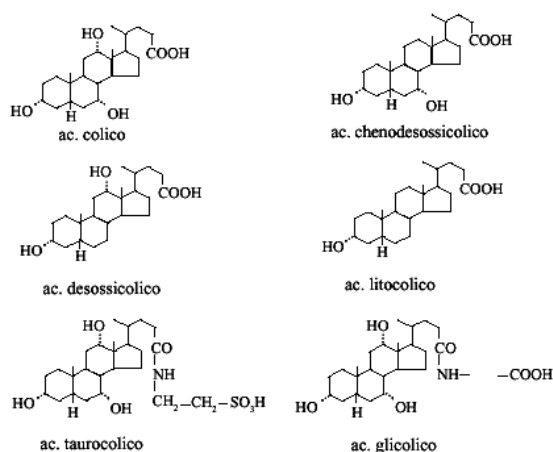


## Acidi biliari

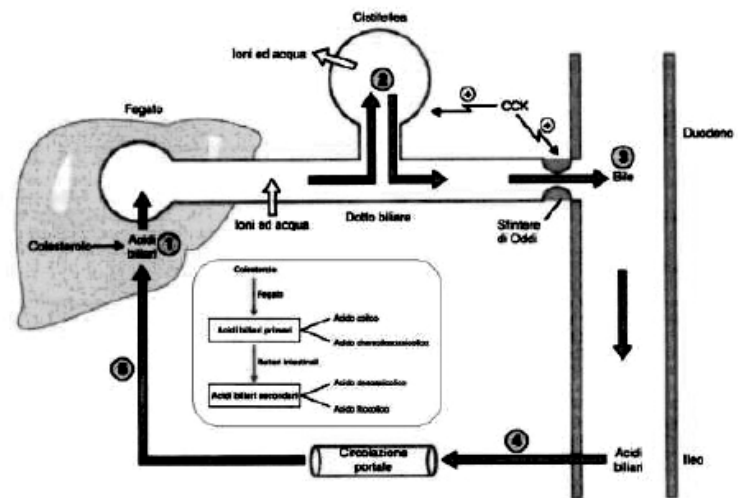
<b>Sigla corrente:</b>	Acidi biliari
<b>Sinonimi:</b>	Acidi biliari coniugati totali
<b>Analoghi:</b>	acido chenodesossicolico (CDCA, acido biliare primario) acido colico (CA, acido biliare primario) acido deossicolico (DCA, acido biliare secondario) acido litocolico (LCA, acido biliare secondario) acido taurocolico (TCA, acido biliare coniugato) acido glicocolico (GCA, acido biliare coniugato) acido glicochenodesossicolico (GCDCA, acido biliare coniugato) acido taurochenodesossicolico (TCDCA, acido biliare coniugato)

**Struttura e caratteristiche molecolari:** Sono steroidi polari a 24 atomi di carbonio caratterizzati da un OH in posizione 3 $\alpha$  e da una catena alifatica di atomi di carbonio in posizione D17. Si formano nel fegato a partire dal colesterolo ( $\beta$  colanico) attraverso un processo multi enzimatico in cui una molecola di colesterolo insolubile, non carica e costituente la membrana viene trasformata in una molecola allo stato ionizzato, anfipatica ed in grado di attraversare la membrana cellulare. Questo processo costituisce una importante via di eliminazione del colesterolo dall'organismo. I principali acidi biliari prodotti dal fegato sono l'acido chenodesossicolico (CDCA) e l'acido colico. Il CDCA può essere considerata la molecola di partenza per la sintesi di tutti gli acidi biliari; presenta due gruppi ossidrilici (-OH) in configurazione  $\alpha$  in posizione C3 (già presente nella molecola di base del colesterolo) e C7 (aggiunto nella via biosintetica). (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,5 $\beta$  colanico). Tramite una ulteriore idrossilazione in posizione C12 viene sintetizzato l'acido colico (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$  triidrossi-5 $\beta$  colanico). CDCA e acido colico sono definiti acidi biliari "primari" in quanto sintetizzati negli epatociti. Gli acidi biliari "secondari" si formano nel colon in seguito a bio-trasformazione batterica degli acidi biliari primari ad opera dell'enzima deidratasi batterica che agendo sull'acido colico determina la formazione di un acido biliare di-idrossilato, l'acido deossicolico (DCA, 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$  diidrossi-5 $\beta$  colanico) e agendo sul CDCA sintetizza un acido biliare mono-idrossilato, l'acido litocolico (3 $\alpha$  idrossi-5 $\beta$  colanico). La struttura dei principali acidi biliari è riportata nella figura 1.



**Figura 1**  
Struttura dei principali acidi biliari

**Biosintesi:** La distribuzione degli acidi biliari primari e secondari nell'organismo è sostanzialmente limitata al fegato, alle vie biliari, all'intestino ed al sistema circolatorio. Il circolo entero-epatico che avviene secondo lo schema della figura 2 ed è reso possibile dalla esistenza negli epatociti e negli enterociti di meccanismi di assorbimento e trasporto sia attivi che passivi. E' una enti-



**Figura 2**  
Circolazione entero-epatica degli acidi biliari

ta dinamica (pool totale di 4-6 grammi che ricircola 5-9 volte al giorno) finalizzata al mantenendo dell'omeostasi degli acidi biliari a livelli fisiologici (la piccola quota eliminata per via fecale (0,4 – 1,2 mmoli/gg) è rimpiazzata da una equivalente sintesi epatocitaria.

Gli acidi biliari primariamente sintetizzati o riportati agli epatociti vengono coniugati con gli aminoacidi glicina e taurina ed accumulati nella bile sotto forma di sali idrosolubili di sodio del composto peptidico coniugato con gli aminoacidi stessi. Questi composti coniugati sono sostanze tensioattive, potenti detergenti che promuovono il riassorbimento nel tratto intestinale dei grassi e delle sostanze idrofobe; la loro idrolisi porta alla formazione di acidi biliari liberi. IL DCA costituisce circa il 20% degli acidi biliari escreti con la bile, la restante quota è rappresentata da CA e CDCA in proporzioni quasi uguali. LCA può dare origine a doppi coniugati (oltre che con glicina e taurina anche con solfato) che pur escreti con la bile non sono efficacemente assorbiti a livello intestinale ma rapidamente eliminati con le feci (processo essenziale vista la elevata tossicità di LCA e dei suoi doppi coniugati). Globalmente il 90 degli acidi biliari escreti è rappresentato da coniugati di CA e CDCA. Meno dell'1% del pool degli acidi biliari si ritrova nel circolo sistemico.

**Funzione e significato biologico:**

Gli acidi biliari, sintetizzati a livello epatico, agiscono da detergenti nell'intestino emulsionando i grassi della dieta per renderli accessibili all'azione digestiva delle lipasi. La loro funzione è quindi essenzialmente detergente. Per svolgerla in modo ottimale, vengono in un primo tempo legati a due amminoacidi (taurina e glicina) per dare quattro (tutte le possibili combinazioni) acidi biliari coniugati (sali biliari), che così presentano una parte ancora più idrofila. In questa forma vengono conservati nella colecisti e, quando vengono richiesti dalla digestione, riversati nel duodeno, dove svolgono la loro azione. Il "pool" degli acidi biliari di ritorno tramite il circolo entero-epatico viene letto dagli enzimi del fegato che così subiscono una regolazione di tipo "feedback" (negativo, in quanto tende a deprimere una sintesi che altrimenti sarebbe molto consistente). Questa regolazione agisce non solo quantitativamente sulla sintesi globale del colesterolo, ma anche qualitativamente sul rapporto fra i due acidi biliari primari. Gli acidi biliari e i rispettivi sali, coniugati con glicina e taurina (acido glicocolico e taurocolico) sono i principali costituenti della bile: sintetizzata dagli epatociti come soluzione iso-osmotica di acidi biliari, elettroliti, bilirubina, colesterolo e fosfolipidi accumulata nella cistifellea e, infine, escretata nel lume del duodeno. Il flusso di bile è prodotto dal trasporto attivo dei sali biliari e degli elettroliti e dal movimento passivo obbligato dell'acqua. Circa il 50% della bile secreta a

digiuno passa nella colecisti attraverso il dotto cistico, il resto defluisce nel dotto biliare comune o distale. Sino al 90% dell'acqua contenuta nella bile colecistica viene assorbita tramite la mucosa della colecisti stessa; la bile che permane nella colecisti è quindi una soluzione concentrata di acidi biliari e sodio. Quando il cibo entra nel duodeno inizia una delicata sequenza ormonale e nervosa: la colecistochinina e altri peptidi ormonali vengono secreti dalla mucosa duodenale stimolando la contrazione della colecisti e il rilascio dello sfintere biliare. La bile defluisce nel duodeno, si mescola con il cibo e svolge le sue funzioni: 1) i sali biliari solubilizzano il colesterolo della dieta, i grassi e le vitamine liposolubili 2) i sali biliari inducono secrezione di acqua da parte del colon 3) la bilirubina viene secreta nella bile sotto forma di prodotti di degradazione dell'eme derivanti dai GR distrutti 4) farmaci, composti ionici e prodotti endogeni sono secreti nella bile per essere eliminati dall'organismo.

### Utilizzo clinico:

Nel siero dei soggetti sani, la concentrazione degli acidi biliari è mantenuta bassa, anche dopo un pasto, dalla captazione epatica; al contrario, ed in questo caso specialmente dopo un pasto, livelli elevati di acidi biliari sono riscontrati in varie malattie epatiche ciò a causa della incapacità del fegato malato di estrarre efficientemente gli acidi biliari dal sangue portale. Abbiamo quindi riscontri di livelli elevati di acidi biliari in patologie quali la malattia litiasica, la cirrosi epatica, la sindrome da malassorbimento degli acidi biliari, le malattie strutturali del fegato, le epatiti, le colestasi, la trombosi portale, la sindrome di Budd-Chiari, la colangite, la malattia di Wilson, le emocromatosi. Non si riscontrano invece analoghi aumenti nella malattia di Gilbert, nelle sindromi di Crigler-Najar e di Dubin-Johnson come pure in presenza di malassorbimento intestinale, di resezione ileale o by-pass, di malattie epatiche metaboliche coinvolgenti anioni organici. I sali biliari sfuggiti alla captazione epatica determinano le concentrazioni presenti nel sangue; per questo un danno epatocellulare riduce precocemente la captazione epatica degli acidi biliari (in particolare dal sangue proveniente dall'intestino). Alti livelli ematici di acidi biliari, ed in particolare di quelli secondari, si registrano quindi in presenza di epatite A, epatite B, mononucleosi infettiva, cirrosi epatica, tumori del fegato ed epatopatie da farmaci o da alcool. Nella litiasi biliare si ha una secrezione di bile contenente un eccesso di colesterolo rispetto ad acidi biliari e fosfolipidi con conseguente cristallizzazione di colesterolo e formazione di calcoli, difetto di contrazione della colecisti e stasi biliare. Nella colestasi extraepatica si ha una invece riduzione del flusso biliare nell'intestino da varie cause ostruttive delle vie biliari con accumulo dei costituenti della bile nel fegato e nell'albero biliare. I livelli di acidi biliari nel sangue, ed in particolare di quelli primari, aumentano tipicamente nella colestasi, come quando - ad esempio - un calcolo impedisce il deflusso della bile nell'intestino. La stessa condizione si ha in alcune donne durante la gravidanza, a causa delle caratteristiche modificazioni ormonali che la accompagnano. E' stato suggerito che la valutazione del livello di acidi biliari costituisca l'indicatore più sensibile e specifico di malattia epatica anche in presenza di normalità di altri test chimici ed enzimatici (utile quindi la loro esecuzione per monitorare il recupero o per predire il riacutizzarsi di stati morbosi quali l'epatite) o per controllare la tossicità da farmaci. Esempio eclatante il controllo dell'efficacia della terapia con acido ursodesossicolico (Deursil®) nelle colestasi intraepatiche in gravidanza il cui sospetto diagnostico viene posto quando le pazienti presentano combinazione di prurito cutaneo diffuso ed alterazioni nei test di funzionalità epatica. E' considerata un fattore di rischio per prematurità, malattie respiratorie, passaggio in circolo di meconio sino alla morte fetale in utero che si verifica in maniera predominante dopo la 37 settimana di gestazione suggerendo l'induzione del termine di gravidanza intorno a questa epoca gestazionale.

## DETERMINAZIONE

### Matrice biologica:

siero, plasma raccolto in EDTA, plasma raccolto in eparina.

**Variabilità pre-analitica del soggetto:** valutare la eventuale recente assunzione di farmaci con potenziale effetto

interferente sulla metodologia di dosaggio (per alcune metodiche enzimatiche viene dichiarata dal produttore la interferenza della metodica con l'assunzione di acido ursodesossicolico (Deursil®).

<b>del campione:</b>	specificare se il campione è stato raccolto a digiuno o dopo due ore dall'assunzione di un pasto (in tal caso è opportuno utilizzare un pasto standard).
<b>Stabilità-conservabilità:</b>	a 2-8° sino a 48 ore; per conservazioni più lunghe è opportuno congelare il campione sino alla sua determinazione. Opportuno proteggere il campione dalla luce diretta.
<b>Metodo di riferimento:</b>	determinazione della attività della 3 $\alpha$ idrossisteroide deidrogenasi.
<b>Unità di misura</b>	
<b>Corrente</b>	$\mu$ mol/L.
<b>SI</b>	SI: $\mu$ mol/ L.
<b>Metodologie impiegabili:</b>	immunochimiche, enzimatiche, HPLC-MS/MS.
<b>Refertazione:</b>	
<b>Valori di riferimento:</b>	Considerati normali livelli di acidi biliari coniugati totali <6 $\mu$ mol/L o <10 $\mu$ mol/L (in funzione della metodologia utilizzata).

#### DISPONIBILITA' DI MERCATO

Produttore	Distributore	Prodotto	Tecnica	Strumentazioni richieste
MP Biomedicals ICN Biomedicals www.icndiagnostics.com	Pantec Torino www.pantec.it	Coniugated bile acids	radioimmunologica	$\gamma$ counter
Dyazime Laboratories www.diazyme.com	Biomedis Porto San Giorgio (AP) www.biomedis.it	Total Bile Acid Assay kit	enzimatica colorimetrico	analizzatori aperti di chimica clinica (lettura spettrofotometrica)
Sentinel Diagnostics www.sentinel.it	Sentinel Diagnostics www.sentinel.it	Bile Acids TBA	enzimatica colorimetrica	analizzatori aperti di chimica clinica (lettura spettrofotometrica)
Produttori diversi	Distributori diversi	In genere metodiche "home made"	HPLC-MS/MS	Spettrometro di massa con accoppiata HPLC e idonei rivelatori

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Russell DW.** Setchell KDR Bile acids biosynthesis. *Biochemistry* 1992;31:4737
- Hofmann AF, Roda A.** Physicochemical properties of bile acid and their relationship to biological properties: an overview of the problem. *J Lipid Res* 1984;25:1477
- Hofman AF.** Enterohepatic circulation of bile acids. In: *Handbook of Physiology, Section of gastrointestinal System* Schultz SG e Forte G (eds), The American Physiological Society, 1988
- Sherlock S, Walshe V.** Blood Cholates in Normal Subjects and in Liver Disease *Clin Sci* 1948;6:223-34
- Barnes S, Gallo GA, Trash DB, Morris JS.** Diagnostica Value of Serum Bile Acid Estimations in Liver Disease. *J Clin Pathol* 1975;28:506-9
- Haslewood GAD.** The biological utility of bile salts. North Holland Publishing CO. Amstredam, 1978
- Kaplowitz N, Kok E, Javitt NB.** Postprandial Serum Bile Acid for the Detection of Hepatobiliary Disease. *J Amer Med Assoc* 1973;225:292-3
- Festi D, Montagnani M, et al.** Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:155-77
- Daddabbo R.** Effetto del taurodesossicolato sul colon umano stimolato. Università degli studi di Bari AA 2008-200
- Favre N, Bourdel N, Sapin V et al.** Importance of bile acid for intra-hepatic cholestasis of pregnancy *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:293-5

## Scheda tecnica

---

11. **Paumgartner G, Bauers U.** Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanism of action and therapeutic use revisited *Hepatology* 2002;36:525-31
12. **Pathak B, Seibani L, Lee RH.** Cholestasis of pregnancy *Obstet Gynecol Clin Nort Am* 2010;37:269-82
13. **Petterson L, Eriksson CG.** Reversed-phase high-performance liquid chromatographic determination of 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholestan-3-one in human serum. *J Chromatogr B* 1994;657:31
14. **Giordano G, Gucciardi A, di Gangi IM et al.** Approccio metabolomico alla diagnostica clinica delle colestasi. In: *La Spettrometria di massa nel laboratorio clinico*. Giorgi L. (ed) *LigandAssay* 2012;17:25-32.