

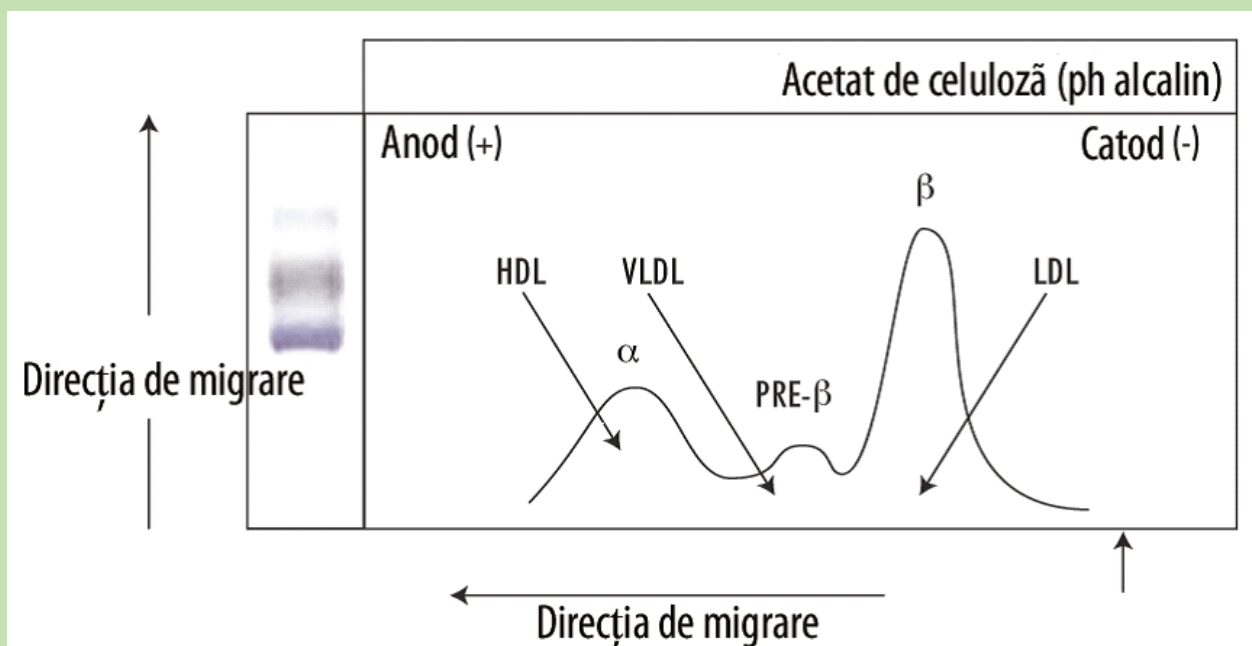
FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI LIPOPROTEINELOR

STRUCTURA LIPOPROTEINELOR

Lipoproteinele plasmatice sunt macromolecule constituite dintr-un nucleu central hidrofob din trigliceride și ester de colesterol și un înveliș extern hidrofil format din fosfolipide, colesterol neesterificat și apoproteine.

Diversele fracțiuni lipoproteice se separă fie prin metoda electroforetică rezultând spoturi(ELFO) notate: alfa, beta, pre-beta; fie prin ultracentrifugare (pe baza diferențelor de densitate moleculară) rezultând cinci clase de fracțiuni notate :

- *chilomicroni(Ch)*
- *lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL),*
- *lipoproteine cu densitate intermediară (IDL),*
- *lipoproteine cu densitate mică (LDL) ,*
- *lipoproteine cu densitate mare (HDL).*



Principalele clase de lipoproteine sunt reprezentate în tabelul de mai jos:

<i>Lipoproteina</i>	<i>Densitate g/ml</i>	<i>Electroforeză</i>	<i>Compoziție</i>	<i>Apoproteine</i>	<i>Rol</i>
CHILOMICRONI	<0,95	Origine	85-90% TG	CII, CIII	Transport TG exogene
VLDL	<1,006	Pre-beta	50-60% TG 13% Col	B100, B48, E, CII, CIII	Transport TG endogene Rol pro-ATS
IDL	1,006-1,019	Beta largă	26% TG 22%Col	B100, B48, E	Schimburi de lipide și apoproteine Rol pro-ATS
LDL	1,02-1,06	Beta	10% TG 36% Col	B100	Transportul Col spre periferie Rol pro-ATS
HDL	1,063-1,210	Alfa	10% TG 20% Col	AI, AII, C, E	Transportul Col spre ficat Rol anti-ATS

Apolipoproteinele.

Exista 4 clase majore de apo: A, B, C și E cu următoarele funcții:

- **rol structural** – menținând și stabilind solubilitatea plasmatică a lipoproteinelor,
- **rol de ligand** - oferă legătura cu receptorii celulari. Apoproteinele B și E sunt liganzi pentru receptorii LDL (numiți și receptori B-E) aflați pe membrana hepatocitelor și a celulelor periferice oferind posibilitatea transferului colesterolului din lipoproteinele circulante în celule prin procesul endocitoză și preluarea celulară a particulelor.
- **rol de activator enzimatic** – activează sistemele enzimatice implicate în metabolismul lipoproteinelor . *Apolipoproteina C-III*, este un cofactor al lipoprotein lipazei și prin activarea acestei enzime stimulează hidroliza trigliceridelor din chilomicroni și VLDL
- **rol predictiv** - la persoanele care au antecedente familiale de boală coronariană, Apoproteina C-III a devenit un marker al lipoproteinelor aterogene bogate în TG (particulele VLDL și IDL) și reprezintă un marker în aprecierea severității și prognosticului aterosclerozei.

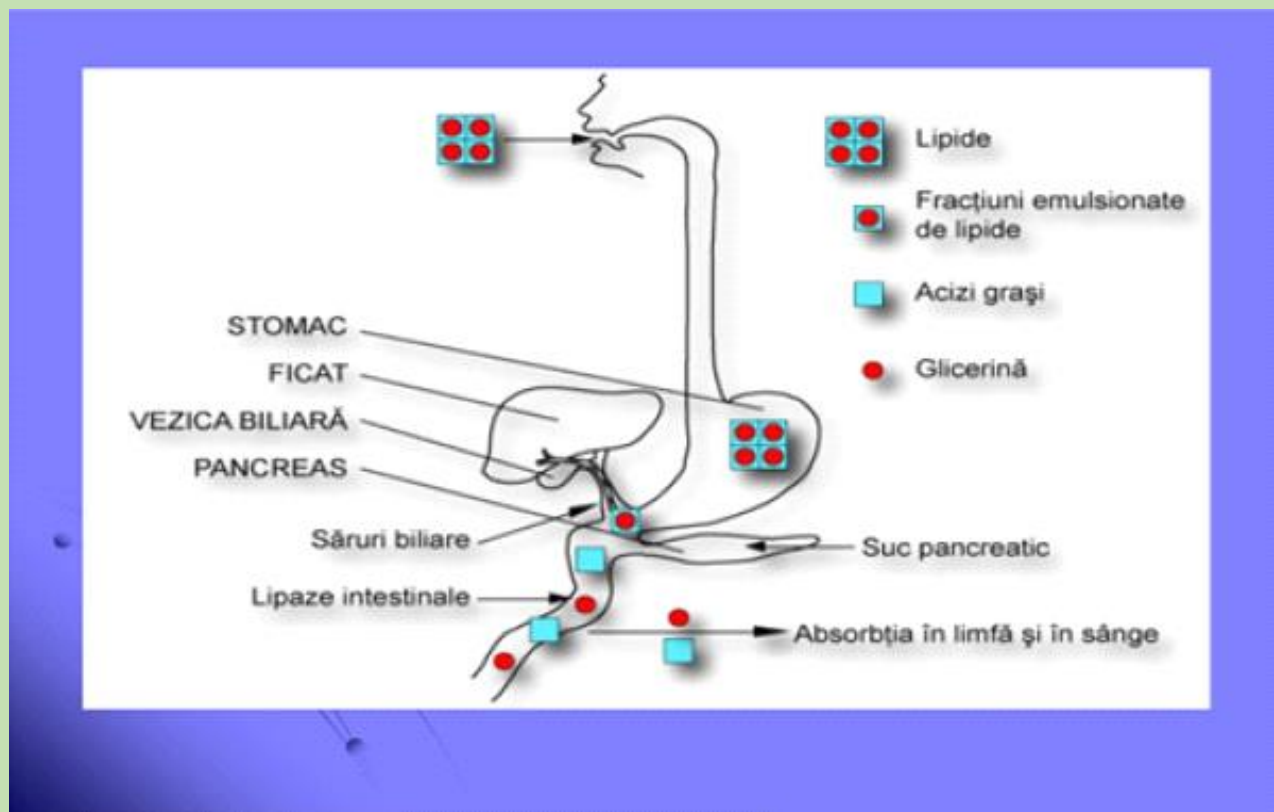
Apoproteina A-I activează LCAT și catalizează esterificarea colesterolului liber în particule de HDL, informează asupra unei relații de invers proporționale cu riscul de boală coronariană.

Apolipoproteină	Masă moleculară,	Lipoproteinele	Funcții metabolice
Apo AI	28,016	HDL, chilomicroni	Component structural al HDL; activator al LCAT
Apo AII	17,416	HDL, chilomicroni	Necunoscute
Apo AIV	46,465	HDL, chilomicroni	Necunoscute: probabil facilitează transferul altor lipoproteine între HDL și chilomicroni
Apo B48	264,000	Chilomicroni	Necesară pentru asamblarea și secreția chilomicronilor din intestinul subțire
Apo B100	540.000	VLDL, IDL, LDL	Necesară pentru asamblarea și secreția VLDL din ficat; proteină structurală a VLDL, IDL, LDL ligand pentru receptorul LDL
Apo CI	6630	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Poate inhiba preluarea hepatică a chilomicronilor și a resturilor VLDL
Apo CII	8900	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Activator al lipoprotein lipazei
Apo CIII	8800	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Inhibitor al lipoprotein lipazei; poate inhiba preluarea hepatică a chilomicronilor și a resturilor VLDL
Apo E	34,145	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Ligand pentru legarea unor lipoproteine de receptorul LDL, de LRP și

Rolul lipidelor în organism:

- rol plastic (sau structural) - intră în structura tuturor celulelor; (colesterolul și fosfolipidele);
- intervin în imunitate (colesterolul, acizii grași);
- în sinteza, în organism, a unor importante substanțe biologice active, precum vitamine liposolubile, acizi grași polinesaturați, fosfatide, steroli, prostaglandine (compuși cu acțiune hormonală);
- în solubilizarea, vehicularea și absorbția, în organism, a vitaminelor liposolubile;
- participă în coagulare (lecitina, etanolamina);
- intervin în transmiterea neuronală (fosfatidilserină, ganglioizidele);
- asigură aport energetic ($1 \text{ g L} = 9,3 \text{ kcal}$).

Digestia lipidelor debutează la nivelul stomacului sub acțiunea lipazei salivare și prin inițierea procesului de emulsionare; la sugari intervine și lipaza gastrică care hidrolizează grăsimile în emulsionate. Procesul de digestie este continuat la nivel intestinal prin scindarea în particule foarte fine sub un micron de către sărurile biliare (lecitina din suc biliar) sub acțiunea enzimelor lipolitice din suc, pancreatic și cel intestinal, până la acizi grași și monogliceride. Ulterior, la nivel intestinal acizii grași liberi, fosfolipidele, monogliceridele și colesterolul liber formează miceli cu sărurile biliare, fiind astfel transportate până la nivelul marginii în perie a enterocitelor, unde se desprind și pătrund în interiorul lor. Acizii grași cu lanț scurt (< 4 atomi de C) trec direct din enterocite în circulația capilară, neesterificați ca acizi grași liberi iar cei cu lanț lung (> 12 atomi de C) împreună cu colesterolul absorbit sunt reesterificați la trigliceride, formând împreună cu proteinele și fosfolipidele, chilomicronii care trec în circulația limfatică și ulterior în cea venoasă, via ductul toracic. Trigliceridele din chilomicroni sunt hidrolizate sub acțiunea lipoproteinlipazei hepatice și adipocitare în acizi grași (care în adipocite resintetizează trigliceridele) și glicerol (utilizat pentru sinteza fosfolipidelor). Prin hidroliza trigliceridelor se formează acizi grași liberi care ajunși în plasmă pot fi utilizați ca sursă energetică dacă sunt distribuiți spre mușchi sau pot participa la sinteza trigliceridelor sau lipoproteinelor, dacă sunt direcționați spre ficat.



METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

Lipoprotein lipaza (LPL) este sintetizată în țesutul adipos și mușchi, secretată în spațiul interstițial, transportată prin celulele endoteliale și se fixează pe proteoglicani la nivelul suprafeței luminale a capilarelor adiacente. LPL mediază hidroliza trigliceridelor din chilomicroni și VLDL, determinând eliberarea de acizi grași și glicerol. Acizii grași liberi difuzează în țesuturi și vor fi utilizați pentru producere de energie sau vor fi stocați sub formă de lipide. Insulina stimulează sinteza și secreția de LPL, iar deficitul de insulina din diabetul zaharat poate genera alterarea metabolizării trigliceridelor. Mutațiile homozigote, care modifică activitatea LPL, prezintă debutul în copilărie al unei hipertrigliceridemii severe iar cele heterozigote ale LPL vor determina o hipertrigliceridemie moderată sau medie în condiții bazale sau hipertrigliceridemie marcată după consumul unei mese bogate în lipide. Lipaza hepatică a trigliceridelor (HTGL), un membru al familiei de enzime care includ LPL și lipaza pancreatică, este sintetizată în ficat și interacționează cu lipoproteinele din sinusoidale hepatice. HTGL poate scinda trigliceridele din IDL inițiind conversia VLDL în LDL și metabolizează resturile de chilomicroni și în convertesc HDL₂ în HDL₃, la nivelul ficatului prin hidroliza trigliceridelor și fosfolipidelor din HDL. Pacienții cu deficiență genetică cu HTGL prezintă o hipertrigliceridemie severă, determinată de acumularea resturilor de chilomicroni și VLDL în plasmă. LCAT este sintetizat în ficat și secretat în plasmă unde se fixează predominant pe HDL. LCAT mediază transferul linoleatului de pe lecitină pe colesterol la nivelul suprafeței HDL, pentru a forma colesterol

esterificat, care sunt apoi transferați pe VLDL și eventual LDL. ApoAI este un cofactor pentru esterificarea colesterolului de către LCAT. Proteina de transfer a esterilor de colesterol (CETP) este sintetizată în ficat și circulează în plasmă în asociere cu HDL. CETP mediază înlocuirea esterilor de colesterol din HDL cu trigliceride din chilomicroni sau VLDL. Esterii de colesterol din LDL pot fi de asemenea înlocuiți cu trigliceride din chilomicroni și VLDL, determinând formarea particulelor mici și dense de LDL.

HIPERLIPOPROTEINEMII PRIMARE

Clasificarea hiperlipoproteinemiilor

HLP sunt clasificate după mai multe criterii. După implicarea sau nu a factorilor genetici,

HLP sunt:

- primare (de regulă genetice)
- secundare (reprezintă un simptom în cadrul altor afecțiuni)

Tipuri de hiperlipidemie	Parametrii lipidici urmăriți
Hipercolesterolemii • De graniță • Moderate • Severe	Colesterol: • 200-249mg/dl • 250-300mg/dl • Peste 300mg/dl
Hipertrigliceridemii: • Moderate • Severe	Trigliceride: • Sub 200mg/dl • Peste 200mg/dl
Hiperlipemii combinate: • Moderate • Severe	• Col 200-300mg/dl, TG 200-400mg/dl • Col peste 300mg/dl, TG peste 400mg/dl

Clasificarea OMS a HLP

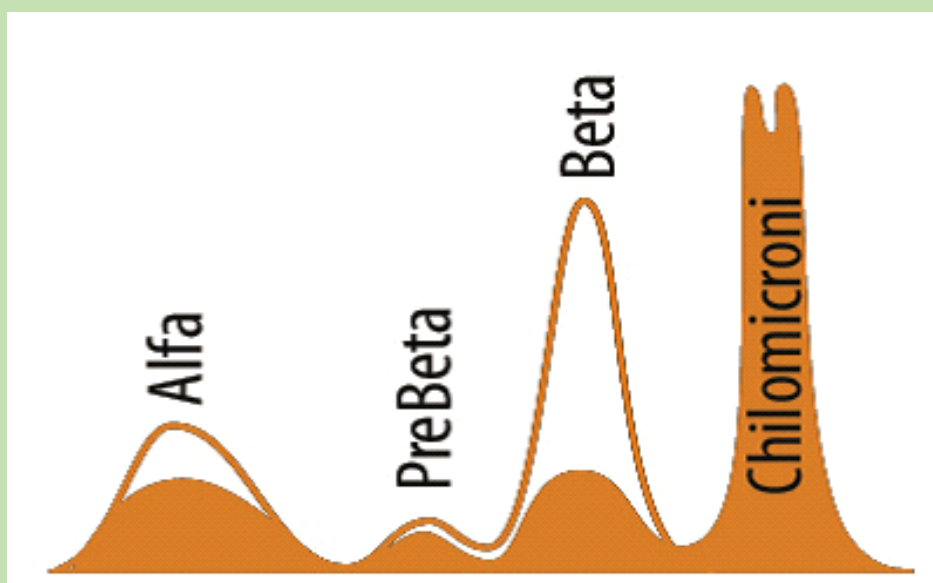
Tip HLP	Lipoproteine	Cantitativ sau	Calitativ	Patologice
	Chilomicroni	LDL	VLDL	B- VLDL
I	+		(+)	
IIa		+		
IIb		+	+	
III				+
IV			+	
V	+		+	

Testul chilomicronilor în cele 5 tipuri de HLP (Mincu și Hâncu)

Tipul HPL	Aspectul plasmei	Concentrația LP plasmatice
I	Supernatant: test chilomicronic pozitiv. Infranatant clar	Chilomicroni pozitivi (TG foarte mult crescute)
IIa	Plasmă clară	Hiper LDL
IIb	Opalescentă frecvent Lactescentă rar Clară rar	VLDL crescute. Dacă TG<250 mg% plasma este clară, peste 400 mg% este lactescentă LDL crescute
III	Supernatant guler cremos Infranatant opalescent sau lactescent Varianta cu test chilomicronic fals pozitiv este rară, frecvent întâlnindu-se o plasmă difuz opalescentă sau lactescentă	Testul chilomicronic fals pozitiv este determinat de prezența β VLDL, opalescența sau lactescenta este determinată de TG patologic crescute
IV	Opalescentă sau lactescentă frecvent Clară excepțional	VLDL crescute. Aspectul plasmei este determinat de concentrația TG
V	Supernatant – guler cremos, test chilomicronic pozitiv. Infranatant- opalescent sau lactescent și excepțional clar	Chilomicroni prezenți. VLDL crescute. Aspectul infranatantului determinat de concentrația TG

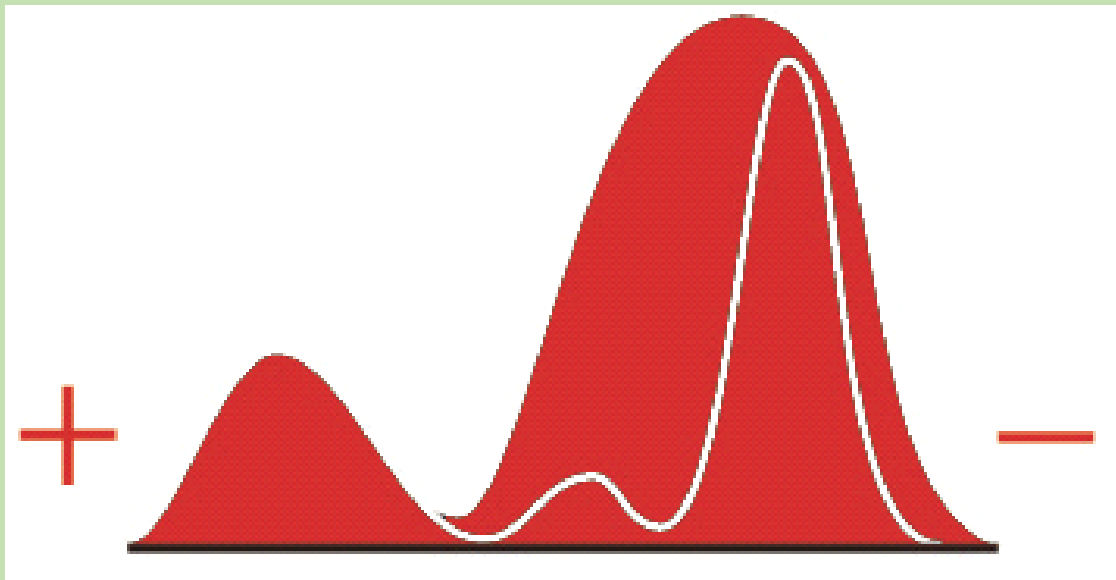
HLP tip I (hiperchilomicronemia familială, boala Burger-Grutz, hiperlipemia familială idiopatică, hiperlipemie exogenă lipidic indusă).

Afecțiunea este determinată de deficiența genetică cu transmitere autozomal dominantă de lipoproteinlipază sau de cofactorul său, apoCII. Scăderea secundară a catabolismului Ch determină acumularea lor în plasmă, la peste 12 ore după un prânz bogat în lipide. Formele heterozigote sunt asimptomatice. Formele homozigote se caracterizează prin dureri abdominale recurente datorate nivelului foarte crescut de chilomicroni, pancreatitei acute (cu amilazemie normală), distensiei hepatice și splenice bruște, obstrucției canalului toracic prin chilomicroni, xantoame eruptive, lipemia retinalis, dispnee, demență



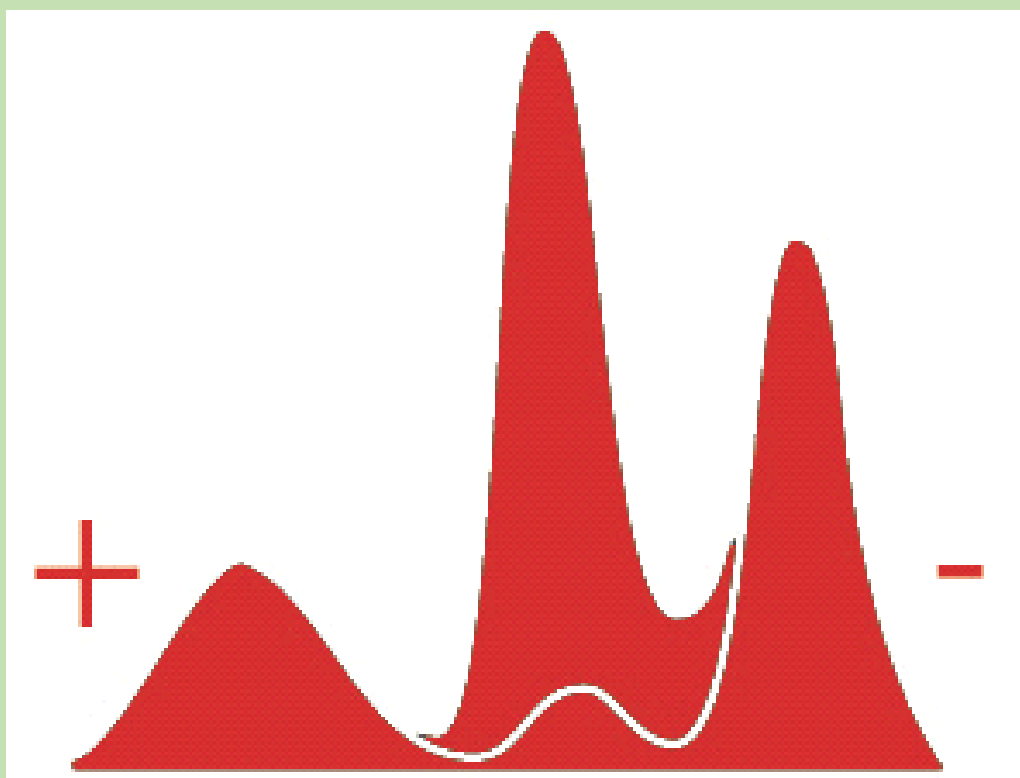
HLP tip IIa (hipercolesterolemia esențială, xantomatoza hipercolesterolemică esențială, xantoma tuberosum multiplex, xantoma, tendinosum)

HLP tip II a primară (hipercolesterolemia esențială, xantomatoza hipercolesterolemică esențială, xantoma tuberosum multiplex, xantoma, tendinosum) este cea mai frecventă formă de HLP. Se transmite autosomal dominant, fiind rezultatul unor mutații ale genei responsabile de sinteza receptorilor HDL. Scăderea turnover-ului plasmatic al LDL realizează condițiile pătrunderii LDL în peretele arterial și încorporării sale în celulele spumoase, dar și posibilitatea unor modificări ale LDL prin oxidare. LDL oxidat are potențial citotoxic pentru endoteliul vascular și posibilitatea recunoașterii de către receptorii scavenger nespecifici de la nivelul celulelor monocite subendoteliale. Astfel rezultă potențialul aterogen al particulelor LDL. Apar semnele depunerilor de colesterol sub formă de xantomatoză, xantelasmă, gerontoxon, patologie cardiovasculară precoce aterogenă, episoade recurente de poliartrită și tenosinovită



HLP tip IIb (HLP familială combinată)

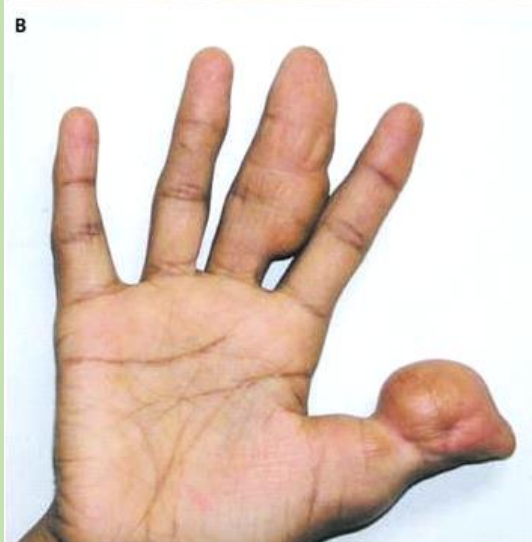
Afecțiune transmisă autosomal dominant, determinată de sinteza hepatică crescută de apo-B100. Este caracterizată fenotipic prin creșterea LDL, VLDL sau a ambelor, creșterea nivelului seric al colesterolului și a TG este în general moderat și nu se însoțește de apariția xantoamelor; riscul aterogen este crescut



Clinico-biologic, o treime au manifestările HLP tip IIa, o treime ale HLP tip IIb și o treime ale HLP tip IV.

HLP tip III primară (disbetalipoproteinemia, boala palmelor galbene, xantomatoza idiopatică hipercolesterolemică cu hipertrigliceridemie, xantoma tuberosum).

Reprezintă o afecțiune monogenică cu transmitere recesivă, determinată de moștenirea unei apo-E2 anormale, care nu mai este recunoscută de receptorii specifici hepatici. Apoproteina E mediază captarea hepatică rapidă a Ch restanți și a IDL, datorită afinității sale deosebite pentru receptorul LDL și receptorul pentru Ch restanți. La homozigoți manifestările clinice apar în perioada adultă (în special la femei la menopauză) fiind reprezentate de ateroscleroză, xantomatoză palmară, xantoame tubo-eruptive, obezitate, gerontoxon, hepatosplenomegalie, dureri abdominale.





HLP tip IV (hipertrigliceridemia endogenă familială, hiperprebetalipoproteinemia familială, hiperlipemia idiopatică). Este o afecțiune cu transmitere autosomal dominantă, generată de creșterea sintezei hepatice de lipide și lipoproteine, creșterea transformării acizi grași-trigliceride-VLDL, hiperinsulinism cu insulinorezistență. Se caracterizează prin prezența xantoamelor eruptive localizate pe fese și antebrațe, pancreatită acută, obezitate, hipertensiune arterială, ateroscleroză, diabet zaharat.

HLP tip V (hipertrigliceridemia familială, hiperlipemia familială mixtă, hiperlipemia idiopatică). Mecanismul de transmitere este insuficient elucidat. Această HLP se caracterizată printr-o eliminare deficitară, de trigliceride exogene și endogene. Clinic apar xantoame eruptive, xantelasmă, gerontoxon, obezitate, hepatosplenomegalie, dureri abdominale, patologie cardiovasculară aterogenică precoce, artropatii, neuropatie senzitivă.

Hiperlipoproteinemii primare de etiologie neprecizată

Hipercolesterolemia poligenică

Hipercolesterolemia poligenică, dislipidemia cu prevalența cea mai mare, se întâlnește la 25% din populația statelor industrializate și pare a fi cauzată atât de factori genetici cât și de factori de mediu (alimentația hipercalorică). Afecțiune caracterizată printr-un nivel crescut al colesterolului plasmatic cu alterarea ușoară a unor proteine implicate în absorbția colesterolului intestinal, sinteza acizilor biliari, sinteza de colesterol, sinteza sau catabolismul LDL la care se adaugă stimularea determinată de factori de mediu (dieta bogată în colesterol sau grăsimi saturate), absența xantomatozei, absența hipercolesterolemiei la rudele de grad I. Nu există semne clinice specifice hipercolesterolemiei poligenice, dar la aproximativ 20% din cazuri sunt prezente manifestări de cardiopatie ischemică.

Hiperapobetalipoproteinemia familială (hiperapoB)

Are o formă primară, transmisă autosomal dominant, având o bază poligenică, caracterizată prin niveluri plasmatiche crescute de *HDL* (alfalipoproteine) cu efect antiaterogen. Concentrația de apoB la aceștia este peste 125 mg%, indicând o creștere a numărului particulelor lipoproteice care transportă colesterol. Frațiunea *HDL* crescută determină o ușoară creștere a nivelului total de colesterol plasmatic. Nu prezintă, aspecte clinice particulare. Acești pacienți deși au nivele plasmatiche acceptabile de *LDL-C* și *TG*, prezintă antecedente familiale de boală coronariană. Forma secundară, se întâlnește în: alcoolism, după administrarea de estrogeni, după expunerea la pesticide clorinate.

Hiperalfalipoproteinemia se asociază cu o longevitate ușor crescută și o aparentă protecție față de infarctul miocardic; risc aterogen foarte scăzut. Se caracterizează prin: colesterolemie ușor crescută prin frațiunea *HDL*, antiaterogenă, trigliceride normale; raport colesterol/frațiune *HDL* scăzut; plasma are aspect clar; electroforeza evidențiază banda alfa intensă; ultracentrifugarea relevă prezența *HDL*; *LDL*, *VLDL* normale.

Hipobetalipoproteinemia

Este o afecțiune rară, transmisă genetic, caracterizată prin niveluri scăzute de beta-lipoproteine, determinată de o mutație la nivelul genei pentru apoB. Lipidele plasmatice sunt scăzute, colesterolul total scăzut, *LDL* scăzut, *HDL* normal sau crescut. Nu prezintă manifestări clinice, se asociază cu un risc aterogen foarte scăzut, durată lungă de viață, făcând parte, alături de hiperalfalipoproteinemie, din sindroamele de longevitate.

Abetalipoproteinemia (acancitoză, sindromul Bassen-Kornzweig)

Afecțiune congenitală rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin absența completă a beta-lipoproteinelor, datorată unei mutații a genei pentru proteină microzomală de transfer a trigliceridelor. Se caracterizează prin steatoree, acantocitoză, retinită pigmentară, ataxie și retard mental. Absorbția grăsimilor este mult scăzută, toate lipidele plasmatiche sunt reduse, nu se formează nici chilomicroni, nici *VLDL*, nu apare hiperlipemia postprandială.

Boala Tangier. Afecțiune familială rară, determinată de un deficit familial de α -lipoproteine, asociată cu scăderea importantă a *HDL*, colesterolul plasmatic este foarte scăzut, trigliceridele normale sau crescute. Clinic prezintă polineuropatie recurentă, limfadenopatie, hiperplazie amigdaliană. galben-orang, hepatosplenomegalie (acumulare de colesterol esterificat în celulele reticuloendoteliale).

Lipidozele.

Sunt afecțiuni determinate de un defect lizozomal de stocare cu depunere de lipide în celulele reticuloendoteliale ca urmare a unor efecte enzimatice și a altor proteine.

Studii recente au arătat rolul important al lizozomilor în captarea și degradarea moleculelor uzate, ca și în captarea de către celule a unor componente esențiale, din spațiul

extracelular. Deficitul de sinteză (determinat genetic) a enzimelor lizozomale implicate în aceste procese stă la baza bolilor de stocare lizozomale. Simptomatologia este determinată de leziunile produse prin stocarea lizozomală a unor materiale, dar modul exact de producere al disfuncțiilor și morții celulare nu este cunoscut.

Boala Gaucher. Afecțiune familială transmisă autosomal recesiv determinată de lipsa de activitate a glucocerebrozidazei (hidrolizează glucocerebrozidele până la glucoza și ceramide), cu acumularea unor glucocerebrozide anormale în celulele reticuloendoteliale. În funcție de deficitul enzimatic există trei forme: tipul I - forma cronică a adultului, tipul II - forma acută infantilă, tipul III - forma juvenilă,

Boala Niemann-Pick. Are trei forme: tipul A și B sunt afecțiuni familiale transmise autosomal recesiv determinate de activitatea scăzută a acid sfingomielinazei urmată de stocarea de sfingomielină în celulele reticuloendoteliale. Tipul C este produs de o eroare în migrarea celulară a colesterolului exogen cu acumulare lizozomală de colesterol neesterificat.

Boala Fabry (angiokeratoza difuză) Este o afecțiune genetică cu transmitere legată de sex, datorată deficitul de α -galactozidază A, cu acumulare de ceramid-galactozil-glucozil în țesuturi.

Boala Tay-Sachs. Afecțiune cu transmitere recesivă determinată de deficitul enzimatic de hexozaminidază urmată de acumularea de ganglioizide în creier;

Lipidoza cu sulfatide (leucodistrofia metacromatică). Caracterizată prin deficitul de cerebrozid sulfatază urmat de acumularea de lipide metacromatice în substanța albă a SNC, nervii periferici, splină, rinichi, cu paralizie progresivă și demență.

Boala Krabbe (lipidoza cu galactozilceramide, leucodistrofia cu celule globoide). Afecțiune familială datorată unui deficit de galactocerebrozid beta-galactozidază.

HIPERLIPOPROTEINEMII SECUNDARE

Hiperlipoproteinemii secundare pot fi întâlnite și asociate diverselor patologii: diabet zaharat, hipotiroidism, sindrom nefrotic, alcoolism cronic, aport de anticonceptionale orale etc

HLP tip I secundară apare în pancreatite acute sau cronice, obezitate, diabet zaharat. *Paraclinic* se observă creșterea importantă a chilomicronilor a jeun; plasma cu aspect lactescent; serul la 24 h prezintă un supernatant cremos (test chilomicronic pozitiv) și infratant clar (VLDL, normale sau crescute); colesterolemia este crescută; trigliceridemia foarte mult crescută; raportul colesterol/TG < 0,1; electroforeza și ultracentrifugarea evidențiază creșterea marcată a chilomicronilor ± creșterea VLDL. Dozarea, lipoproteinlipazei și apoproteinei C- II stabilește diagnosticul.

HLP IIa secundară se întâlnește în stări de stress, diabet zaharat, patoalimentație excedentară, obezitate, hipotiroidie, sindrom nefrotic, post transplant renal. Este rezultatul unui dezechilibru între sinteza și catabolismul LDL, cu creșterea sintezei și/sau scăderea catabolismului LDL.

Paraclinic se observă concentrația LDL crescută patologic, VLDL și HDL fiind normale; plasma este clară (trigliceride normale); colesterolemia este crescută, trigliceridele sunt normale; electroforeza evidențiază banda B-lipoproteinelor intensă; ultracentrifugarea arată creșterea nivelului LDL (> 250 mg%).

HLP tip IIb secundară apare în alcoolism, stres, diabet zaharat, alimentare excedentară, hipotiroidism, sindrom nefrotic, uremie, posttransplant renal, mononucleoză infecțioasă.

Patogenia este asemănătoare HLP tip II a secundară: LDL, VLDL cresc patologic.

Paraclinic, aspectul plasmei este variabil; electroforeza arată banda LP-beta foarte intensă, banda prebeta intensă, alfa-LP sunt normale; ultracentrifugarea evidențiază creșterea LDL, VLDL.

HLP tip III-secundare sunt rare, apar în diabetul zaharat, patoalimentație excedentară, sindrom nefrotic, obezitate, tratamente hormonale, hipotiroidism, posttransplant renal, procese imune.

Paraclinic se observă prezența beta-VLDL flotante (IDL, ILDL); serul este opalescent, testul chilomicronic fals pozitiv cu infranatan opalescent sau lactescent; colesterolemia, trigliceridemia sunt crescute; electroforeza pe hârtie evidențiază o bandă beta largă, o bandă prebeta intensă, uneori o fină bandă chilomicronică; electroforeza în gel de poliacrilamidă arată lipsa beta LDL; ultracentrifugarea evidențiază VLDL crescute, scăderea LDL cu D:1.010-1.063; creșterea LDL cu D: 1.006 - 1.019. Focalizarea izoelectrică evidențiază deficitul de apoproteină E2.

HLP IV secundare apar în pancreatite, alcoolism, stres, obezitate, patoalimentație excedentară, diabet zaharat, tratamente hormonale, sindrom nefrotic, uremie, hepatopatii, procese imune.

Paraclinic se observă trigliceridemia crescută, colesterolemia normală sau crescută : creșterea a jeun a acizilor grași liberi în sânge; plasma este opalescentă sau lactescentă. excepțional clară; electroforeza evidențiază creșterea benzii prebeta-lipoproteinelor, ultra centrifugarea arată creșterea VLDL.

HLP tip V secundară apar în pancreatite, alcoolism (rar), patoalimentație excedentară, obezitate, diabet zaharat, tratamente hormonale, uremie.*Paraclinic* se observă prezența chilomicronilor a jeun, creșterea patologică a VLDL; plasma are un supernatant cu guler cremos (test chilomicronic pozitiv), infranatanul este lactescent sau opalescent; hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie; electroforeza evidențiază chilomicroni la origine, creșterea benzii prebeta, iar ultracentrifugarea prezența chilomicronilor, creșterea VLDL. Activitatea lipoproteinlipazei este normală.

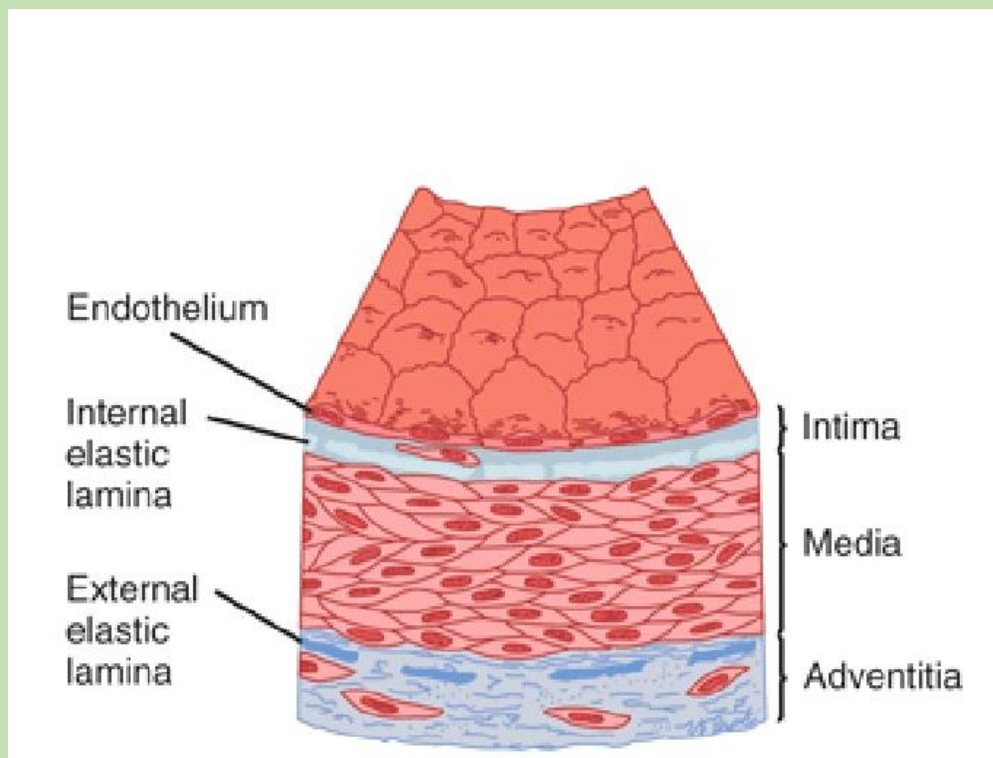
ATEROSCLEROZA

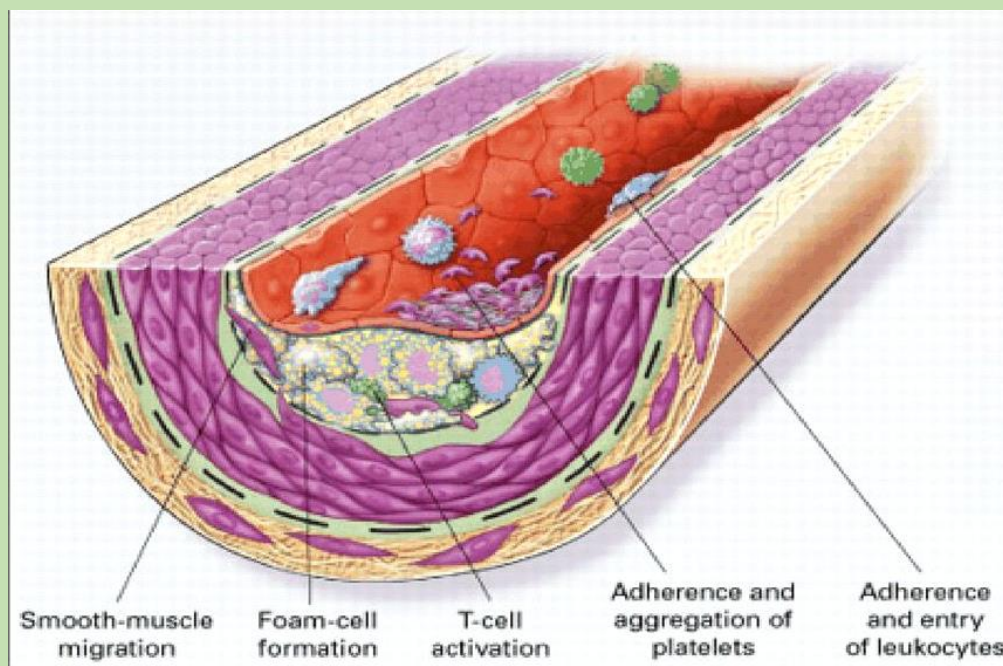
Ateroscleroza reprezintă, în momentul actual, cea mai frecventă cauză de mortalitate și morbiditate cardiovasculară în lume, în special în țările dezvoltate. Reprezintă un proces dinamic multifactorial, care afectează arterele din întreg organismul, prin formarea plăcii de aterom cu depunerea de lipide în peretele vascular, într-o măsură și secvențialitate influențată de factori genetici, factori de mediu (incluzând factorii de risc).

Leziunile aterosclerotice pot fi:

- **leziuni precoce inițiale și striuri lipidice**- debutează în jurul orificiilor și bifurcațiilor datorită disfuncției endoteliale și alterării fluxului sanguin care facilitează adezivitatea trombocitelor la endoteliul lezat
- **leziuni intermediare**- plăci fibroase
- **leziuni complicate** - influențate de procesele de coagulare, fibrinoliză, participarea plachetelor și prostaglandinelor care contribuie la progresia plăcilor de aterom. .

În cadrul acestui proces complex sunt implicate mai multe tipuri de celule din peretele vascular (celule endoteliale, musculare netede, fibroblaști) dar și din circulația sanguină (macrofage, limfocite, trombocite).





Ipoteze patogenice în procesul aterosclerotic

Ipoteza raspunsului la agresiune combină ipoteza lipidică și ipoteza disfuncției endoteliale. Sub efectul agresiunilor repetate (hipercolesterolemie, creșterea presiunii arteriale, factori hemodinamici, etc.) se produce *disfuncția endotelială* și se favorizează aderarea și agregarea trombocitelor la zona subendotelială, chemoatractanța monocitelor și limfocitelor T, migrarea acestora în intima vasculară urmată de eliberarea de factori de creștere (IL1, MCP-1) derivați din monocite și trombocite care determină migrarea celulelor musculare netede din media vasculară în intima, proliferarea lor, sinteza de țesut conjunctiv și proteoglicani, cu formarea plăcii fibroase. Celulele endoteliale musculare netede și macrofagele generează producerea de factori de creștere care determină hiperplazia celulelor musculare netede și producerea matricei extracelulare. Striurile lipidice rezultă prin acumularea locală de lipoproteine în condițiile hipercolesterolemiei, creșterii permeabilității endotelului vascular și apariției unor fisuri microscopice între celulele endoteliale. Lipoproteinele acumulate se atașează de molecule de proteoglicani din matricea extracelulară fiind modificate chimic prin procese de oxidare și glicozilare nonenzimatică (la diabetici cu hiperglicemie cronică). Modificările oxidative afectează atât componenta lipidică cât și apoproteinele. Lipoproteinele modificate determină eliberarea de citokine (IL1, TNF- α) care induc sau intensifică exprimarea moleculelor de adeziune VCAM-1 (molecule de adeziune de celulele vasculare) și ICAM-1 (molecule de adeziune intercelulare). Prin intermediul acestor molecule de adeziune sau a receptorilor pentru leucocite aflate pe suprafața celulelor endoteliale (P-selectina) și sub acțiunea citokinelor chemotactice pentru monocite (proteina 1 chemotactică pentru monocite MCP-1) are loc aderarea leucocitelor (monocite, limfocite T), urmată de traversarea stratului endotelial și de migrarea la acesta în intima arterială. LDL oxidate sunt citotoxice pentru celulele endoteliale și induc migrarea directă a leucocitelor în

peretele arterial. Odată pătrunse în intima arterială, monocitele se transformă în macrofage care se încarcă cu lipide (în special LDL-oxidate) prin intermediul receptorilor pentru LDL, VLDL și a receptorilor macrofagici responsabili de eliminarea reziduurilor, devenind celule spumoase. Celulele endoteliale regenerate după leziune sunt alterate și cresc preluarea LDL din plasmă. Depășirea mecanismelor protectoare (unele macrofage încărcate lipidic părăsesc peretele arterial și participă la epurarea lipoproteinelor de la nivelul arterelor și transportul invers al colesterolului, exercitat de HDL) favorizează, în condițiile unui aport de colesterol mai crescut decât eliminarea lui, progresiunea striurilor lipidice spre placa de aterom. Pe măsură ce leziunea la nivelul intimei se extinde, unele celule spumoase sunt distruse prin apoptoză, cu formarea la nivelul leziunii a unui centru necrotic bogat în lipide. Macrofagele activate eliberează citokine (IL1, TNF alfa) și factori de creștere (PDGF -factor de creștere derivat din plachete, FGF-2-factor de creștere fibroblastic, TGF beta-factor de creștere transformant beta) și stimulează proliferarea celulelor musculare netede, producerea de collagen interstițial, de matrice extracelulară, ce se acumulează la nivelul leziunii. Leucocitele fagocitare activate produc specii reactive de oxigen care modulează creșterea celulelor musculare netede, activează expresia genelor inflamației prin intermediul NF-kB (factorul nuclear kB al sistemului de control transcripțional) și pot exprima NO sintetaza inductibilă care determină creșterea importantă de radicali ai NO cu potențial citotoxic. Acumularea de celule musculare netede și elaborarea matricei extracelulare determină constituirea leziunilor fibrolipidice, cu apariția unui strat fibros care separă leziunea de lumen. Placa fibroasă este fermă, reliefată, proemină în lumen, este alcătuită dintr-un nucleu central de lipide extracelulare (cristale de colesterol) și resturi celulare necrotice acoperit de un strat fibromuscular (celule musculare netede, macrofage, collagen). Lipidele sunt reprezentate în special de colesterol esterificat. Placa este mai groasă decât intima normală, formarea stratului fibros, fiind mediată de PDGF, TGFβ, IL1, TNFα, osteopontină și este favorizată de degradarea scăzută a țesutului conjunctiv. La nivelul striurilor lipidice avansate pot exista fisuri microscopice endoteliale, cu apariția unor porțiuni de denudare endotelială limitată expunând matricea intens trombogenă a membranei bazale subiacente. Se produce în această zonă aderarea și agregarea plachetară (stimulată de integrina, P -selectina, fibrină, TxA₂. factor tisular), formarea de microtrombi și eliberarea produșilor de secreție din plachetele activate (factori de creștere - PDGF, TGFβ, serotonina) care alterează funcția celulelor musculare netede și inițiază răspunsul fibrotic. Majoritatea microtrombilor sunt supuși unui proces de fibrinoliză locală, urmată de resorbție și reparare endotelială. La nivelul leziunilor aterosclerotice avansate se dezvoltă o rețea microvasculară care favorizează apariția complicațiilor la nivelul leziunii, prin oferirea unei suprafețe de contact crescute pentru leucocitele care traversează bidirecțional leziunea; aceste vase sunt friabile, se pot rupe ușor și declanșa hemoragii focale în interiorul plăcii, cu apariția trombozei și a trombinei cu

efecte stimulante asupra coagulării, proliferării celulelor musculare netede, eliberării de citokine și factori de creștere. Plăcile aterosclerotice avansate conțin calciu, și proteine fixatoare de calciu (osteocalcina, osteopontina).

Leziunea complicată este o placă fibroasă calcificată, având diverse grade de necroză și ulcerare. Ruperea stratului fibros sau ulcerarea plăcii fibroase induce rapid tromboza, responsabilă de simptomatologia clinică. Se produce în porțiunile subțiate ale stratului fibros și în zonele periferice cu aflus, activare și apoptoză macrofagică intensă, fiind determinată de influxul și activarea continuă a macrofagelor eliberatoare de metaloproteinaze (colagenaze, elastaze, stromelizina) și alte enzime proteolitice. Enzimele determină degradarea matricei și hemoragie în vasele din placă formate prin neoangiogeneză, cu apariția trombusului și obstrucție arterială, care uneori poate fi completă.

Lipidele aterogene, în special LDL sunt principala cauză a disfuncției endoteliale. În mod normal epurarea acestora se realizează prin fixare pe receptori specifici, prin anticorpi anti-colesterol și prin fixare pe receptorii peroxisomici (PPAR). LDL patogene (LDL-oxidate, LDL glicolizate, LDL intermediare, LDL hipoclorinate sub acțiunea mieloperoxidazei din neutrofile, LDL asociate cu proteoglicani) acționează prin: efect citotoxic direct asupra celulelor endoteliale; chemotactism pozitiv pentru monocite, trombocite; acumularea de monocite / macrofage cu eliberarea de citokine, chemokine, factori de creștere (PDGF, FGF2, TGFβ), enzime, activarea fagocitozei și apariția celulelor spumoase; formarea complexelor imune circulante și in situ (LDL ox/anti-LDL ox), cu activarea complementului; sinteza de citokine (IL1, IL6, IL8, IL10, IL12) și chemokine (MAC-1, MCP1, CD11b/CD18); exprimarea moleculelor de adeziune; generarea neoantigenelor proteice; inițierea apoptozei în leziunile precoce prin stres oxidativ. VLDL sunt implicate în activarea NF-κB în celulele endoteliale, cu exprimarea marcată a moleculelor de adeziune (ICAM1, VCAM1) și producerea TNFα.

Ipoteza monoclonală susține că leziunile proliferative ale intimei sunt rezultatul proliferării clonale a celulelor musculare netede.

Îmbătrânirea clonală focală - celulele musculare netede intimale care proliferază pentru a forma un aterom sunt în mod normal controlate printr-un proces de feedback de către inhibitorii produși de celulele musculare netede din media adiacentă, sistem care tinde să scadă cu vârsta pe măsura ce aceste celule reglatoare mor sau nu sunt înlocuite corespunzător.

Teoria lizozomală sugerează că procesul de ateroscleroză este rezultatul funcției alterate a lizozomilor. Depozitarea crescută de esteri de colesterol în celulele musculare netede arteriale pare a fi parțial legată de deficitul relativ al activității hidrolazelor lizozomale ale esterilor de colesterol, inducând apariția aterosclerozei precoce.

Bibliografie:

1. Găman, A, Fiziopatologia metabolismului lipidic, în Fiziopatologie specială, Ed. Sitech, 2008, 185-199.
2. Ginsberg. HN Goldherg JJ, Afecțiuni ale metabolismului lipoproteic, Harrison- Principiile Medicinii interne, Ed internațională Ed-Teora București, 2004,2353-2364.
3. Găman A, Metabolismul lipic, Ed Sitech, Craiova, 2013, Fiziopatologie normală și patologică, 106-115,250-255
4. Cristescu A, Fiziopatologia sistemelor, Ed Fleming, Timișoara 2003, 251-265,1-5
5. Muntean D. Îndreptar practic de fiziopatologie, Editura „Victor Babeș” Timișoara, 2016, 265 – 271,
6. Vrabete M., Taisescu C, Brujan I., Lucrări practice, Editura Medicală Universitară Craiova, 2007, 39-52
7. Moța M, Diabet zaharat. Nutriție. Boli Metabolice, ed. Didactică și Pedagogică București, 160-183
8. Neamțu M:C, Fiziopatologie, Fiziopatologia metabolismului lipidic, Editura Medicală Universitară Craiova, 2018, 209-228
9. Neamțu M:C, Fiziopatologie- Lucrări practice- Metabolismul lipidic, Editura Medicală Universitară Craiova, 2012, 75-92
10. Mincu Iși Hâncu N., Lididologie clinică, Ed. Medicală, 1983
11. Goldstein JL et al Familial hypercholesterolemia, The Metabolic and Molecular Basis, of Inherited Disease, 7th ed, CR Seriver et al eds, McGraw Hill, New York, 1995,19,81.
12. Peter Libby, Bolile vasculare,Harrison- Principiile Medicinii interne, Ed internațională Ed-Teora București, 2004,1484 – 1492
13. Robbins Cotran 7Th Edition Elsevier, 328-338.