

10/11/2008

Med di lab terza lez prof Illiano

Aterosclerosi e infarto del miocardio

Questo è un referto che avete tra le mani.

Quali valori andiamo a vedere?

Qui vediamo il sodio, il potassio, il cloro, il calcio, il fosforo, i pigmenti biliari non ci interessano, il **glucosio** che ci interessa soprattutto se il paziente è diabetico perché sappiamo che indirettamente sono compromessi anche il metabolismo lipidico e quello proteico, **urea e creatinina** come conseguenza a livello renale della situazione aterosclerotica, **acido urico** se c'è una situazione dismetabolica, importanti sono i **trigliceridi, il colesterolo totale, il colesterolo HDL, LDL, APO A1 e APO B.**

APO A1 è marker delle HDL

Dosare **APOB** invece significa dosare VLDL, LDL, CHILOMICRONI.

Anche i chilomicroni vengono dosati pur avendo APO B 48, perché APO B48 e APO B 100 nascono dallo stesso mRNA:

l'mRNA liberato dal nucleo dell'ENTEROCITA (i chilomicroni si formano nell'intestino) nel citosol subisce una modifica ad opera dell'enzima CITOSINA DEAMINASI, perde il gruppo aminico con trasformazione del CMP in UMP (uracile monofosfato), si forma un codon di stop per cui l'APO B48 possiede la metà degli amminoacidi rispetto ad APO B 100.

Queste apolipoproteine vengono dosate con anticorpi con metodo immunologico e gli anticorpi che abbiamo oggi a disposizione non fanno distinzione tra le due forme perché riconoscono la prima parte della sequenza.

Ovviamente la scoperta di anticorpi che riconoscono l'ultima parte della sequenza permetterebbe la differenziazione tra apo b48 e apob100.

Quindi la cellula epatica sintetizza APOB100 che viene esportato dal fegato come VLDL, in circolo si formano gradualmente le LDL che ritornano al fegato.

La trasformazione VLDL in LDL comporta la perdita di trigliceridi (TGC):

le VLDL sono formate per il 60% da TGC,

le LDL contengono appena il 20% di TGC.

Le VLDL, infatti, legano le membrane cellulari (endoteliali, muscolari, del tessuto adiposo), l'APO C fa da tramite tra la lipoproteina e la lipasi determinando l'attivazione della LIPASI che scinde i TGC.

Gli acidi grassi si liberano e facilmente passano da un ambiente chimico ad un altro attraversando la membrana cellulare facilmente.

Differiscono anche per il Contenuto in colesterolo:

LDL 60%

VLDL 20%

Quindi c'è un arricchimento di colesterolo, un ruolo importante in questo caso è svolto dalle HDL.

Le HDL si legano tramite le APOA agli endoteli capillari così che il colesterolo entri nelle HDL. Interviene un enzima, l'LCAT che rientra nel 50% delle proteine delle HDL. Si tratta della lecitina colesterolo acil trasferasi che trasferisce un acile dalla lecitina, un fosfolipide, al colesterolo libero appena entrato nell'HDL così da esterificarlo e intrappolarlo.

L'aumento del contenuto di colesteridi determina anche un cambiamento della morfologia dell'HDL la cui forma passa da disco biconcavo a disco biconvesso. Quindi non si può parlare di due famiglie di HDL, ma di due momenti funzionali diversi della stessa lipoproteina.

L'HDL aggancia la VLDL in trasformazione (IDL) e trasferisce colesterolo esterificato. Le IDL perciò somigliano sempre più alle LDL.

Dosando l'APOA si misura la quantità di HDL che rimuove il colesterolo dalla periferia. Il colesterolo HDL è detto buono perché viene rimosso dalla periferia, consegnato alle LDL in formazione e trasportato alle cellule che ne hanno bisogno, viene utilizzato dalle cellule.

L'APOB invece misura le VLDL, LDL, CHILOMICRONI.

I trigliceridi vengono accuratamente dosati con metodi enzimatici:

si usa una lipasi che libera ac grassi e glicerolo, quest'ultimo viene trasformato da una kinasi in glicerolo fosfato poi ossidato da un enzima NAD dipendente con formazione di NADH che viene misurato molecola per molecola.

Se si registra un aumento dei TGC oltre 170-200 e soprattutto se il colesterolo non è eccessivo, l'APOB 100 aumentato è dovuto alle VLDL.

Se invece si ha anche un aumento del colesterolo, poiché le LDL contengono per il 50% colesterolo (40% esterificato) APO B100 è espressione delle LDL.

Come si dosa il colesterolo totale???

Si andrà a dosare prima il colesterolo libero poi si libera quello esterificato chimicamente con un esterasi che rompe il legame estere tra il gruppo alcolico e quello acile. Per differenziare il colesterolo HDL da quello LDL si va a sfruttare la diversa capacità di rimanere in un ambiente acquoso di LDL e HDL: ci sono dei metodi che permettono di precipitare le une lasciando in soluzione le altre: se precipitiamo le LDL e poi centrifughiamo, le HDL restano nel supernatante poi dosiamo il colesterolo che noi troviamo, quello è il colesterolo HDL.

Si differenzia l'APOB100 delle LDL da quella delle VLDL tramite l'elettroforesi:

nel campo elettrico le proteine migrano in ambiente alcalino verso il polo positivo. I chilomicroni non si muovono, le HDL stanno più avanti (alfa) poi ci saranno le VLDL (pre beta) infine le LDL (beta). La presenza di lipoproteine anomale ad es di LPA è indice di pericolo per la capacità del pz di tenere sotto controllo il sistema della coagulazione.

Qual è il valore clinico che hanno i livelli di colesterolo???

Il colesterolo totale si dovrebbe mantenere al di sotto dei 200 mg/dl (<200 desiderabile)

Se supera i 200 ci preoccupiamo (200-239: borderline high)

se supera i 240 non va affatto bene (>240 High)

Il colesterolo LDL non deve superare i 130 mg/dl (<130 : desiderabile)

Borderline high 130-159

Hight>160

Se un pz ha 220 o 240 di colesterolo può essere tranquillo se il colesterolo LDL non supera i 130 (HDL=110).

Se invece un pz ha 200 di colesterolo tot e il colesterolo HDL è solo 50 allora sarà più a rischio del precedente per gli alti livelli delle LDL.

Se poi un pz ha colesterolo tot nei limiti, LDL<130 ,APOB100 nei limiti e fa un infarto il problema dipenderà dal diverso contenuto(qualitativamente parlando) delle LDL:

non si tratta di una popolazione eterogenea di lipoproteine, tutte hanno il 50% di colesterolo(per il 40% esterificato), tutte hanno APOB100, ma la qualità dei lipidi può essere differente:

alcune hanno l'antiossidante lipidico per eccellenza :la vit E. perciò le LDL possono contenere lipidi più o meno danneggiati, alcuni possono aver subito lipoperossidazione per mancanza del più importante anti ossidante lipofilo :la vitE.

Al pz diabetico posso somministrare la vit. E perché empiricamente fa bene e s'è visto che permette di mantenere i lipidi nel giusto stato di ossidazione.

Questa è una cosa che andremo a vedere se il quadro lipidico non giustifica la condizione coronarica o arteriosa del pz.

INFARTO

Andremo a valutare i livelli di glucosio:nella fase acuta ci sarà **iperglicemia**,segno indiretto di stress.

Avremo i segni della lisi e quindi aumento **di transaminasi e creatin kinasi**.

In particolare si avrà un aumento della CK totale e della isoforma cardiaca MB

La CK MB viene dosata con metodo immunologico.

(ci sono tre isoforme di CK: cardiaca , cerebrale , muscolare)

Si tratta di un eterodimero derivante dall'assemblaggio di due sub unità.

Se la CK TOT supera il 6%in genere tale aumento è dovuto alla componente cardiaca.

Fino a 10 anni fa la CK cardiaca era l'enzima più precoce dell'episodio acuto di infarto, documentabile dopo 6-8 ore dall'infarto. restava perciò scoperta una

finestra fondamentale per il ricovero e per indirizzare precocemente il pz verso una corretta terapia ,verso la fibrinolisi.

Sono perciò stati utilizzati successivamente markers più precoci come la **mioglobina** che esce prima di tutti(dosaggio selettivo con anticorpi).

Oggi è possibile anche dosare l'HB nelle feci con gli anticorpi(in passato si svelava con la presenza di ferro nelle feci, il pz era costretto a non mangiare carne legumi 2-3 giorni prima dell'indagine).

Quindi se la mioglobina non c'è allora il pz non ha avuto infarto ,

se c'è non dice nulla perché può comunque derivare da molti distretti muscolari.

Parametro importante è la **troponina cardiaca**,è specifica del cuore ,può venire solo dal miocardio. Si positivizza 3-6 ore dopo l'infarto.

(quando si dice :gli enzimi cardiaci si sono normalizzati ci si riferisce all'isoforma cardiaca della CK)

ENZIMOLOGIA CLINICA : branca della biochimica applicata alla clinica che studia e misura i livelli delle attività enzimatiche presenti nei liquidi biologici.

Essa è in grado di fornire al clinico utili informazioni.

Tutto si fonda sulla vita media delle proteine quando sono uscite dalle cellule a causa della lisi.

L'**alanina amino transferasi** ha un'emivita di circa due giorni

L'**aspartato amino trasferasi** =12 ore

La **creatin kinasi isoforma cardiaca** ha un'emivita di 12 ore

(isoforma MM =20 ore;BB=3 ore)

La **lattico deidrogenasi isoforma cardiaca LD1** =5 giorni

Quindi facendo un esame 24 ore dopo un evento acuto ,se non si sono verificati altri eventi ischemici, gli enzimi cardiaci (CK)si normalizzano ma ciò non vuol dire che il pz sia guarito.

È la **troponina cardiaca** che per 9-10 giorni continua a restare alta.

La lattico deidrogenasi prima era importante ,ad oggi non si usa più x la diagnosi però occasionalmente la si può trovare alta:

prima di pensare al cuore posso pensare alle cellule che hanno la stessa isoforma come i globuli rossi,mi chiedo se il prelievo è stato fatto bene,se si sia verificata un'emolisi, se i GR sono stati separati in tempo utile dal siero o se sono stati a contatto a lungo fino a restare a corto di glucosio con la fuoriuscita di potassio e di lattico deidrogenasi.

A volte nei soggetti giovani si può avere un aumento dell'attività CK, bisogna pensare al cuore e ai muscoli. Come tranquillizzo il pz???

Bisogna prendere in considerazione tre enzimi:

AST

ALT (è rappresentata soprattutto nel fegato,viene perciò trascurata in caso di problemi cardiaci,è poco presente nel cuore e nei muscoli)

CPK

Quindi se aumenta CK penso al cuore e ai muscoli,come faccio a discriminarne la provenienza?

Va considerato che l'attività CK nel cuore è più bassa rispetto al muscolo scheletrico e liscio e che AST(che in parte è citosolica in parte mitocondriale) è invece più rappresentata nel cuore .

Per cui se si ha un aumento della CK e di AST la provenienza sarà cardiaca

Se invece si ha un aumento significativo di CK senza AST allora la provenienza sarà muscolare.

Bisogna però tener presente che il solo aumento di CK senza AST può essere anche indicativo di un evento cardiaco vecchio di 2-3 giorni durante i quali si è verificata la scomparsa di AST.(NdS :AST e CK hanno però la stessa emivita di 12 ore.....)

Le transaminasi non hanno oggi l'importanza clinica di un tempo .sono precedute come tempo da CPK e seguite da LDH.

DOMANDA: perché clinicamente chiedo HDL e APOA insieme???

RISP:in genere l'uno conferma l'altro è poco verosimile avere HDL estremamente cariche e quindi alti livelli di colesterolo HDL e bassi liv APOA perché in genere l'HDL non scoppia prima e consegna poi ma più colesterolo ha e più ne consegna alle LDL in formazione,oppure si può avere tale discrepanza con alti liv di colesterolo HDL e bassi liv di APOA nel caso in cui il pz abbia scarsa clearance di LDLcon accumulo di LDL.

Anche La sperimentazione di un nuovo farmaco da parte della pfizer ha determinato nei pz trattati un aumento del colesterolo HDL rispetto ad APOA e una maggior incidenza di accidenti rispetto a quelli non trattati.

Il farmaco inibisce la funzione delle HDL ossia il passaggio del colesterolo alle LDL in formazione con riduzione delle LDL senza interferire sulla clearance delle HDL.