

Il colesterolo conoscerlo per migliorare la prevenzione

Molti degli strumenti per la misurazione dei valori ematochimici non si limitano a quantificare il colesterolo totale, ma frazionano anche le singole lipoproteine a varia densità come le LDL, VLDL e le HDL. Per presentare, consigliare e valutare correttamente i risultati è necessario conoscere ogni caratteristica delle lipoproteine e i fattori che influiscono sulla variabilità delle misurazioni

■ di Federico Culzoni



Tutte le farmacie che corredano il reparto Point of Care di uno strumento per il calcolo di valori ematochimici su sangue, non possono che includere la quantificazione di uno dei parametri più conosciuti: il colesterolo. Il Point of Care della farmacia non è solo un laboratorio di autoanalisi immediato, ma un punto educazionale, dove il paziente trova spiegazioni da professionisti formati che altrimenti farebbe fatica a trovare in altro luogo. È necessario quindi fornire al paziente risposte in grado di catturare la sua passione verso il nuovo ruolo del professionista. Dall'angolo dedicato alle analisi della farmacia, ci spostiamo con la fantasia in un giardino di un'abbazia austriaca dove nel 1857, un monaco di nome Gregor Mendel studia e documenta un meccanismo particellato dell'ereditarietà. Se una varietà di fiori possiede colore viola e un'altra produce il colore bianco anche tramite incroci, e tra l'altro in modo del tutto strano, ci

doveva essere un motivo. Il gene per un particolare carattere ereditario, come il colore del fiore di una pianta, è localizzato in un determinato locus (posizione) di un particolare cromosoma. Ogni pianta avrà il gene per il colore del fiore in due diverse forme: gli alleli, che sono quindi varianti di uno stesso gene, che vengono ereditati da ciascuno dei genitori.

Se i due alleli non sono identici (eterozigoti), uno di questi risulterà dominante e si esprimerà pienamente nel fenotipo dell'organismo. L'altro, il recessivo non eserciterà alcun effetto evidente.

Il ruolo dell'ereditarietà nell'ipercolesterolemia

Tutto ciò vale per ogni carattere dell'individuo, positivo o no, comprese le patologie. L'ipercolesterolemia familiare è probabilmente la malattia mendeliana più frequente tra la popolazione. Si tratta di una malattia dovuta a una mutazione che codifica per il recettore per la li-

poproteina a bassa densità, comunemente chiamata LDL, coinvolta nel trasporto e nel metabolismo del colesterolo. Conseguenza delle anomalie strutturali del recettore è l'aumento dei livelli di colesterolo.

Gli eterozigoti con un gene mutato, che predispongono all'ipercolesterolemia, sono circa 1 su 500. Essi già alla nascita posseggono livelli di colesterolo da 2 a 3 volte più alti dei valori normali. Gli omozigoti, con entrambi i geni mutati, sono colpiti in modo molto più grave e possono sviluppare xantomi cutanei, aterosclerosi vascolare centrale e periferica già in età precoce.

Il 7% circa del colesterolo corporeo circola nel plasma soprattutto sottoforma di LDL. Com'è logico aspettarsi il livello di colesterolo non può essere dipendente solo dai recettori coinvolti nel suo smaltimento, ma è influenzato dalla sintesi endogena e dalla sua introduzione attraverso la dieta. L'organo che più è coinvolto in questi processi di regolazione è il fegato.

Il metabolismo delle lipoproteine

La prima fase del complesso schema di eventi correlato a metabolismo e catabolismo del colesterolo inizia con la secrezione nel torrente circolatorio di lipoproteine a bassissima densità: le VLDL.

Le VLDL contengono principalmente trigliceridi e in misura minore esteri del colesterolo. Quando le VLDL raggiungono i tessuti muscolari o adiposi, subiscono l'effetto delle lipasi lipoproteiche originando lipoproteine a densità intermedia: le IDL. Le IDL avranno minore quantità in trigliceridi, una maggiore quantità di colesterolo e due apoproteine (B100 e ApoE) delle tre originarie presenti nella particella VLDL (comprendente anche ApoC). Circa la metà delle IDL originate viene captato da appositi recettori epatici che legano sia la ApoE sia la B100. Sebbene questo recettore capti le IDL, esso è comunemente chiamato recettore per le LDL.

Le particelle captate dal fegato sono di nuovo

convertite in VLDL. Le particelle IDL non catturate dal fegato sono sottoposte a ulteriore rimaneggiamento metabolico che vede la rimozione dei trigliceridi rimanenti generando LDL ricche di colesterolo. Mentre LDL e VLDL racchiudono un significato di trasporto di colesterolo verso la periferia, le HDL rimuovono il colesterolo in eccesso dai tessuti portandolo di nuovo verso il fegato. A questo punto è chiaro il legame con Mendel: l'ipercolesterolemia familiare deriva da mutazioni nel gene codificante per il recettore epatico per le LDL presente sul cromosoma 19. Gli eterozigoti avranno il 50% del normale settaggio recettoriale per le LDL e i livelli di colesterolo in circolo saranno sempre sopra la quota normale. Gli omozigoti non hanno praticamente alcun recettore funzionante e di conseguenza avranno quote di LDL circolanti più alte. Ma c'è qualcosa di più. Molti studi biochimici confermano che l'assenza o la riduzione della quota recettoriale per le LDL determina un aumento della sintesi organica del colesterolo. Questo si spiega osservando ciò che avviene nei macrofagi; una classe cellulare particolarmente legata allo smaltimento delle sostanze in eccesso. Il meccanismo di feedback normale dovrebbe funzionare inducendo una soppressione della sintesi intracellulare di colesterolo, man mano che ne viene rilevata una presenza sufficiente, proprio grazie ai recettori per le LDL. L'assenza dei recettori, nei portatori della patologia, non porta a termine questo messaggio intracellulare e la produzione di colesterolo aumenta sotto l'azione dell'enzima HMG CoA reduttasi, che tutti conosciamo come bersaglio per le statine. Ma il meccanismo avviene anche in modo opposto. Inibendo tramite le statine l'attività di sintesi del colesterolo sull'HMG CoA reduttasi si ottiene un aumento del numero di recettori per le LDL espresse sulle cellule, ovviamente almeno negli eterozigoti.

Inquadrare il paziente ipercolesterolemico

Ora è giusto chiedersi: perché ci sono pazienti con un valore di colesterolo solo leggermente superiore alla norma, pur essendo eterozigoti con il 50% dei recettori in meno?

La risposta si trova grazie alla biologia molecolare. Il gene per il recettore LDL è estremamente grande con 18 esoni e 5 domini che si estendono per circa 45 kb. Di conseguenza si identificano più di 900 possibili mutazioni che interessano il gene. Per semplificazione si è deciso di suddividere in 5 gruppi, comunemente denominate classi patologiche. Le mutazioni di classe 1° sono nettamente rare e provocherebbero l'assenza completa per il recettore LDL. Le mutazioni di classe 2° sono al contrario piuttosto comuni; queste determinano la codifica per proteine recettoriali che rimangono "incastrate" nel reticolo endoplasmatico cellulare e non riescono, tramite l'apparato del Golgi, a raggiungere la membrana. Le mutazioni di classe 3° e 4° riguardano il dominio e la struttura del recettore che lega le LDL, quindi le proteine recettoriali sono correttamente assemblate, raggiungono la superficie cellulare, ma non riescono a legare perfettamente le LDL e a internalizzarle. Le mutazioni di tipo 5° sono simili al 3° e 4° tipo, ma con la particolarità di non riuscire a dissociare la particella LDL, una volta legata al recettore.

Compresi tutti questi meccanismi, risulta chiaro come inquadrare correttamente il paziente con colesterolemia sopra la normalità in misurazioni saltuarie. Quest'ultimo potrebbe appartenere a una classe di mutazione o a un'altra, proprio in base ai livelli complessivi di LDL circolanti. A ogni modo risulta molto più importante, per il corretto inquadramento del paziente, la quantificazione frazionata del colesterolo in LDL, totale e HDL, piuttosto che il solo colesterolo totale. L'OMS consiglia agli operatori sanitari di utilizzare il solo colesterolo totale come operazione di screening e, nel caso quest'ultimo superi il 200 mg/dl, di consigliare la quantificazione frazionata delle singole lipoproteine: questo è anche il comportamento corretto che dovrebbe avere il farmacista che opera nel settore di autodiagnostica.

È sempre opportuno ricordare che la corretta quantificazione dei lipidi deve essere fatta sul paziente a digiuno da almeno 8 ore e dopo almeno 48 ore di dieta "corretta" e priva di "esagerazioni". È sempre importante conoscere i possibili tranelli insiti nell'interpretazione delle misure

Di fronte a valori sanguigni della concentrazione di colesteroli poco superiori alla soglia di normalità, risulterà inutile allarmare il paziente. In presenza di valori che si discostano in modo ragionevole o significativo dalla norma, è opportuno investigare sulle abitudini del paziente, sui farmaci assunti e sulla sua dieta, eventualmente suggerendo una nuova quantificazione a distanza di qualche giorno

di colesterolo e stimare le possibili cause, senza mai dubitare troppo (come erroneamente si tende a fare) della propria strumentazione, vista la ormai validata certificazione che gli strumenti per farmacie devono possedere. Innanzitutto l'interpretazione di un'elevata concentrazione di colesterolo in presenza di un'alta concentrazione di trigliceridi (> 450) può essere difficile. Questo livello così alto di trigliceridi è raggiungibile sia patologicamente quanto dopo un abbondante pasto. In queste circostanze è buona norma chiedere al paziente di attendere qualche giorno e ritornare per un nuovo prelievo.

La precisione, in medicina di laboratorio, è la variabilità tra misure ripetute sullo stesso campione con lo stesso metodo. Quest'ultima è riportata come CV, cioè un coefficiente di variazione calcolato come deviazione standard dalla media per 100. In tutte le strumentazioni da laboratorio, sia nei laboratori centrali sia con gli strumenti per autodiagnostica, è attualmente raggiungibile, un CV di $\pm 5\%$, che evidenzia quindi come il colesterolo sia un parametro su cui risulta difficile essere precisi.

È buona norma, quindi, sottolineare sempre al paziente la variabilità intrinseca alla misura del colesterolo in tutti i tipi di laboratorio, ricordando che si tratta di una fusione tra variabilità bio-

logica e chimico analitica. Il paziente andrebbe quindi educato sul fatto di non pretendere eccessiva precisione sul dato del colesterolo, in quanto seriamente difficile da raggiungere, ma basarsi su numeri "strettamente indicativi" più che assoluti. Quindi, anche se le misure vengono effettuate con un'accuratezza assoluta, è comunque facile riscontrare variazioni in campioni replicati dello stesso paziente.

Diversi fattori contribuiscono a questa variabilità, che è sempre presente nonostante il digiuno da diverse ore. Prima di tutto la postura; i campioni di sangue prelevati a pazienti in posizione eretta hanno una concentrazione più alta di colesterolo rispetto a quelli prelevati in posizione supina o seduta. Quindi i campioni andrebbero prelevati con il paziente sempre nella stessa posizione. Importanti sono le variazioni circadiane, il colesterolo totale è più basso al mattino e più alto alla sera. Una serie di condizioni patologiche e di trattamenti farmacologici possono influire sulla concentrazione di colesterolo calcolata sul campione.

L'interpretazione dei risultati dovrebbe sempre tenere in considerazione tutte queste influenze in modo razionale. Ciò significa che in presenza di valori di poco superiori alla soglia di normalità, risulterà inutile allarmare il paziente. In presenza di valori che si discostano in modo ragionevole o significativo dalla normalità, è opportuno investigare sulle abitudini del paziente, sui farmaci assunti e sulla sua dieta, eventualmente suggerendo una nuova quantificazione a distanza di qualche giorno. Se anche la successiva misurazione dei livelli basali e in modo standardizzato risulterà alta, il paziente verrà inviato per una terapia corretta dal proprio curante. In conclusione, il concetto di positivo o anormale non è applicabile in senso assoluto alle misure di colesterolo sia in laboratori centrali sia nei Point of Care delle farmacie. Di conseguenza, il valore deve essere analizzato alla luce del quadro clinico completo, principalmente con il compito, in collaborazione tra medico curante e farmacista, di valutare il rischio di patologie cardiovascolari e nella decisione di intervento o correzioni di terapia farmacologiche appropriate.

© RIPRODUZIONE RISERVATA