

## Asma as risk of incident cardiovascular disease

*T. Hirata, Hypertension Research, 2023*

*M. Cazzola et al, Polish Heart Journal, 2023*

Dr.ssa Giusi Taurisano

Scuola di Specializzazione di Allergologia e Immunologia Clinica  
Università degli Studi di Cagliari

Le patologie cardiovascolari (CVD) sono spesso associate all'asma e i pazienti asmatici hanno un maggior rischio di mortalità cardiovascolare.

Fino a poco tempo fa tale associazione è stata considerata fortemente influenzata dai fattori di rischio tradizionali per le CVD. Tuttavia, la persistenza di questa associazione, nonostante l'aggiustamento di questi fattori di rischio, ha fatto pensare che le malattie respiratorie possano essere direttamente responsabili delle CVD attraverso meccanismi patogenetici differenti.

Diversi studi osservazionali dimostrano una bidirezionalità tra rischio cardiovascolare ed asma, soprattutto è stata evidenziata una forte correlazione tra asma e malattia coronarica, infarto del miocardio acuto e, in maniera più importante ipertensione arteriosa.

L'analisi di 30 studi di coorte con 4.157.823 partecipanti ha mostrato che l'asma e le CVD erano maggiormente associate nelle donne (39% vs 19%) e che i pazienti asmatici con esordio tardivo erano a maggior rischio rispetto ai pazienti con asma ad esordio precoce (39% vs. 26%). I soggetti asmatici che hanno avuto esacerbazioni moderate-gravi durante l'anno precedente hanno avuto una maggiore mortalità a seguito di eventi cardiovascolari.

Ci sono diversi possibili meccanismi attraverso i quali l'asma si associa allo sviluppo di CVD.

In primo luogo, l'infiammazione cronica delle vie aeree contribuisce all'infiammazione sistemica che, a sua volta, mediante una serie di modificazioni che portano a disfunzione endoteliale, contribuisce alla progressione dell'aterosclerosi. In secondo luogo, l'ostruzione cronica delle vie aeree porta ad una diminuzione della funzionalità polmonare con ipossiemia, promuovendo l'accumulo di lipidi nei macrofagi e ad aumentata secrezione di mediatori infiammatori, inducendo la deplezione di ATP e l'angiogenesi. L'aterosclerosi è da tempo riconosciuta come una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da infiammazione e disfunzione immunologica. Le cellule Th1 sembrano essere il fattore chiave per le CVD. L'asma, soprattutto il tipo-non T2 (ex Th2-low), che comprende i pazienti con asma neutrofilico, ad esordio tardivo, con scarsa risposta ai corticosteroidi, condivide componenti metaboliche ed infiammatorie con altre patologie, quali l'obesità, la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo II e le patologie cardiovascolari. In questi soggetti si trovano livelli più elevati di interleuchina 6 (IL-6), che ricopre un ruolo cruciale nella disfunzione endoteliale e, quindi, nel processo aterosclerotico, mediante inibizione diretta delle cellule T-reg, portando ad una risposta Th1 con promozione dell'aterogenesi.

In terzo luogo, i farmaci per l'asma possono contribuire all'insorgenza di CVD. Ad esempio, uno studio di coorte inglese ha riportato che il trattamento a lungo termine con steroidi era associato ad un aumentato rischio di CVD nei pazienti con malattie infiammatorie mediate dall'immunità. Allo stesso modo, sebbene sia una questione controversa, l'uso dei  $\beta$  2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o degli antagonisti anti-muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) per i pazienti con BPCO potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di CVD.

Esiste la possibilità che gli approcci terapeutici antiasmatici possano causare o peggiorare le malattie cardiovascolari, e i farmaci utilizzati per trattare le CVD possono anche loro influire negativamente sull'asma. Al contrario, ci sono sempre più prove che alcuni farmaci per l'asma

possano migliorare le CVD e che diversi trattamenti per le CVD possano ridurre la gravità dell'asma. Ad esempio, i corticosteroidi inalatori (ICS) possono ridurre il rischio di aterosclerosi in due modi: direttamente, attraverso l'assorbimento polmonare con impatto sulla parete arteriosa, o indirettamente riducendo la risposta infiammatoria delle vie aeree.

I  $\beta$ -bloccanti sono frequentemente utilizzati nel trattamento delle CVD, ma possono avere un impatto negativo sui pazienti asmatici. Nel tempo, sono emerse prove sulla loro capacità di causare broncocostrizione, neutralizzare l'efficacia dei  $\beta$ 2-agonisti ed indurre esacerbazioni moderate e gravi dell'asma. Tuttavia, questo impatto sfavorevole è osservato principalmente con i  $\beta$ -bloccanti non selettivi, mentre i  $\beta$ -bloccanti cardioselettivi sono meglio tollerati, sebbene non siano del tutto privi di rischi, soprattutto nei pazienti con asma instabile o quelli con grave ostruzione delle vie aeree. Pertanto, l'asma non è una controindicazione assoluta, ma questi farmaci dovrebbero comunque essere prescritti con cautela, o quando non sono disponibili alternative di trattamento. La scelta potrebbe cadere su farmaci più adatti per le malattie cardiovascolari e l'asma, come il nebivololo, un selettivo per il  $\beta$ 1-AR con effetti vasodilatatori mediati dall'ossido nitrico e metabolicamente neutro.

L'utilizzo di statine è una terapia cardine nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Inoltre, anche nei fumatori con asma, le statine migliorano gli effetti anti-infiammatori degli ICS. Una metanalisi recente di 8 studi osservazionali e 11 studi controllati randomizzati (RCT) sull'asma ha dimostrato che le statine possono ridurre le esacerbazioni e migliorare il controllo dell'asma. Inoltre, le statine hanno dimostrato la capacità di ridurre i livelli di PCR e l'IL-6 senza influenzare, però, la funzionalità polmonare.

In conclusione, sono emerse prove che suggeriscono l'associazione tra asma e CVD. Di conseguenza, la nostra attenzione sul rischio bidirezionale di CVD e asma è aumentata, anche se la conoscenza di questa associazione e dei suoi meccanismi rimane incompleta. Le prove cliniche a supporto dell'ipotesi che l'asma conferisca un rischio elevato di CVD non sono univoche, e i meccanismi biologici specifici che possono facilitare lo sviluppo di comorbidità cardiovascolari non sono chiari, perché spesso si sovrappongono e talvolta entrano in conflitto tra loro. Ci sono diversi punti importanti da considerare quando si valutano le ricerche che hanno esaminato l'associazione tra l'asma e l'incidenza e la successiva morte da malattie cardiovascolari (CVD). Innanzitutto, la definizione di asma non è stata standardizzata tra gli studi. Inoltre, pochi studi hanno esaminato l'associazione con l'incidenza e la successiva morte da CVD limitata ai pazienti puramente asmatici. Oltre a ciò, diversi farmaci per l'asma aumentano il rischio di incidenza e morte successiva da CVD. In particolare, il trattamento a lungo termine con steroidi è noto per aumentare il rischio di sviluppo di diabete e dislipidemia, entrambi fattori di rischio principali per le CVD. Pertanto, il rischio di incidenza di CVD e/o morte da CVD nei pazienti con asma grave che stanno assumendo farmaci per l'asma potrebbe essere sovrastimato. Infine, la maggior parte degli studi non ha misurato la presenza di altre malattie che causano infiammazione sistemica, e l'impatto di queste malattie sistemiche sull'associazione tra asma e incidenza di CVD è sconosciuto. Se l'infiammazione sistemica è il principale meccanismo attraverso il quale l'asma causa le CVD, i pazienti con altre malattie infiammatorie sistemiche dovrebbero essere esclusi.

Concludendo, ciò che risulta fondamentale è fornire un adeguato trattamento dell'asma, come consigliato dalla Linee Guida, per i pazienti che hanno anche fattori di rischio per le CVD, evitando l'uso di steroidi sistemici, e trattando anche l'ipertensione, il diabete e la dislipidemia, e il fumo, importanti fattori di rischio della CVD.