)**. Particula matură de HDL va ajunge prin intermediul circulației sanguine la ficat unde există două posibilități de procesare.

Astfel, una dintre căi implică interacțiunea particulelor HDL cu **receptorii SR-BI** (scavenger receptor class B) situați în membrana hepatocitului, prin care se preiau în hepatocit molecule de colesterol liber și colesterol esterificat. În hepatocit, colesterolul esterificat este transformat în colesterol liber care, fie este utilizat pentru sinteza de acizi biliari ce vor fi secretați în bilă, fie este secretat direct în bilă sau prin intermediul proteinei ABCA1 în plasmă unde se poate combina cu alte molecule de apoA-I sau apoA-II.

Prin cea de-a doua cale de procesare se realizează transferul colesterolului esterificat din HDL la lipoproteinele ce conțin apoB (LDL, VLDL), care la rândul lor transferă trigliceride particulelor HDL.

Acest schimb de lipide este mediat de **proteina de transfer a colesterolului esterificat (CETP)**. Lipoproteinele cu apoB care au preluat colesterolul esterificat îl vor

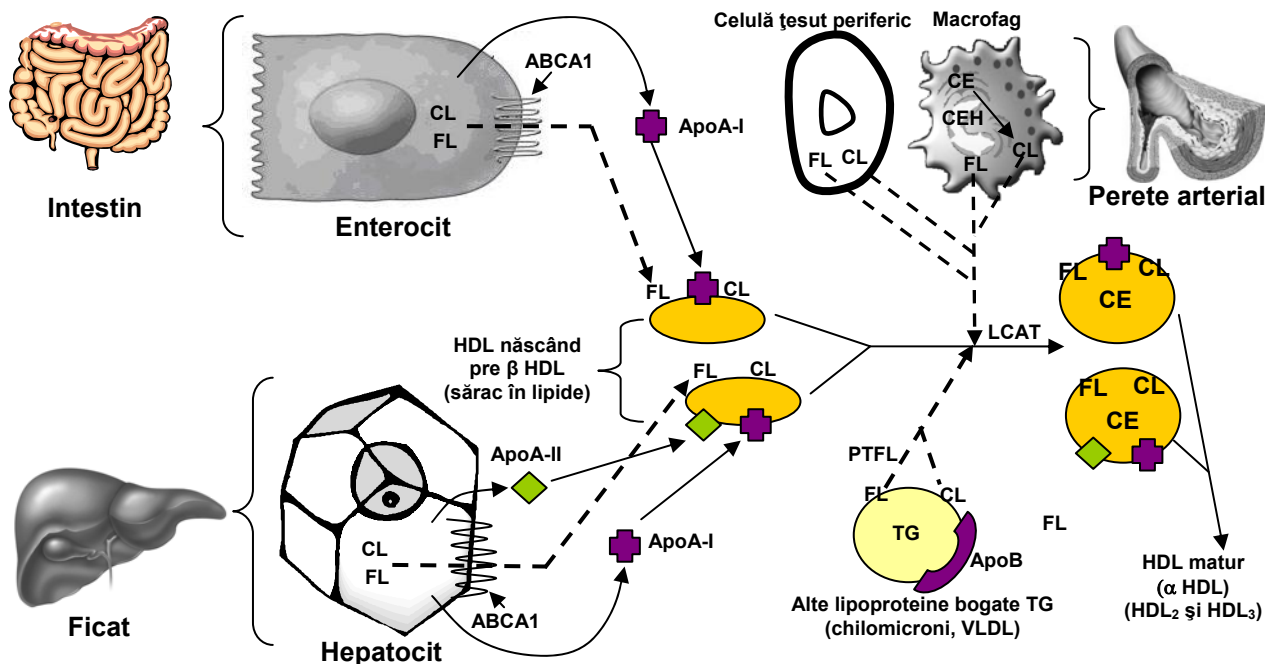
ceda hepatocitului prin intermediul receptorilor LDL unde acesta va fi transformat în colesterol liber.

Se constată că subiecții ce au concentrații ridicate colesterol și apo A în fracțiunea HDL, vor prezenta un risc aterogen mai scăzut.

Valorile normale ale colesterolului 150-250 mg %, cumulează colesterolul conținut în cele trei fracții principale: HDL – (40-60 mg% la femei și 35-55 mg% la bărbați), LDL 100-170 mg%, VLDL 20-40 mg %.

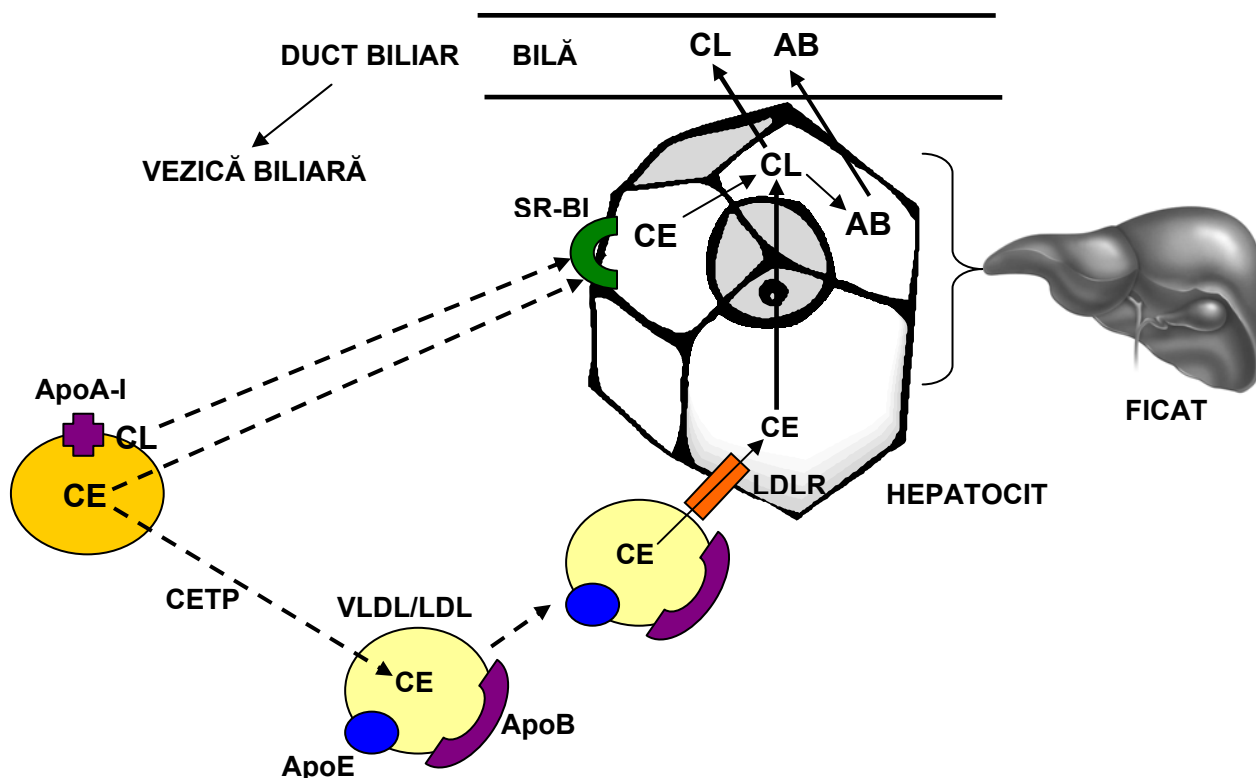
$$\text{Raportul } \frac{\text{colesterol total}}{\text{colesterol HDL}} = 3,5 - 5$$

În cazul unui raport mai mare decât 5, există un risc crescut de ateroscleroză.



Constituirea particulelor lipoproteice HDL

ABCA1 – proteina transportor a apoproteinei A1(transportor din familia proteinelor ATP binding cassette) ; CL – colesterol liber ; FL – fosfolipide ; CE – colesterol ester ;
 CEH – colesterol ester hidrolaza ; LCAT - lecitin-colesterol aciltransferaza ;
 PTFL – proteina de transfer a fosfolipidelor (PLTP)



Descărcarea particulelor lipoproteice HDL

Patologia metabolismului lipoproteinelor

I. Ateroscleroza Ateroscleroza este un complex de modificări patologice la nivelul intimei arterelor mari (boala coronariană, infarctul miocardic acut, gangrena, accidente cerebrovasculare, unele cazuri de demență senilă) ale cărei complicații pot fi fatale. Numele de ateroscleroză se datorește prezenței plăcilor ateromatoase (leziuni tipice intimei arteriale) formată dintr-un miez de colesterol înconjurat de o arie fibromatoasă. Placa împiedică fluxul sanguin în lumenul arterial generind în plus calcifiere, hemoragie în placă și formarea de trombi. Ateromatoza începe cu o depunere de colesterol LDL în macrofage ce devin celule spumoase și generarea de factori de creștere de diverse etiologii care induc proliferare fibroblastică.

Factori de risc în ateroscleroză sunt: vârsta și sexul (vârsta mai înaintată și sexul masculin), fumat, diabet zaharat, hiper tensiune și hipercolesterolemie.

II. Hipercolesterolemia familială (HF) 1:500 incidență

Se datorează deficitului de receptori LDL în ficat și țesuturi extrahepatice, cauzat de mutații, deleții în gena receptorului LDL. Se transmite autozomal dominant. Heterozigoții au doar 50% din receptorii LDL, LDL acumulându-se în plasmă unde nivelul colesterolului ajunge la 250-500 mg/dl. Elemente de diagnostic: creșterea colesterolului plasmatic > 260 mg%, tendoane xantomatoase și istoric familial de boala coronariană.

Manifestarea bolii poate duce infarct miocardic. Aproximativ 5% din toate infarctele miocardice înainte de 60 ani se datoresc HF.

Hiperlipoproteinemii

Sunt considerate cele mai comune modificări patologice biochimice afectând între 5-20% din populație. Tradițional sunt 5 tipuri de hiperlipoproteinemii I-V. Acestea nu sunt boli de sine stătătoare ci complicații ale unor boli cronice cum ar fi diabetul zaharat, alcoolismul, hipotiroidismul. Hiperlipoproteinemiile depind de interacțiunea dintre structura genică și o dietă bogată în lipide.

Tip I – hiperchilomicronemia (1:10000 incidență), se datorează deficitului hidrolizei trigliceridelor din chilomicroni, nivelul TG din sânge depășind 1000 mg %. Acest tip nu produce ateroscleroză și boală coronariană. Pacienții au xantoame cutanate, dureri abdominale și în cazuri extreme risc de pancreatită.

Tip II - hipercolesterolemia se caracterizează prin creșterea LDL. Incidență 2-8% din populație. Risc crescut pentru ateroscleroză și boală coronariană.

Tip III - disbetalipoproteinemia (1% din populație) caracterizată prin homozigotism apo E₂, varianta ce nu se leagă de receptorii hepatici apo E. Se acumulează chilomicroni reziduali și IDL, care sunt fagocitați în celulele reticuloendoteliale, ce se transformă în celule spumoase. Apar erupții xantomatoase și risc crescut de ateroscleroză și boli cardiovasculare.

Tipul IV - creșterea VLDL este cea mai comună. Crește incidența aterosclerozei.

Tipul V - creșterea atât a chilomicronilor cât și a VLDL. Este asociată diabetului decompensat, alcoolism, obezitate și boală renală.

Pentru toate tipurile, o dietă săracă în calorii și în lipide, fără alcool și glucide este mijlocul terapeutic principal.

Modificări terapeutice ale lipoproteinelor plasmatiche

Deși dieta este o terapie eficientă în multe forme de hiperlipoproteinemii, mulți pacienți nu pot suporta această trecere la un alt stil de viață. Pentru acestea, în special în cazul hipercolesterolemiei, se utilizează și medicamente ca:

LOVASTATIN (MEVIOLINE) inhibitor al HMG-CoA reductazei. Blocarea sintezei celulare va crește numărul receptorilor LDL și va scădea concentrația LDL din sânge.

CHOLESTYRAMINA este un schimbător de ioni anionit care se leagă de sărurile biliare, la nivelul intestinal, împiedicând reabsorbția acestora și întrerupând astfel circuitul enterohepatic. Sărurile biliare sunt eliminate prin fecale; iar la nivel hepatic va crește conversia colesterolului în săruri biliare, diminuându-se cantitatea acestuia din ficat și inclusiv reducerea LDL din plasmă (LDL se formează la nivel hepatic). Se recomandă o dietă foarte bogată în fibre. Acestea cresc volumul conținutului intestinal, împiedicând reabsorbția sărurilor biliare. Vitaminele antioxidante (C, E) împiedică oxidarea LDL și transformarea macrofagelor în celule spumoase și astfel se evită depunerile lipidice.

Reglarea metabolismului lipidic

Metabolismul lipidic este strâns legat de metabolismul energetic, acizii grași fiind substanțe de rezervă în producerea de energie în celulă. Din acest motiv, metabolismul lipidic este dependent de energogeneza din glucoză și astfel de insulină.

Post prandial precoce

Are loc o creștere a substratelor energetice în sânge rezultate din digestia alimentelor. După asigurarea energetică, excesul de glucoză și acizi grași se depune, prin lipogeneză, în țesutul adipos sub formă de triacilgliceroli. Această etapă este dominată de insulină, hormon anabolic ce stimulează căile de stocare energetică, stimulând astfel glicogenogeneza și lipogeneza. Insulina controlează receptorii pentru glucoză și enzimele cheie ale căilor metabolice ce stochează glucoza excedentară.

Post prandial tardiv

Este o etapă catabolică în care acțiunile insulinei se reduc, crescând concentrația hormonilor hiperglicemici (glucagon, catecolamine, glucocorticoizi, etc).

Sunt stimulate lipoliza în țesut adipos care produce acizi grași în exces, utilizați în țesuturi ca sursă energetică, iar în ficat pentru sinteza corpiilor cetonici. În inaniție, corpiii cetonici, care spre deosebire de AGL pot traversa membrana hematoencefalică, vor substitui glucoza și vor constitui sursa energetică și pentru creier.

Patologia metabolismului lipidic

Defecte în metabolismul AG

1. deficit
 - carnitină (prematuri) → hipoglicemie
 - carnitin-palmitoil-transferaza I.
2. Aciduria dicarboxilică → excreția ω -dicarboxilici, hipoglicemie
3. Maladia Refsun
 - acumulare acid fitanic
 - defect al α -oxidării acizilor grași
4. Sindrom Zellweger -absență peroxizomilor

Defecte în metabolismul lipidelor complexe

1. Sindrom de detresă respiratorie (dipalmitolecitină-surfactant pulmonar)
2. Scleroza multiplă – pierderi de fosfolipide
3. Lipidoze - boli de teaurizare lipidică –acumulări de diferite lipide ca urmare a unor deficite enzimatice; de exemplu boala Gaucher-defect β -glucozidare
↑cerebrozide
 - Leucodistrofie metacromatică →def. Sulfataze

Defecte în metabolismul lipoproteinelor

Hipolipoproteinemii	– rare
Hiperlipoproteinemii	– I deficit lipoproteinlipază
	– II deficit apo B-48 etc.

Sindromul metabolic

Ultimele cercetari in domeniul etiologiei bolilor metabolice degenerative, diabet și maladii cardiovasculare, au arătat că elementul comun este alterarea structurii și funcționalității endoteliului vascular sau disfuncția endotelială. Acest element comun a conturat o etapa premergătoare și predispozantă la dezvoltarea acestor maladii, etapă denumită **sindrom metabolic**.

Termenul de sindrom metabolic reunește factorii care cresc riscul dezvoltării bolilor cardiovasculare și diabetului:

1. scăderea toleranței la glucoza, insulino-rezistentă sau diabetul zaharat tip II;
2. hipertensiunea arterială moderată;
3. obezitatea de tip central sau viscerală;
4. dislipidemia (scăderea HDL colesterolului și creșterea trigliceridelor).

Cauzele sindromului metabolic sunt necunoscute iar fiziopatologia sa este extrem de complexă și parțial elucidată. Unul dintre factorii centrali fiziopatologici este disfuncția endoteliului vascular, iar inflamația și stresul oxidativ sunt principalele mecanisme care afectează funcționalitatea normală endotelială.

Răspunsul endoteliului vascular la stimulii anormali (ex: dislipidemia, hiperglicemia, proteinele glicozilate, inflamația, stresul oxidativ) este gradual și implică inițial

- **modularea** funcțiilor constitutive endoteliale (de exemplu creșterea producției de NO în urma stimulării de către acetilcolina, creșterea permeabilității pentru lipoproteine în condiții de hiperglicemie sau hiperlipemie).
- **disfuncția** endotelială prin apariția de noi proprietăți
- **leziunea endotelială** care poate fi reversibilă, printr-un proces de regenerare tisulară locală sau ireversibilă conducând în final la moartea celulară. De exemplu hiperlipidemia conduce în final la ateroscleroza iar hiperglicemia conduce la diabet zaharat.

Rezistența la insulina (la nivelul țesutului adipos, muscular și hepatic) determină disfuncția endotelială prin mecanisme multiple printre care creșterea stresului oxidativ urmată de reducerea biodisponibilității NO, inflamația prin producerea unor compusi proinflamatori precum și alterarea mecanismelor de acțiune ale insulinei cu sinteza vasoconstrictorului endotelina I.

Noi strategii terapeutice în sindromul metabolic

Tratamentul în sindromul metabolic are drept scop prevenirea apariției sau controlul diabetului zaharat și prevenirea evenimentelor cardiovasculare prin reducerea riscului aterosclerotic. Atunci când modificarea stilului de viață și practicarea exercițiilor fizice regulate nu sunt suficiente se instituie tratamentul medicamentos. Opțiunile de tratament pentru sindromul metabolic au crescut prin apariția unor noi clase de medicamente.

Există în prezent 5 clase de medicamente hipoglicemizante care se comercializează pe piață:

1. sulfonilureicele (glibenclamid - Daonil, glimepirid - Amaryl), stimulează secreția de insulină, acționând la nivelul receptorilor celulelor β din pancreas;
2. biguanidele (Metforminul) acționează prin diminuarea producției hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei, scade insulino-rezistența, scade apetitul.
3. Inhibitorii de α -glucozidază (milglitol - Diastabol) încetinesc procesul de digestie și asimilare a polizaharidelor în intestinul subțire proximal, scăzând hiperglicemia postprandială.
4. Glinidele (Repaglinida, Nateglinida) stimulează secreția de insulină de către pancreas, acționând la nivelul altui receptor din membrana celulelor beta decât sulfonilureicele.
5. insulina biosintetică umană, obținută prin inginerie genetică pe culturi bacteriene, este ultrapură și absolut identică cu insulina umană. Este cel mai eficient medicament în scăderea glicemiei. Există insuline cu durată de acțiune intermediară sau lungă, utilizate pentru a acoperi necesarul bazal de insulină, și insulina cu acțiune scurtă sau rapidă, pentru acoperirea nevoilor prandiale. Tratatamentul cu insulină are efecte benefice asupra nivelului de trigliceride și LDL-colesterol, dar produce creștere ponderală.

Recent au apărut medicamente bazate pe noi metode de control ale perturbărilor biochimice din sindromul metabolic:

1. Incretinele

Postprandial, celule intestinale specializate secretă hormoni cunoscuți sub numele de hormoni incretici. Acești hormoni se comportă ca mesageri ale căror celule țintă sunt celulele beta pancreatice. Rezultatul acțiunii incretinelor este creșterea secreției de insulină. Această legătură dintre intestin și pancreas este cunoscută sub numele de *axa enteroinsulară* și este considerată responsabilă de aproximativ $\frac{1}{2}$ din producția de insulină care constituie vârful atins postprandial. Incretinele au o structură peptidică. Două incretine au fost mai intens studiate și sintetizate:

- peptidul de tipul glucagonului (glucagon-like peptide-1, GLP-1)
- peptidul insulinotrop glucozo-dependent cunoscut și ca gastric inhibitory polypeptide (GIP)

Ambele tipuri pot stimula secreția de insulină, dar recent s-a dovedit că GIP este mult mai puțin eficient decât GLP-1.

Acțiunea GLP-1:

- stimulează secreția de insulină;
- inhibă secreția de glucagon;
- încetinește procesul de golire al intestinului;
- reduce senzația de foame;
- stimulează înmulțirea celulelor beta pancreatice;
- previne moartea celulară programată (apoptoză) a celulelor beta pancreatice permițând regenerarea insulelor Langerhans din pancreas și parțial reface capacitatea de secreție a pancreasului;
- nu produce hipoglicemie chiar în doze mari.

Dezavantaje:

- la administrarea orală, fiind un peptid, este digerat, iar acțiunea sa este împiedicată;
- la administrarea intravenoasă este inactivat rapid de o enzimă - dipeptidil-peptidază IV (DPP-IV)

2. Inhibitorii DPP-IV (Sitagliptinul, Vildagliptinul-LAF237) sunt compuși care pot fi administrați pe cale orală și care inhibă enzima DPP-IV. Administrarea unui inhibitor DPP-IV previne descompunerea GLP-1 natural de către enzime, ceea ce îi permite peptidului să-și exercite funcția de stimulare a secreției de insulină.

3. GLP-modificat (Exenatidul, Liraglutidul, CJC1131) Pentru a potența acțiunea GLP-1, s-au sintetizat GLP-1 cu structură chimică modificată, acestea fiind rezistente la acțiunea DPP-IV.

Exenatidul, descoperit întâmplător în saliva unei reptile, este un peptid ce are în proporție de 50% aceleași caracteristici chimice ca și GLP-1, fiind un analog al acestuia. Din punct de vedere structural, stimulează secreția de insulină, inhibă secreția de glucagon, încetinește motilitatea gastrică.

4. Analogii insulinei biosintetice umane sunt obținuți prin modificarea selectivă a succesiunii aminoacizilor din care este compusă insulina umană pentru a obține o insulină cu timp mai bun de dezagregare în fluxul sanguin, fără să-i afecteze acțiunea și fără să determine reacții imune.

- Insulina Lispro (Humalog) – denumirea provine de la cei 2 aminoacizi (lizina și prolina) a căror succesiune a fost modificată în lantul beta în poziția 28 și 29. Este mai rapidă și cu o durată de acțiune mai scurtă comparativ cu insulina biosintetică umană.
- Insulina Aspart (Novorapid) – obținută prin înlocuirea acidului aspartic cu prolina în poziția 28 a lantului beta. Este o insulină cu acțiune rapidă.
- Insulina Glargina (Lantus) – este o insulină cu acțiune de lungă durată, obținută prin modificarea genetică a trei aminoacizi:
 - asparagina din poziția 21 a lantului alfa este înlocuită de glicină;
 - două grupuri de arginina sunt adăugate la capatul carboxiterminal al lantului β

Aceste modificări structurale încetinesc absorbția și solubilitatea insulinei în sânge. Insulina Glargina are un pH izoelectric modificat la 5.4, ceea ce o face insolubilă în sânge la pH normal. Este preparată într-o soluție cu pH = 4.0 la care se adaugă zinc. Când este injectată subcutanat, precipită aproape integral, se absoarbe lent în circulație, în mici cantități care asigură necesarul bazal de insulină pe 24 de ore.

- Insulina Detemir (Levemir) – la molecula de insulină au fost adăugați, prin acilare, acizi grași, transformând-o într-o insulină cu durată lungă de acțiune.

5. Agoniștii selectivi ai receptorului PPAR γ (peroxisomal proliferator activator receptor γ) - glitazonel sau tiazolidindionele (Glitazonel) . PPAR reprezintă o familie de factori de transcripție ce controlează expresia mai multor gene implicate în controlul metabolismului glucidic și lipidic . Acțiunea lor poate fi amplificată de substanțe cu

structura similară (agoniști) cu a moleculelor semnal naturale ce se leagă de receptori PPAR. Acești sunt utilizați pentru tratamentul rezistenței la insulină sau a ambelor tipuri de diabet precum și a dislipidemiei asociate acestora:

- determină hipoglicemie prin creșterea sensibilității mușchiului, țesutului adipos și ficatului la insulină exo- și endogenă (insulinosensibilizatori);
- determină hipotrigliceridemie prin stimularea catabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride;
- reduce stresul oxidativ
- reduce amplitudinea răspunsului inflamator

6. Agoniștii selectivi ai receptorului PPAR α - Fibratii (Fenofibrat, Gemfibrozil, Bezafibrat) modifică fenotipul lipidic aterogen fiind agoniști ai PPAR α (exprimat în ficat, rinichi, inimă și mușchi striati), modulează gene implicate în metabolismul lipidic. Acțiune:

- determină lipoliza lipoproteinelor VLDL prin:
 - creșterea activității lipoprotein lipazei (LPL);
 - scăderea conținutului în apolipoproteina CIII (inhibitor al LPL) prin scăderea sintezei acestuia la nivel hepatic.
- limitează sinteza hepatică de trigliceride prin:
 - stimularea captării și catabolismului acizilor grași la nivel hepatic;
 - scăderea sintezei de acizi grași la nivel hepatic;
 - stimularea sintezei hepatice a apolipoproteinei A-V.
- stimulează producția de HDL prin creșterea sintezei hepatice a apolipoproteinelor AI și AII;
- stimulează catabolismul LDL prin:
 - modificarea compoziției LDL;
 - creșterea afinității LDL pentru receptori specifici.

7. Statinele (Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Atorvastatin) scad cantitatea de colesterol circulant și din organism, acționând prin 2 mecanisme:

- cresc densitatea receptorilor pentru LDL la nivelul hepatocitelor rezultând o scădere marcată a LDL, IDL și chilomicronilor remanenti din circulație, aceste lipoproteine fiind mai intens captate de ficat;
- scad producția hepatică de VLDL, precursori ai IDL și LDL prin:
 - inhibarea enzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimă A reductază (HMG-CoA reductază) scăzând sinteza de novo a colesterolului;
 - scăderea sintezei apolipoproteinei B100