

## Colesterolo HDL: mortalità e rischio cardiovascolare

Martina Zaninotto<sup>1</sup>, Ferruccio Ceriotti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale-Università, QI.LAB.MED, spin-off dell'Università, Padova

<sup>2</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Patologia Clinica, Milano

Le conoscenze biochimiche e fisiopatologiche accumulate nel tempo sui fattori di rischio cardiovascolari e sul ruolo delle diverse classi di lipoproteine nell'evoluzione di malattia e nella prognosi, hanno consentito di costruire un robusto pilastro sul quale sono stati fondati da molto tempo i ragionamenti e gli score clinici. Su questa base sono stati definiti algoritmi di semplice utilizzo, di costo relativamente contenuto e di dimostrata efficacia nella valutazione del rischio di sviluppo della malattia oltre che di efficacia della terapia. Il ruolo aterogeno del colesterolo LDL come pure quello protettivo del colesterolo HDL (C-HDL) in associazione ai parametri lipidici più tradizionali (colesterolo totale, trigliceridi) rappresentano concetti consolidati da evidenze cliniche, fisiopatologiche e scientifiche all'interno dei quali si inserisce il ragionamento clinico, essenziale per ricondurre la condizione di dislipidemia del singolo paziente al maggiore o minore rischio di patologia cardiovascolare (CVD) e dei relativi esiti.

La rassegna redatta da Zanolla et al. (1) pubblicata su questo numero di *Biochimica Clinica*, mette in discussione un concetto cardine relativo al C-HDL: tanto maggiore la sua concentrazione ematica tanto più basso è il rischio di CVD.

Il lavoro riporta e discute i dati recentemente pubblicati di uno studio epidemiologico (2) nel quale si dimostra che, in pazienti con nota coronaropatia, concentrazioni di C-HDL elevate (1,55-2,07 mmol/L; 60-80 mg/dL) o molto elevate (>2,07 mmol/L; >80 mg/dL) si associano ad un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare. La rassegna, molto ben strutturata ed esaustiva per tutti i dubbi e le criticità che derivano dai risultati dello studio analizzato, porta all'attenzione del lettore non solo i dati epidemiologici che dimostrano come, anche dopo la correzione per le più comuni covariate di popolazione, i pazienti con concentrazioni di C-HDL >2,07 mmol/L (>80 mg/dL) presentano valori più elevati di mortalità totale (HR 1,96) e di mortalità cardiovascolare (HR 1,71) rispetto alla categoria di riferimento [pazienti con concentrazioni di C-HDL 1,03-1,55 mmol/L (40-60 mg/dL)], ma anche come alcune variabili già descritte legate allo stile di vita, quali l'elevato consumo di alcool o l'assunzione di specifiche terapie che comportano l'incremento della concentrazione di C-HDL, non possano essere chiamate in causa per giustificare l'aumento di mortalità, che rimane anche dopo la loro correzione. Su questi aspetti, e su altri possibili e rilevanti meccanismi genetici e patogenetici, gli autori della rassegna integrano il contenuto con interessanti citazioni, evidenziando le notevoli complessità non solo biochimiche ma anche di ruolo e di funzione delle lipoproteine HDL, dimostrando come le nuove ipotesi fisiopatologiche necessitino di attenzione, di approfondimento e di studi clinici di conferma. Inoltre a completamento della valutazione e ad ulteriore supporto della stessa, vengono riferiti i dati di un altro studio (3) condotto dagli stessi autori ma su una popolazione generale senza coronaropatia nota, nel quale i risultati vengono sostanzialmente confermati: pazienti con valori di C-HDL >2,07 mmol/L (>80 mg/dL) presentano aumentata mortalità totale (HR 1,11) e cardiovascolare (HR 1,24).

Benché in ambedue gli studi citati, la percentuale di pazienti che presentano queste caratteristiche sia modesta (1,8% e 6,9% rispettivamente), l'aspetto maggiormente rilevante ed inquietante è il cambio di paradigma relativo al ruolo delle lipoproteine HDL: da lipoproteina con funzione protettiva se presente in circolo in adeguate concentrazioni (*good cholesterol*) a lipoproteina coinvolta nell'incremento di mortalità (per tutte le cause e/o per danno cardiovascolare) se presente in elevate concentrazioni (*the good gone bad*). Il messaggio è rafforzato da altri dati presenti in letteratura sull'argomento, pubblicati prima dei due studi citati (4-6).

Sicuramente la complessa struttura delle lipoproteine HDL, la loro evoluzione nel tempo (trasformazione da nascente discoidale a sferica, i trasferimenti di componenti lipidici e apolipoproteici, le interazioni con altre proteine, in particolare fattori del complemento e proteine della fase acuta) (7), fanno sì che basarsi unicamente sulla misura della concentrazione del C-HDL sia molto riduttivo e possa quindi essere difficile dare una spiegazione univoca agli effetti negativi dell'incremento della sua concentrazione oltre certi limiti.

A ben considerare gli studi citati nella rassegna emerge anche un aspetto che forse rende i risultati presentati e le possibili conclusioni cliniche ancora più inquietanti. In nessuno di questi lavori infatti vengono specificati alcuni elementi non del tutto trascurabili sotto il profilo biochimico ed in particolare le variabili preanalitiche (condizioni di prelievo), il metodo di misura del C-HDL (determinazione diretta, precipitazione con PEG, bloccaggio selettivo) e degli altri parametri lipidici messi a confronto, le relative specifiche di qualità e le modalità di refertazione.

Corrispondenza a: Martina Zaninotto, UOC Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale-Università, QI.LAB.MED, spin-off dell'Università, Padova E-mail: [martina.zaninotto@aopd.veneto.it](mailto:martina.zaninotto@aopd.veneto.it)

Ricevuto: 30.01.2023

Accettato: 31.01.2023

Pubblicato on-line: 09.02.2023

DOI: 10.19186/BC\_2023.009

Come ben noto e come giustamente sottolineato nel lavoro di Zanolla et al. (1), vi sono ancora notevoli criticità dal punto di vista del laboratorio non solo per la variabilità analitica (imprecisione) ma soprattutto per le diverse tipologie di metodi presenti in commercio e la confrontabilità dei risultati se, come emerge da un recente report del Centro di Ricerca Biomedica di Padova, i valori per uno stesso campione di interesse, classificabile come “ad elevate concentrazioni di C-HDL”, possano variare in un ambito compreso tra 1,37 mmol/L (53 mg/dL) (valore della categoria di riferimento) e 2,20 mmol/L (85 mg/dL) (valore elevato). A questa insufficiente armonizzazione tra metodi, fa seguito anche una significativa differenza tra i livelli decisionali utilizzati nei vari studi per definire la categoria di riferimento che variano da 1,3 mmol/L a 1,5 mmol/L fino a 1,13 mmol/L (50, 58, 43,6 mg/dL, rispettivamente), come riportato in un recente lavoro dove le concentrazioni elevate di C-HDL vengono associate addirittura al rischio di frattura ossea (8).

L'importanza dei messaggi che a noi professionisti della medicina di laboratorio vengono inviati dagli autori della rassegna e sui quali dobbiamo fare una importante riflessione ed un non più dilazionabile intervento possono essere così riassunti:

- definire le variabili preanalitiche che influenzano le concentrazioni circolanti di C-HDL (per esempio attività fisica, assunzione di farmaci) promuovendo se necessario, specifici studi;
- programmare interventi per definire le caratteristiche di prestazione dei metodi di misura, identificando le procedure che si avvalgono di principi di selezione obsoleti o che non raggiungono requisiti minimi di specifiche di qualità;
- armonizzare le modalità di refertazione dei risultati e rivederne le raccomandazioni (9) che, alla luce di quanto emerge nella rassegna, dovrebbero prevedere un ambito di valori desiderabili e non più un singolo valore decisionale.

Appare evidente, che con l'aumento delle conoscenze fisiopatologiche e con l'avvento di nuovi studi clinici, una scarsa sorveglianza, da parte dei professionisti di laboratorio, delle variabili che concorrono alla produzione ed all'interpretazione dei risultati può introdurre diversi fattori confondenti tanto da mettere in discussione, nell'ambito della valutazione del rischio cardiovascolare, il valore della determinazione del C-HDL di cui sono note e validate nel tempo le rilevanti informazioni di indiscusso valore clinico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zanolla L, Graziani MS, Lippi G. Elevated HDL cholesterol levels: always beneficial? *BiochimClin* 2023;47:29-40.
2. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations. *JAMA Cardiol* 2022;7:672-80.
3. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z et al. Very high high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol* 2022;167:43-53.
4. Huang YQ, Liu XC, Lo Ket al. The U-shaped relationship between High-Density Lipoprotein cholesterol and all cause or cause-specific mortality in adult population. *Clin Interv Aging* 2020;15:1883-96.
5. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associate with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;34:2478-86.
6. Bowe B, Xie Y, Xian H et al. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among US veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1784-93.
7. Pérez-Méndez O, González Pacheco H, Martínez-Sánchez C, et al. HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: Function or structure? *Clin Chim Acta* 2014;429:111-22.
8. Hussain SM, Ebeling PR, Baker AI et al. Association of plasma high-density lipoprotein cholesterol level with risk of fractures in healthy older adults. *JAMA Cardiol*; 2022 doi: 10.1001/jamacardio.2022.5124.
9. Graziani MS, Ceriotti F, Zaninotto M, et al.. La diagnostica di laboratorio delle dislipidemie. *Biochim Clin* 2016;40:338-46.