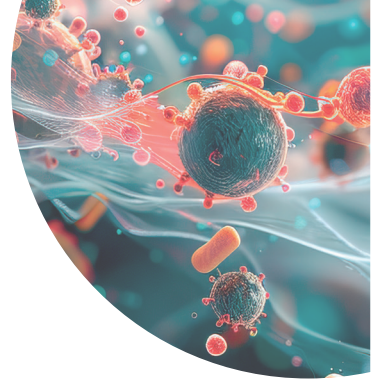




NUOVO MORBO DEI DOTTORI



1 LIPOPOLISACCARIDI, SEPSI E MALATTIE CRONICHE EMERGENTI

Viene evidenziato come gli stimoli infettivi, compresi i lipopolisaccaridi, sono causa di sepsi. Contemporaneamente, viene sottolineato come il crollo dei livelli di lipoproteine è la caratteristica comune di tutte le sepsi complicate. In questi casi ad un aumento della massa microbica corrisponde sempre una diminuzione dei livelli del colesterolo totale, HDL/LDL.

Viene anche riportato che l'aumento dei livelli di colesterolo totale, e soprattutto di VLDL/LDL, si associa ad una più efficiente difesa contro la minaccia microbica.

In corso di malattie croniche, come l'aterosclerosi, i meccanismi difensivi delle lipoproteine contro i lipopolisaccaridi sono meno evidenti. E sfortunatamente, l'aumento dei livelli di LDL è stato scambiato per la causa del processo infiammatorio.

Viene concluso che la translocazione eccessiva di derivati batterici dal tratto intestinale al circolo sistemico, non sufficientemente contrastata dall'asse difensivo HDL/LDL, è la vera causa sia delle complicazioni settiche, sia del processo aterosclerotico e malattie cardiovascolari associate.

La sepsi è una condizione infiammatoria grave, e potenzialmente letale, con danni sistemici presenti in tutti gli organi, provocata da uno stimolo infettivo, non sempre documentabile.

La sepsi, anche per tale ultima caratteristica, è una patologia in aumento e rimane una delle più drammatiche cause di perdita di salute nei reparti ospedalieri di tutto il mondo, compreso il nostro paese. Attualmente si stimano più di 11 milioni di decessi all'anno.¹

La sepsi si accompagna ad un livello di lipopolisaccaridi abbastanza elevato in più della metà dei casi esaminati (5-7 milioni circa), in assenza di una attiva moltiplicazione microbica.² Metà di tali pazienti muoiono in un quadro clinico di grave insufficienza epato-renale con varie forme di disfunzione endoteliale, coagulazione intravascolare disseminata e grave diminuzione dei livelli di colesterolo totale ed LDL. Nei rimanenti casi i livelli di lipopolisaccaridi, pur essendo meno evidenti, contribuiscono ad alimentare i processi infiammatori. E in tutti i pazienti con shock settico, anche nei casi di Sars-CoV-2, una certa quantità di lipopolisaccaridi partecipa al processo infiammatorio.²

È significativo, ad esempio, il fatto che nel corso della recente pandemia COVID-19 è stata evidenziata una sinergia microbica, tra lipopolisaccaride e spike virale, capace di innalzare il tono infiammatorio attraverso una maggiore attivazione di TLR4, in presenza di una drastica diminuzione dei livelli di colesterolo.³ A morire, nelle sepsi complicate, come anche nelle sepsi da Sars-CoV-2, in ogni caso, sono sempre i pazienti con bassi livelli di colesterolo.⁴⁻⁷ In definitiva le complicazioni settiche sono sempre da riferire ad un

aumento di stimoli microbici, compresi i lipopolisaccaridi, induzione di dislipidemia e diminuzione finale dei livelli e della capacità protettiva delle lipoproteine.

In corso di malattie croniche emergenti, come l'aterosclerosi e le malattie cardiovascolari, tale quadro clinico e di laboratorio è più sfumato e molto meno evidente.

Il motivo principale è da ricercare nel fatto che in tali casi si verifica una minore quantità di lipopolisaccaridi circolanti. Ed essi vengono rapidamente, nel giro di minuti, avidamente complessati alle lipoproteine, sequestrati dal complemento, dal Lipopolysaccharide Binding Protein (LPS) e fagocitati dai macrofagi.

La complessazione alle lipoproteine, probabilmente, è la maggiore causa della relativa scarsa visibilità laboratoristica dei lipopolisaccaridi.

In corso di endotossemia metabolica (o passaggio in circolo di moderate quantità di lipopolisaccaridi), le manifestazioni cliniche e le alterazioni di laboratorio sono ugualmente meno evidenti. Anche la collegata dislipidemia è modesta: essa inizia con la disfunzione delle HDL e si rende più evidente con la diminuzione dei livelli delle HDL stesse, prima lipoproteina a intercettare i lipopolisaccaridi. Il successivo innalzamento delle LDL, in funzione difensiva, nell'ambito della risposta di fase acuta, viene interpretata, erroneamente, come la causa del danno infiammatorio.

La capacità protettiva di complessare i lipopolisaccaridi da parte delle lipoproteine, infatti, è stata segnalata anche in soggetti sani. Le LDL e le HDL, difatti, contengono in tali soggetti moderate quantità di lipopolisaccaridi, rispettivamente nella misura del 35,7% e 31,5%.⁸

Tale dato documenta chiaramente che tutte le lipoproteine svolgono naturali funzioni di difesa e neutralizzazione dei lipopolisaccaridi e partecipano alla risposta di fase acuta.

È stato anche evidenziato come le proteine per il trasporto dei lipidi (PLTP) trasferiscono lipopolisaccaridi dalle HDL alle LDL. Ciò contribuisce ad una maggiore eliminazione di lipopolisaccaridi attraverso i recettori LDL epatici nel corso del Reverse Cholesterol Transport.⁹ Non è un mistero che le LDL interagiscono sinergicamente con le HDL nel corso del Trasporto Inverso del colesterolo derivato dai macrofagi.¹⁰ Tale sinergia dell'asse HDL/LDL amplifica l'eliminazione ed il trasporto dei lipopolisaccaridi verso il fegato attraverso il recettore LDL epatico.

Ed è stato riaffermato autorevolmente che uno dei motivi per cui i lipopolisaccaridi non hanno molta visibilità in laboratorio è dovuto al fatto che vengono catturati rapidamente dalle lipoproteine o fagocitati dai macrofagi o legati ad altre proteine.¹¹

È stato documentato, inoltre, che in corso di gravi minacce microbiche le lipoproteine hanno un evidente ruolo difensivo e che sono le VLDL/LDL, in particolare, a svolgere la maggiore azione protettiva.¹²⁻¹⁴

Tale processo difensivo di fisiologico innalzamento delle LDL si verifica anche in corso di malattie croniche emergenti, allorchè si verifica un innalzamento della minaccia microbica.

Ma l'innalzamento dei livelli di LDL, paradossalmente, viene erroneamente indicato come il fattore causale del processo infiammatorio dell'aterosclerosi.

Al contrario, è la massa lipopolisaccaridica, non sufficientemente neutralizzata dalle lipo-

proteine, a provocare lo stato infiammatorio sistemico, sia in corso di malattie croniche, sia in corso di sepsi, ove il meccanismo è più evidente ed apprezzabile.

Le LDL hanno la stessa funzione difensiva, sia in corso di sepsi, come anche in corso di malattia aterosclerotica: difatti, si innalzano di livello e contribuiscono al processo di Reverse Cholesterol Transport, iniziato dalle HDL. Esse agiscono in sinergia alle HDL, specialmente, quando queste ultime diventano insufficienti o disfunzionali.¹⁰ Paradossalmente, però, proprio le LDL vengono scambiate per i veri killers. Pertanto, ancora oggi, una vasta moltitudine di medici, in ossequio a pubblicazioni scientifiche, non molto indipendenti, credono che le lipoproteine LDL siano la vera causa della patologia aterosclerotica e delle malattie croniche collegate. Essi sono indotti a scambiare i veri killers, ossia i lipopolisaccaridi, con le LDL, che, come sopra illustrato, partecipano ai meccanismi sinergici e difensivi dell'asse HDL/LDL. Nelle complicazioni finali della sepsi, d'altra parte, è molto evidente come la diminuzione del colesterolo, contenuto sia nelle LDL, che nelle HDL, è associato all'aumento del danno infiammatorio e alle complicazioni cliniche.¹⁵

Ma tale realtà patogenetica, che è molto chiara in corso di sepsi, a causa della collegata grave ipocolesterolemia, corrispondente al grave quadro clinico, non è sufficientemente trasferita da alcuni studiosi nel processo aterosclerotico o in altre manifestazioni croniche emergenti. In generale, queste ultime patologie sono clinicamente silenziose e lentamente progressive, mentre i livelli di lipopolisaccaridi sono più bassi.¹⁶

Nella sepsi, in ogni caso, è la eccessiva translocazione di prodotti batterici dall'intestino al circolo sistemico ad alterare e sopraffare le capacità difensive delle lipoproteine e, successivamente, di tutto il sistema immune.¹⁷

Nelle patologie cardiovascolari tale fenomeno patologico è più sfumato, ma si verifica ugualmente. Ciò si verifica, soprattutto, per il calo dei livelli di LDL, principali trasportatori di colesterolo e lipidi, verso le cellule, ivi comprese le cellule immuni, come meglio vedremo in seguito. È ormai chiaro che i lipopolisaccaridi hanno un ruolo patogenetico sia nella sepsi, come nelle malattie cardiometaboliche, mediato da PLTP (Proteina di trasporto dei fosfolipidi). E "piccole quantità di lipopolisaccaridi in circolo possono indurre un'inflammatione cronica di basso grado con conseguenze a lungo termine in diversi disturbi metabolici come l'aterosclerosi, l'obesità e il diabete".¹⁸

In conclusione, se in corso di sepsi i livelli elevati di LDL sono protettivi, non si comprende perché gli stessi livelli elevati di LDL diventano dannosi in corso di aterosclerosi.

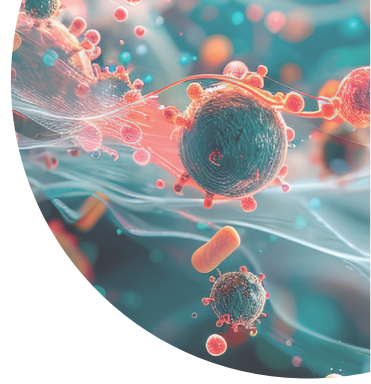
Come anche non è comprensibile perché in corso di sepsi i bassi livelli di LDL sono collegati a esiti infausti, mentre in corso di aterosclerosi i bassi livelli sarebbero protettivi.

Si tratta di incongruenze scientifiche che sono alla base del "Nuovo Morbo dei Dottori". È indispensabile, pertanto, riaffermare che le lipoproteine fanno parte della risposta immune innata. Le LDL, di conseguenza, non possono essere i killers delle cuore, dal momento che neutralizzano i lipopolisaccaridi sia in corso di sepsi, come anche in corso di aterosclerosi e malattie cardiovascolari.

Il noto aforisma "più basse sono le LDL, meglio è", pertanto, resta privo di fondamento scientifico.

BIBLIOGRAFIA

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200-11.
2. Kellum JA, Ronco C. The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care* 2023;27:400.
3. G. Feminò, M. Ponso, L. Semeraro. Lettera al Direttore. *G. Med Mil* 2022;172:87-90.
4. Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, *et al.* Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2014;29:723-7.
5. Fan J, Wang H, Ye G, *et al.* Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism* 2020;107:154243.
6. Wei X, Zeng W, Su J, *et al.* Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* 2020;14:297-304.
7. Tanaka S, De Tymowski C, Assadi M, *et al.* Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. *PLoS One* 2020;15:e0239573.
8. Rehues P, Rodríguez M, Álvarez J, *et al.* Characterization of the LPS and 3OHFA Contents in the Lipoprotein Fractions and Lipoprotein Particles of Healthy Men. *Biomolecules* 2021;12:47.
9. Levels JH, Marquart JA, Abraham PR, *et al.* Lipopolysaccharide is transferred from high-density to low-density lipoproteins by lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein. *Infect Immun* 2005;73:2321-6.
10. Cedó L, Metso J, Santos D, *et al.* LDL Receptor Regulates the Reverse Transport of Macrophage-Derived Unesterified Cholesterol via Concentrated Action of the HDL-LDL Axis: Insight From Mouse Models. *Circ Res* 2020;127:778-92.
11. Munford RS. Endotoxemia-menace, marker, or mistake? *J Leukoc Biol* 2016;100:687-98.
12. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, *et al.* Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169-96.
13. Kitchens RL, Thompson PA. Impact of sepsis-induced changes in plasma on LPS interactions with monocytes and plasma lipoproteins: roles of soluble CD14, LBP, and acute phase lipoproteins. *J Endotoxin Res* 2003;9:113-8.
14. Feingold KR, Grunfeld C. Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *J Lipid Res* 2012;53:2487-9.
15. Hofmaenner DA, Arina P, Kleyman A, *et al.* Association Between Hypocholesterolemia and Mortality in Critically Ill Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor* 2023;5:e0860.
16. Page MJ, Kell DB, Pretorius E. The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2022;6:24705470221076390.
17. Chanchaoenthana W, Kamolratanakul S, Schultz MJ, *et al.* The leaky gut and the gut microbiome in sepsis - targets in research and treatment. *Clin Sci (Lond)* 2023;137:645-62.
18. Gautier T, Deckert V, Nguyen M, *et al.* New therapeutic horizons for plasma phospholipid transfer protein (PLTP): Targeting endotoxemia, infection and sepsis. *Pharmacol Ther* 2022;236:108105.



2 DISBIOSI, ENDOTOSSINE E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Vengono fornite prove e descritti i meccanismi con cui uno stato disbiotico del tratto intestinale può creare il danno cardiovascolare. Esso è provocato dall'eccessiva produzione e passaggio in circolo di lipopolisaccaridi, capaci di potenti azioni biologiche. Insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e coronaropatie hanno in comune una alterata permeabilità intestinale, attraverso cui i lipopolisaccaridi entrano in circolo. Dagli studi in letteratura emerge che il processo aterosclerotico è provocato dai lipopolisaccaridi, ed è conseguente a disfunzione dell'endotelio e dei macrofagi, non sufficientemente protetti dalle lipoproteine. Queste ultime, insieme ad alcune proteine di trasporto, vengono rese disfunzionali e cambiano di livello in seguito alla aggressione lipopolisaccaridica anche in corso di malattie cardiovascolari. Il risultato finale è la compromissione del Reverse Cholesterol Transport, fondamentale meccanismo con cui il nostro organismo neutralizza i lipopolisaccaridi. Viene in conclusione tracciato un panorama infiammatorio diverso ed in contraddizione con la grossolana ipotesi del deposito di colesterolo LDL come causa di aterosclerosi e malattie cardiovascolari.

Crescenti pubblicazioni scientifiche documentano che il microbiota, ospitato fin dalla nascita nel nostro intestino, è un "organo autonomo", pur vivendo in simbiosi col nostro organismo. Esso, tuttavia, può condizionare ed influenzare la nostra salute attraverso vari meccanismi biologici.

Il microbiota intestinale è costituito da trilioni di microrganismi residenti, soprattutto, nei biofilms del tratto digerente. Tale organo microbico, in gran parte ancora sconosciuto, partecipa al metabolismo energetico e interagisce con il sistema immune, circolatorio e neuroendocrino dell'organismo umano.

La sua alterata composizione ha ripercussioni sulla funzionalità di tutti gli organi, ivi compreso l'apparato cardiovascolare. In corso di disbiosi, difatti, metaboliti microbici chiave come gli acidi grassi a catena corta, la trimetilammina e vari derivati batterici, come i lipopolisaccaridi, vengono sempre più frequentemente collegati, in differenti modi, con infiammazione sistemica, disfunzione dell'endotelio, apoptosi dei miocardiociti ed i vari processi patogenetici che caratterizzano le malattie cardiovascolari.

In questo capitolo focalizzeremo esclusivamente sul rapporto dei lipopolisaccaridi con le patologie cardiovascolari.

Rimandiamo, pertanto, ad altre sedi la trattazione di altri metaboliti e derivati microbici, come gli acidi grassi a catena corta e la trimetilammina.

I rapporti patogenetici della disbiosi con il danno intestinale ed il passaggio in circolo

di lipopolisaccaridi in corso di insufficienza cardiaca non è una cosa nuova. E sono stati ben documentati da Sandek e collaboratori con vari lavori dal 2007 in poi.

Essi hanno sottolineato come l'insufficienza cardiaca è strettamente collegata con l'azione dei batteri intestinali, l'aumentata permeabilità della barriera, l'alterato assorbimento e l'infiammazione locale e sistemica, determinando un circolo vizioso tra cuore, intestino e gli altri organi.¹⁻⁴

Nel 2016, in un ristretto campione di pazienti con insufficienza cardiaca, in accordo, è stata documentata la presenza di un caratteristico microbiota patogeno (*Candida*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*). E suggestivamente, la maggiore presenza di tali patogeni è stata associata alla corrispondente gravità clinica della insufficienza cardiaca.⁵

Studi ancora più recenti hanno confermato che in pazienti con scompenso cardiaco grave (classe IV) è presente disbiosi con una ridotta diversità microbica ed un chiaro aumento dei lipopolisaccaridi.⁶

In estrema sintesi, in corso di insufficienza cardiaca, i lipopolisaccaridi di origine intestinale transitano in circolo e provocano infiammazione. Nel tempo, gli stessi contribuiscono alla disfunzione della pompa cardiaca e alle varie manifestazioni infiammatorie associate. Ciò porta a riduzione della gittata cardiaca, ischemia/riperfusionne intestinale, ripetuta translocazione di endotossine, nuovo ciclo di infiammazione cardiaca e insufficiente circolo anche in altri organi.

La persistenza del passaggio in circolo dei lipopolisaccaridi, per alterazione della barriera intestinale, pertanto, è centrale nei processi che portano alla insufficienza cardiaca.

E se gli impianti di assistenza ventricolare migliorano la funzionalità cardiaca,⁶ essi incidono poco nella persistente endotossemia, secondaria a disfunzione e permeabilità della barriera intestinale, provocata dalla sottostante persistente disbiosi.

La disfunzione della barriera intestinale e la conseguente endotossemia è stata documentata anche in corso di altri danni cardiovascolari, compresi i disturbi del ritmo.

Il rapporto tra fibrillazione atriale, disbiosi e lipopolisaccaridi circolanti, ad esempio, è stato chiaramente evidenziato da vari autori.^{7,8}

Ed in corso di fibrillazione atriale, anche dopo gli interventi di ablazione, tuttavia, i lipopolisaccaridi possono continuare la loro azione pro-infiammatoria e provocare ricorrenti episodi di fibrillazione atriale.⁹ Una situazione infiammatoria analoga, attribuibile ai lipopolisaccaridi circolanti, è registrabile anche in corso di coronaropatie.

In accordo, viene segnalato che i livelli di zonulina plasmatica, attendibile marker di alterata permeabilità della barriera intestinale, sono significativamente più alti nei pazienti con malattia coronarica.¹⁰

I livelli sierici di zonulina e lipopolisaccaride, specificatamente, sono risultati più elevati anche in pazienti giovani con infarto miocardico acuto, rispetto ad un gruppo di centenari sani.¹¹

Le alterazioni della barriera intestinale costituiscono, pertanto, secondo alcuni Autori, un nuovo e centrale target terapeutico nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, dal momento che permettono il passaggio di lipopolisaccaridi in circolo.¹²

Lavori sempre più numerosi, in definitiva, sono dedicati al rilevante ruolo del microbiota intestinale ed al passaggio di lipopolisaccaridi in circolo nella patogenesi di varie patologie cardiovascolari e loro complicazioni trombotiche.¹³⁻²⁰

Sulla base della crescente pubblicazione di tali novità scientifiche è difficile continuare ad ignorare la forte responsabilità dei lipopolisaccaridi nello scenario patogenetico delle malattie cardiovascolari.

E, specificatamente, ancora più arbitraria sembra la persistente volontà di considerare l'innalzamento delle lipoproteine LDL come causa diretta dell'aterosclerosi. Mentre si escludono i lipopolisaccaridi, da esse complessati e trasportati al fegato per la neutralizzazione definitiva.

Assurdamente, è ancora opinione di alcuni studiosi che i livelli di colesterolo LDL ed il suo deposito passivo nelle arterie siano la vera causa della aterosclerosi, delle coronaropatie e dell'infarto stesso, senza alcun accenno alla potente azione pro-infiammatoria dei lipopolisaccaridi.²¹

Sembra, pertanto, superficiale e riduttivo parlare esclusivamente di un innalzamento dei livelli di LDL che si depositerebbero nelle arterie, come causa di aterosclerosi e malattie cardiovascolari.

Soprattutto, in corso di fibrillazione atriale ed insufficienza cardiaca viene riportato che esiste, al contrario, una diminuzione dei livelli di colesterolo totale ed LDL.

Il processo aterosclerotico stesso, in definitiva, sembra essere una sequenza di tappe infiammatorie complesse, cui partecipano endotelio, macrofagi e mastociti, iperattivati dai lipopolisaccaridi, non sufficientemente eliminati dall'asse HDL/LDL.

Ancora più a valle, è stato documentato che i lipopolisaccaridi possono alterare le stesse lipoproteine e provocare un difettoso funzionamento dell'asse difensivo HDL/LDL, nel corso del Reverse Cholesterol Transport.^{22, 23}

Ciò può aggravare ulteriormente la situazione infiammatoria per diminuita clearance dei lipopolisaccaridi e innesco di un circolo vizioso, alimentato da una barriera intestinale permeabile. Le lipoproteine HDL ed LDL, in aggiunta, non solo trasportano colesterolo ma anche lipidi modulatori del tono infiammatorio, compresa la Sfingosina-1-fosfato (S1P). Essa si presenta con livelli plasmatici diminuiti nei soggetti con coronaropatie e altre manifestazioni cardiovascolari.

La presenza di lipopolisaccaridi, difatti, alterando la funzionalità delle cellule endoteliali, può diminuire la produzione di S1P ed intralciare, mediante la riduzione di CETP (Proteina di trasporto del colesterolo esterificato), anche il trasporto della S1P stessa da HDL ad LDL.^{24, 25}

La unilaterale e superficiale ipotesi di Ference *et al.* sul deposito passivo di LDL, come causa dell'aterosclerosi,²¹ è contraddetta, pertanto, dai numerosi lavori scientifici sopra riportati, che confermano il carattere protettivo ed indispensabile del colesterolo LDL.

Ancora più chiaramente, il colesterolo LDL con il suo recettore rLDL epatico contribuisce, lungo l'asse sinergico HDL/LDL, alla funzionalità del Reverse Cholesterol Transport, fondamentale sistema detossificante dell'organismo.²⁶

Il tentativo di ridurre i livelli di LDL con terapie ipolipemizzanti, pertanto, è quan-