

Infiammazione e ipercolesterolemia: nuovi indicatori per la valutazione del rischio cardiovascolare?

È noto che in tutte le fasi del processo aterosclerotico un ruolo cardine è giocato dall'infiammazione, la quale, attraverso l'immunità innata e adattativa, determina una molteplicità di effetti, diretti e indiretti, che si ripercuotono sulla prognosi del paziente

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**², **Antonio De Luca**²

L'infiammazione e l'iperlipidemia contribuiscono congiuntamente alla malattia aterosclerotica. Molti studi suggeriscono che l'uso combinato di terapie ipolipemizzanti aggressive e inibitori dell'infiammazione potrebbe essere quindi necessario per ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare.

► Premessa

Il ruolo dell'infiammazione sistemica nelle malattie cardiovascolari è oggetto di interesse da parte della comunità scientifica internazionale. Nonostante la ricerca clinica di base, ad oggi gli score predittori del rischio cardiovascolare non includono markers specifici di infiammazione. In occasione dell'ultimo Congresso dell'American College of Cardiology tenutosi a New Orleans nel

2023, sono stati presentati i risultati della metanalisi dei tre studi multinazionali PROMINENT, REDUCE-IT e STRENGTH pubblicata su The Lancet nel marzo 2023 che ha coinvolto oltre 30.000 pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica in trattamento con statine come indicato dalle Linee Guida. Sono stati valutati la proteina C reattiva ad alta sensibilità (PCRhs), indicatore di rischio infiammatorio residuo, e il colesterolo LDL (LDL-C) come predittori di futuri eventi avversi cardiovascolari maggiori, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause. Le analisi dei dati raccolti hanno mostrato un'associazione significativa tra rischio infiammatorio residuo e incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori. In contrasto con questi risultati, l'associazione tra rischio residuo di colesterolo ed eventi avversi cardiovascolari maggiori non è risultata significativa, mentre è stata riscontrata un'associazione di bassa entità tra i livelli di LDL-C e la morte cardiovascolare.

I risultati di questo studio hanno aperto un nuovo scenario nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Infatti, anche se la riduzione del colesterolo LDL al livello più basso possibile resta comunque un cardine in considerazione del fatto che nelle persone che non ricevono il trattamento l'infiammazione vascolare e l'iperlipidemia contribuiscono ugualmente al rischio aterosclerotico, non può più essere trascurato il ruolo dell'infiammazione nel rischio cardiovascolare residuo. Questi dati, in particolare, avranno implicazioni nella selezione dei trattamenti aggiuntivi alla terapia standard con statine e suggeriscono che l'uso combinato di terapie aggressive ipolipemizzanti e inibitori dell'infiammazione potrebbe essere necessario per ridurre ulteriormente il rischio aterosclerotico.

► Considerazioni di fisiopatologia clinica

Anche se la malattia aterosclerotica è unanimamente considerata multifattoriale, è difficile ammettere che un così gran numero di

¹ S.C. Medicina Interna, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

² S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

fattori diversi possa contribuire in maniera indipendente alla genesi ed alla progressione della malattia ed alle sue manifestazioni cliniche. C'è sicuramente una gerarchia. Alcuni fattori sono fortemente legati alla malattia e tra questi bisogna annoverare i tradizionali (età, sesso, colesterolo, diabete, ipertensione), altri lo sono meno e per molti la reale esistenza di un legame epidemiologico con la malattia aterosclerotica è stato messo in dubbio dalle ricerche successive. Nell'affrontare il problema dei fattori di rischio, un punto essenziale è quello del significato da attribuire al termine, che nasce per indicare una certa situazione o parametro clinico associato alla malattia. Ma nel termine "fattore di rischio" si insinua il concetto di un rapporto causa-effetto e questo è stato provato solo per alcuni fattori. Il problema della corretta definizione non è secondario ed alcuni hanno già cominciato a suggerire che la definizione di fattore di rischio debba essere riservata a quei fattori che ubbidiscono a requisiti generali che suggeriscono

un ruolo eziologico ad una associazione epidemiologica (forza e gradualità dell'associazione, sequenza temporale, accordo dei risultati di studi epidemiologici diversi, indipendenza da altri fattori patogenetici, capacità predittiva, coerenza con i risultati di ricerche di fisiologia, biochimica, patologia clinica e sperimentazione animale). Il significato patogenetico dei fattori di rischio che ubbidiscono a tali requisiti, diventa certo se la loro correzione si associa ad una riduzione del rischio di ammalare. Per gli altri fattori di rischio che non ubbidiscono ai criteri generali, sarebbe più opportuno usare il termine "marcatore di rischio" proprio per sottolineare la loro importanza predittiva, ma nel contempo la mancanza di elementi suggestivi della necessità di un'azione correttiva nei loro confronti. La presenza di marcatori di rischio deve invece spingere ad un'azione correttiva più aggressiva nei confronti dei fattori di rischio con significato patogenetico. La proteina C reattiva (PCR) che è stata al centro dell'interesse dei ricercato-

ri in questi ultimi anni, non può essere certamente considerata un fattore di rischio con possibile significato eziologico. Se, come sembra, la malattia aterosclerotica riconosce una base infiammatoria, la PCR è solo una conseguenza aspecifica e non la causa dell'infiammazione.

L'infiammazione cronica compromette la salute a tal punto da aumentare il rischio di morire in giovane età. A fornire ulteriori prove della sua pericolosità è uno studio pubblicato sull'European Journal of Preventive Cardiology da un gruppo di ricercatori guidato da esperti della Scuola di Medicina di Harvard, secondo cui dopo un attacco cardiaco la vita di chi convive con una patologia infiammatoria è più a rischio rispetto a quella di chi non ha a che fare con l'infiammazione tutti i giorni.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità nella popolazione Europea. Ipertensione e colesterolo alto sono fra i fattori di rischio più noti; meno spesso, invece, si sa che anche l'infiammazione cronica

MODERNI ASPETTI DI SEMEIOTICA MEDICA



La missione di un libro come questo è fornire ai lettori un'opera completa e pratica che sia una guida affidabile e costante nel percorso della formazione medica e del continuo aggiornamento professionale. Questa nuova edizione di "Moderni Aspetti di Semeiotica Medica", curata dal dr. **Pasquale De Luca**, Editor in Chief, è uno strumento prezioso per migliorare la qualità della cura dei pazienti e contribuire al progresso della medici-

na. Il libro copre un'ampia gamma di argomenti, dai principi fondamentali alle sfumature più intricate dell'esame clinico, il tutto presentato in modo chiaro ed accessibile. Oltre all'eccellenza accademica, "Moderni Aspetti di Semeiotica Medica" si distingue per la sua praticità e colma il divario tra teoria e pratica, fornendo ai clinici preziose intuizioni e strumenti per migliorare la precisione diagnostica e, in definitiva, la cura del paziente.

può mettere in pericolo la salute cardiovascolare. Uno stato infiammatorio perenne irrita i vasi sanguigni, potendo per esempio causare la formazione di trombi, la principale causa di infarti e ictus. La connessione è tutt'altro che trascurabile. Sempre in Europa, infatti, almeno il 2% della popolazione convive con malattie associate all'infiammazione sistemica, che può avere conseguenze su ben più di un organo. Basta pensare alla più frequente fra queste malattie, la psoriasi, che oltre a colpire la pelle può compromettere anche la salute delle articolazioni. Oppure si potrebbe fare l'esempio del lupus eritematoso sistemico, che come la psoriasi colpisce pelle e articolazioni ma anche reni, globuli rossi, cervello, cuore e polmoni. L'infiammazione e l'iperlipidemia contribuiscono congiuntamente alla malattia aterosclerotica. Tuttavia, quando un soggetto è in terapia con statine ad alta intensità, i contributi relativi di infiammazione e iperlipidemia al rischio di eventi cardiovascolari futuri potrebbero cambiare, il che ha implicazioni per la scelta di terapie cardiovascolari aggiuntive. Si è mirato a valutare l'importanza relativa della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (C-reactive protein, CRP) e del colesterolo LDL come determinanti del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause tra i pazienti che ricevono statine. Tra i pazienti con terapia statinica in corso, l'infiammazione valutata mediante la CRP era un predittore più forte per il rischio di eventi cardiovascolari futuri e di morte rispetto alla componente lipidica, valutata mediante il colesterolo LDL. Questi dati hanno implicazioni per la selezione dei trattamenti

in aggiunta alla terapia con statine e suggeriscono che l'uso combinato di terapie ipolipemizzanti aggressive e inibitori dell'infiammazione potrebbe essere necessario per ridurre ulteriormente il rischio aterosclerotico.

► Conclusioni

La malattia aterosclerotica coronarica è tutt'ora una delle prime cause di morte nel mondo. Nonostante le modifiche allo stile di vita e i trattamenti terapeutici, esiste una quota di rischio, definito "residuo" individuale, meritevole di approfondimento. Approfondire il rischio residuo vuol dire conoscere i meccanismi fisiopatologici, mettere a punto tecniche di imaging e biomarcatori in grado di individuare i pazienti che possono beneficiare di nuovi trattamenti a disposizione.

È noto che in tutte le fasi del processo aterosclerotico un ruolo cardine è giocato dall'infiammazione, la quale, attraverso l'immunità innata e adattativa, determina una molteplicità di effetti, diretti e indiretti, che si ripercuotono sulla prognosi del paziente. La modalità più immediata e meno onerosa al fine di stratificare il rischio cardiovascolare residuo del paziente dal punto di vista infiammatorio è il dosaggio della proteina C-reattiva

ad alta sensibilità (hs-CRP). La riduzione della hs-CRP e degli eventi cardiovascolari osservata con l'impiego di farmaci ipolipemizzanti (statine) e nei trattamenti atti a modulare il sistema infiammatorio nel trattamento delle patologie reumatologiche ha aperto la strada a studi con farmaci dell'area terapeutica reumatologica nel setting cardiovascolare. I risultati, oltre a confermare un miglioramento dei principali hard endpoint cardiovascolari, ha consentito un'affinamento delle conoscenze individuando target sempre più precisi e riducendo al minimo i rischi potenziali. Gli studi effettuati, quelli in corso e quelli futuri stanno creando solide basi scientifiche in cui il controllo ottimale dell'infiammazione sarà un imprescindibile target terapeutico.

I dati attuali, benché non debbano essere interpretati in modo da sminuire il ruolo cruciale della riduzione intensiva dei lipidi nei pazienti con ipercolesterolemia persistente o refrattaria, suggeriscono però che il solo intervento sul colesterolo LDL non è in grado di abbassare completamente il rischio aterosclerotico e che i pathway infiammatori devono essere comunque esaminati al fine di ridurre il tasso di eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Elliott P, Chambers JC et Al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;302:37-48.
- Melander O, Newton-Cheh C et Al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
- Ridker PM, Bhatt DL et Al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *The Lancet*. Published online March 6, 2023. doi:10.1016/S0140-6736(23)00215-5.