

# ATEROSCLEROSI (ATS)



- ⌘ **Malattia infiammatoria cronica delle arterie di medio e grosso calibro**
- ⌘ **Progressivo accumulo nella tonaca intima di lipidi, cellule infiammatorie, cellule muscolari lisce e tessuto connettivo** → formazione di una placca lipidica fibro-infiammatoria, chiamata **placca ateromasica o ateroma**
- ⌘ La patogenesi rappresenta un processo dinamico che solitamente richiede diverse decadi per svilupparsi.

# Epidemiologia



⌘ Le complicanze maggiori dell'aterosclerosi (ATS) tra le quali:

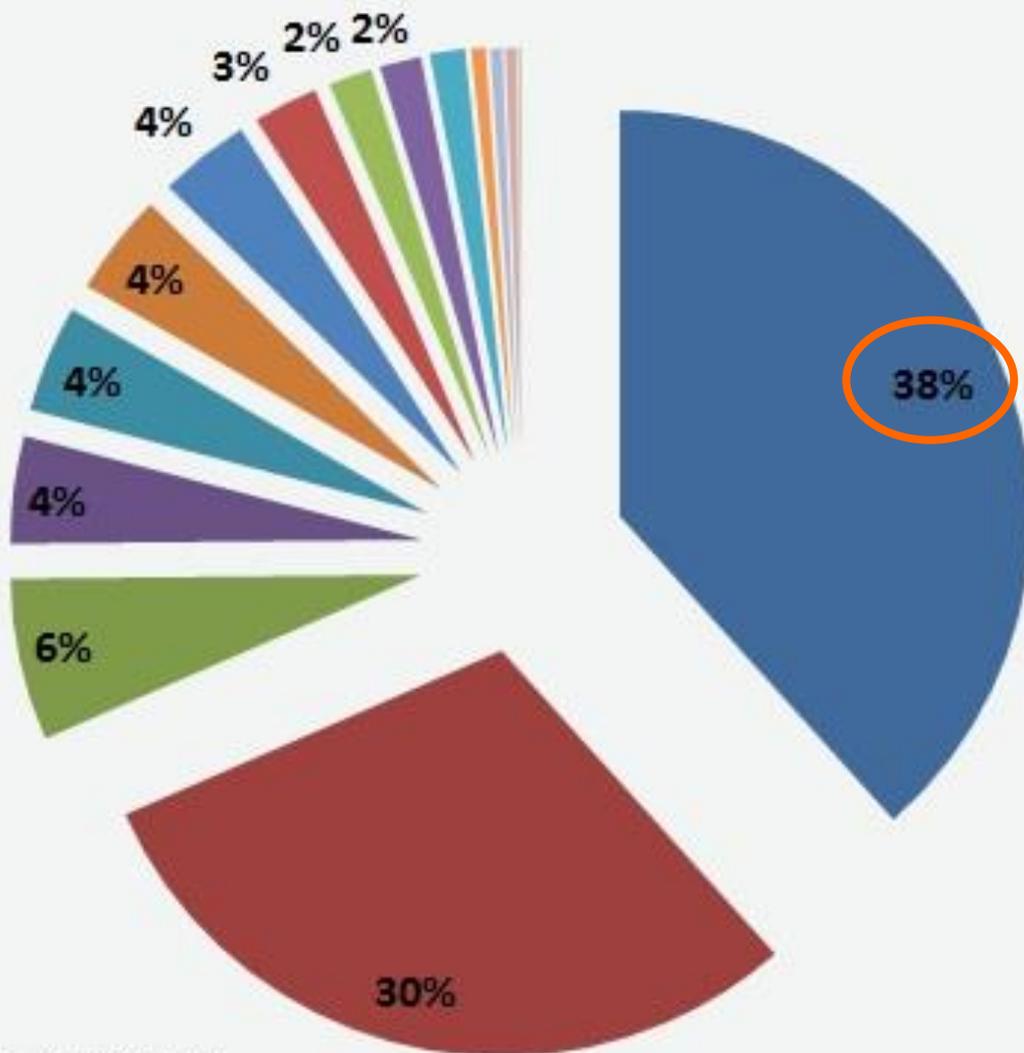
☒ **malattia ischemica cardiaca**

☒ **ictus**

☒ **gangrena degli arti**

sono responsabili di quasi il 40% della mortalità annua nei paesi occidentali.

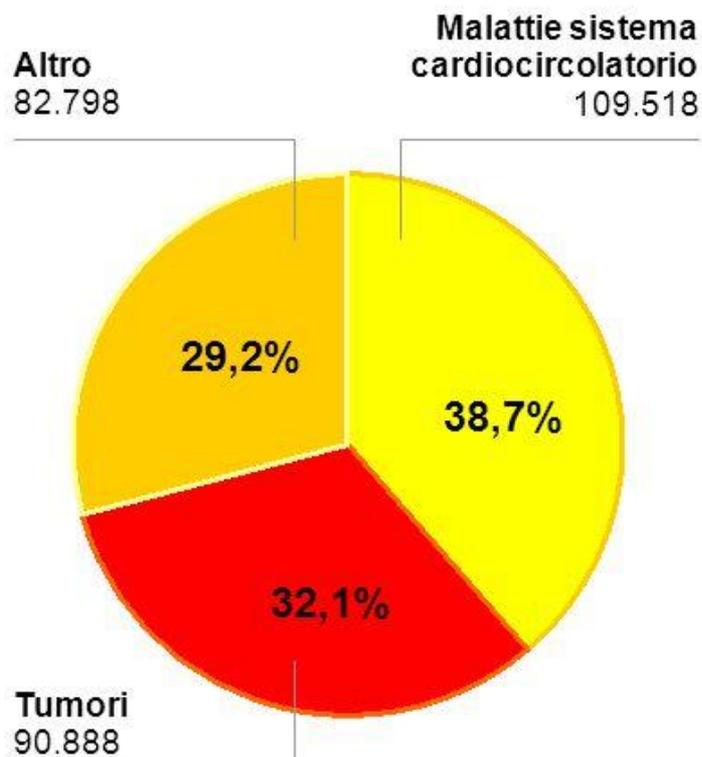
# Cause principali di morte



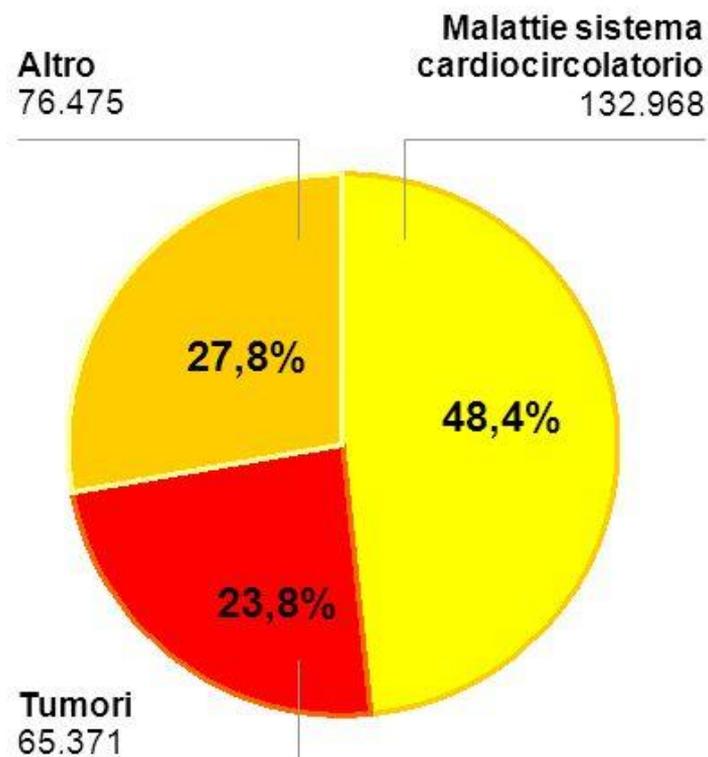
- Malattie del sistema circolatorio
- Tumori
- Malattie del sistema respiratorio
- Malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche
- Cause esterne di traumatismo e avvelenamento
- Malattie dell'apparato digerente
- Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso
- Sintomi, segni, risultati anomali e cause mal definite
- Malattie del sistema genitourinario
- Disturbi psichici e comportamentali
- Malattie infettive e parassitarie
- Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
- Mal. del sangue e degli organi ematop. ed alc. dist. imm.
- Altre malattie
- Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo

# Principali cause di morte in Italia

## Uomini



## Donne



Rapporti ISTISAN

# Aterosclerosi (ATS)



Pubmed: atherosclerosis:  
13300 articoli su riviste scientifiche

<https://www.youtube.com/watch?v=zfAqC1oPbkw>

<https://www.youtube.com/watch?v=wbShOXhO6p8>

# I fattori di rischio dell'ATS sono predittivi di rischio ischemico

- ⌘ **Ipertensione:** aumento della PA (pressione arteriosa) sempre associato ad aumento del rischio di infarto acuto del miocardio (IMA) e di ictus cerebrali. Il controllo della PA riduce l'incidenza di danno ischemico
- ⌘ **Fumo di sigaretta:** l'ATS di aorta e coronarie è più grave ed estesa nei fumatori rispetto ai non fumatori e l'effetto è dose-dipendente. Conseguentemente nei fumatori è aumentata l'incidenza di IMA, ictus ed aneurismi aortici.
- ⌘ **Colesterolemia:** relazione diretta tra livelli di colesterolo plasmatico e incidenza della malattia ischemica cardiaca. Riduzione dell'IMA in seguito a trattamento con statine che riducono i livelli di colesterolo circolante

# I fattori di rischio dell'ATS sono predittivi di rischio ischemico

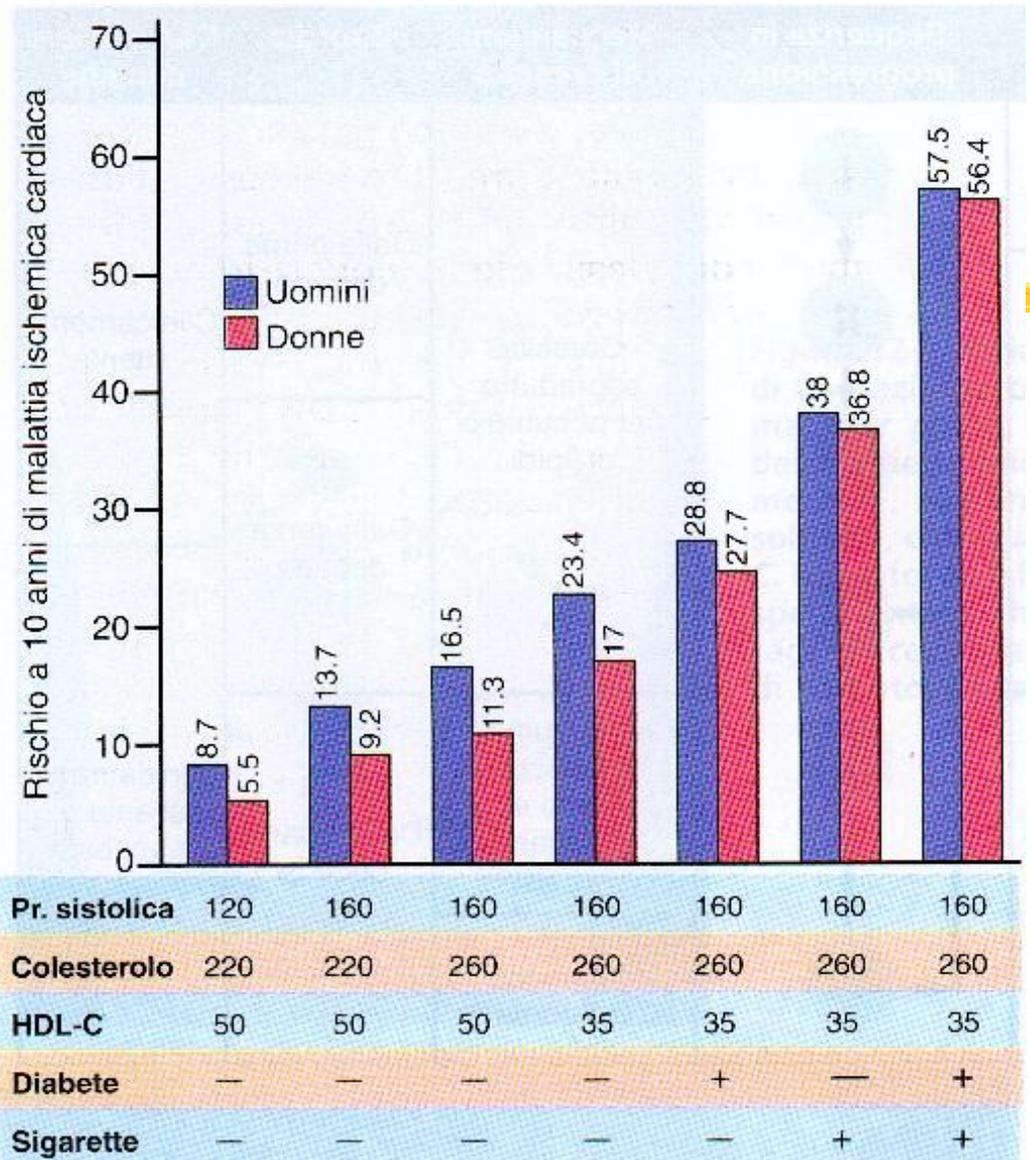


- ⌘ **Diabete:** si accompagna a rischio significativamente superiore di patologie vascolari aterosclerotiche occlusive in molti organi; ciò in relazione alle alterazioni tessutali e dei lipidi plasmatici provocate dai prodotti di glicazione avanzata (AGEs).
- ⌘ **Aumento dell'età e sesso maschile:** forti determinanti del rischio di patologie cardiovascolari probabilmente anche in relazione agli effetti cumulativi di altri fattori di rischio.
- ⌘ **Inattività fisica e stress:** aumento del rischio di malattia ischemica cardiaca

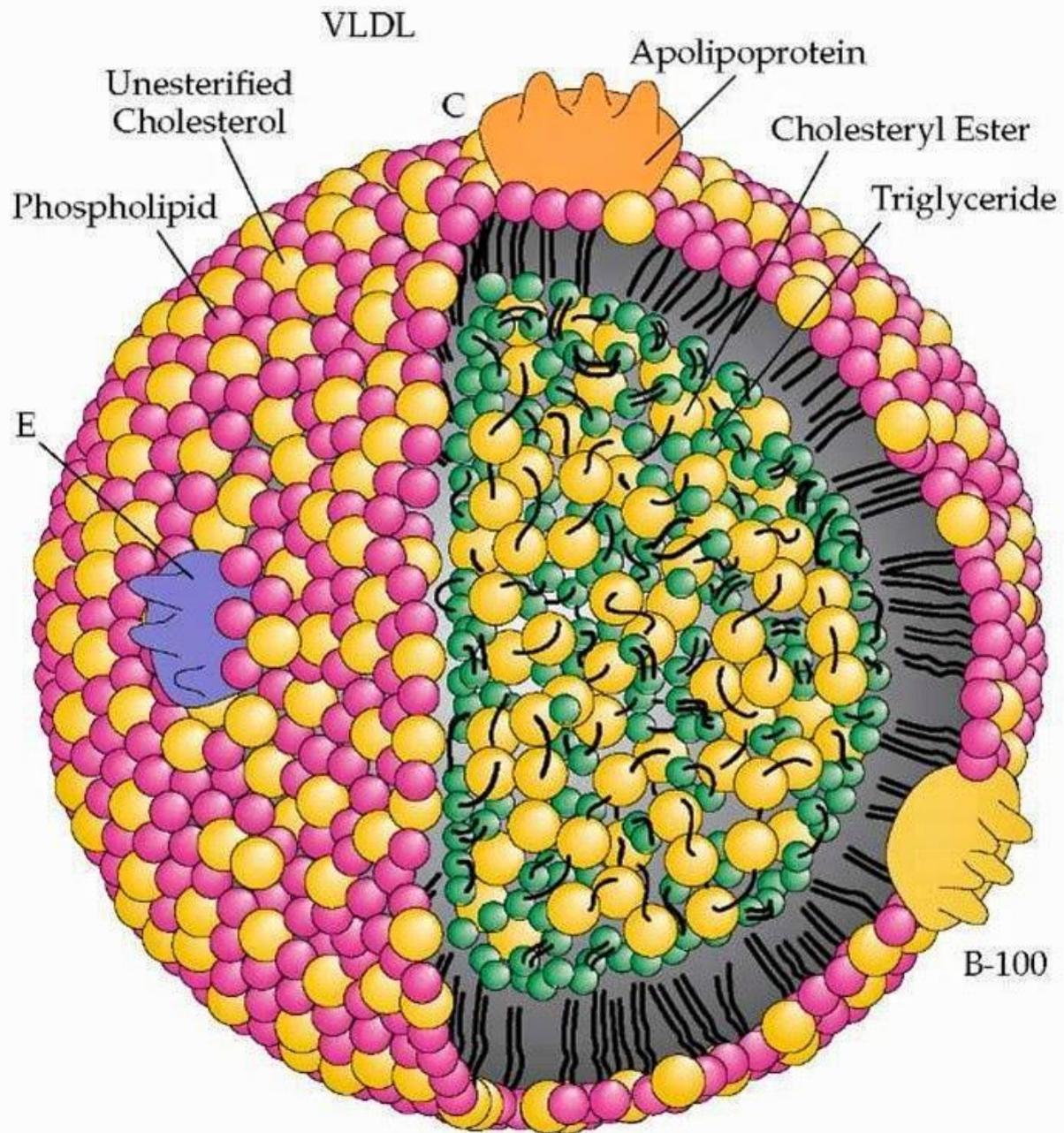
Effetto di:

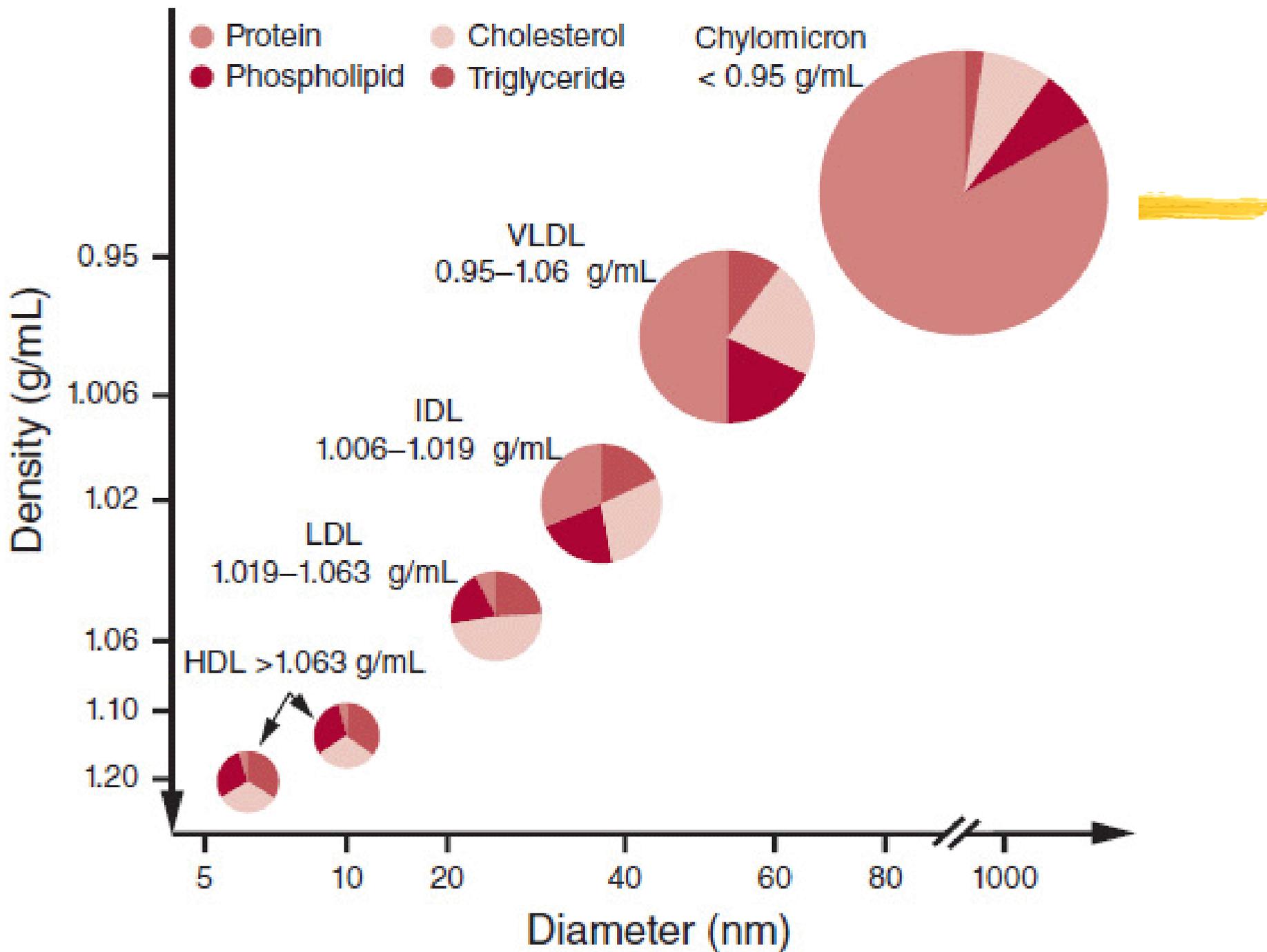
- Pressione arteriosa
- Ipercolesterolemia
- HDL
- Diabete
- Fumo

sul rischio di malattia  
coronarica acuta  
(ischemia cardiaca)



**Figura 12-11.** Stima del rischio di malattia coronarica a 10 anni a seconda del livello dei vari fattori di rischio (Da





# Caratteristiche delle lipoproteine

	chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Subtypes				1, 2, 3	2, 3
Diameter (nm)	500	43	27	27, 26.6, 26	9.5, 6.5
Composition (% total mass)					
protein	2%	10%	18%	25%	55%
TG	85%	50%	26%	10%	4%
C	1%	7%	12%	8%	2%
CE	3%	13%	22%	37%	15%
PL	9%	20%	22%	20%	24%
Apoprotein content	C-III, C-II, C-I, B-48, E, A-I, A-II	B-100, C-III, E, C-II, C-I, A-I, A-II	B-100, B-48, E	B-100	A-I, A-II, D, C-III, C-I, E
Funzione principale	Trasporto trigliceridi esogeni	Trasporto trigliceridi endogeni	Trasporto trigliceridi colesterolo ai tessuti	Trasporto colesterolo ai tessuti	Trasporto colesterolo dai tessuti al fegato
Origine	intestino	fegato	Metabolismo delle VLDL	fegato	

## "COLESTEROLO CATTIVO"



**LDL: Low Density Lipoprotein**

Attraversano la parete arteriosa e si accumulano nella placca aterosclerotica

I valori plasmatici devono essere inferiori a 130 mg/dL



## "COLESTEROLO BUONO"



**HDL: High Density Lipoprotein**

Hanno un'azione protettiva

I valori plasmatici devono essere superiori a 35 mg/dL

# Livelli consigliabili di colesterolo e lipoproteine

## **Colesterolo totale**

<200 mg/dl Valore desiderabile

200-240 mg/dl valore moderatamente elevato che richiede correzione con la dieta o con l'attività fisica

>240 mg/dl valore elevato

## **Lipoproteine**

LDL: <130 mg/dl; devono essere più bassi se sono presenti altri fattori di rischio

HDL: >50 mg/dl per le donne, 40 mg/dl per gli uomini. Valori inferiori a 35 mg/dl sono associati ad aumentato rischio di aterosclerosi.

## **Rapporto colesterolo totale/HDL**

Consigliabile compreso tra 3 e 4

Es. colesterolo totale 240:HDL 60= 4 (accettabile)

colesterolo totale 240:HDL 30= 8 (non accettabile)

# Le dislipidemie



- Alterazione della quantità di lipidi normalmente presenti nel sangue. Generalmente si tratta di iperlipoproteinemie
- Si distinguono:
  - **forme ereditarie** che provocano la manifestazione della malattia, indipendentemente da fattori esterni
  - forme più comuni, nelle quali la malattia si manifesta in concomitanza a **fattori esterni**, come l'eccessiva assunzione di grassi con la dieta o la scarsa attività fisica

# Iperlipoproteinemie

**Tabella 25.3 - Classificazione delle iperlipoproteinemie secondo Fredrickson.**

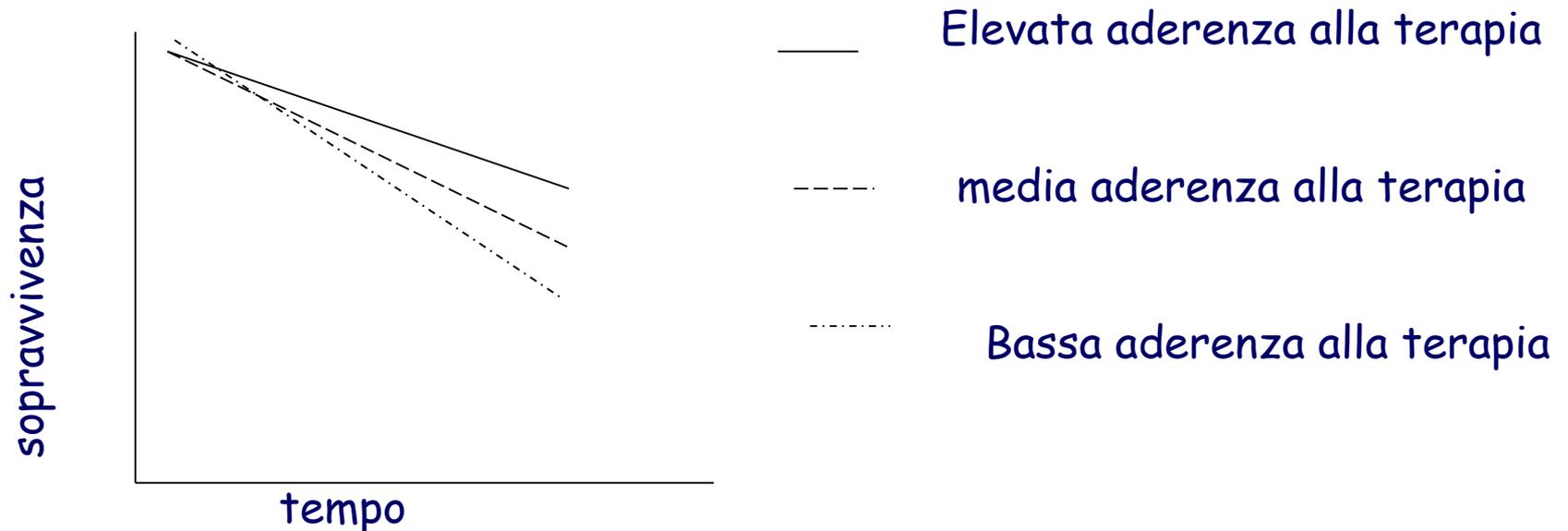
<i>Fenotipo espresso</i>	<i>Alterazione lipoproteine</i>	<i>Trigliceridi</i>	<i>Colesterolo</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Manifestazioni cliniche</i>
Tipo I	Aumento chilomicroni (chilomicronemia)	Enorme aumento	Normale	Rara	Pancreatite, xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, lipemia renale
Tipo IIa	Aumento LDL (ipercolesterolemia)	Normali	Molto aumentato	Frequente	Aterosclerosi accelerata, rischio di malattia coronarica, xantomi, arco corneale
Tipo IIb	Aumento LDL e VLDL (iperlipidemia combinata)	Leggero aumento	Aumento	Frequente	Aterosclerosi accelerata, rischio di malattia coronarica
Tipo III	Aumento IDL (malattia a larga banda beta)	Molto aumentati	Molto aumentato	Non frequente ma non rara	Aterosclerosi accelerata delle coronarie e specialmente dei vasi periferici, xantomi
Tipo IV	Aumento VLDL (ipertrigliceridemia)	Molto aumentati	Normale	Frequente	Possibile accelerazione di aterosclerosi, intolleranza al glucosio, iperuricemia
Tipo V	Aumento chilomicroni e VLDL (chilomicronemia e ipertrigliceridemia)	Enorme aumento	Normale o lievemente aumentato	Non frequente ma non rara	Pancreatite, xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, intolleranza al glucosio, iperuricemia

# Alterazione del recettore per le LDL (ipercolesterolemia familiare, tipo IIa)

- ⌘ Malattia autosomica dominante (AD) ad elevata frequenza
- ⌘ Difetto molecolare: **riduzione o assenza dei recettori per le LDL** → ridotta velocità di rimozione delle LDL dal plasma → incremento di LDL e colesterolo plasmatici → deposizione di colesterolo a livello di cornea, tendini (xantomi) e arterie (ateromi).
- ⌘ Eterozigoti: moderata ipercolesterolemia (350-550 mg/dl), xantomi e ATS coronarica dopo i 30 anni
- ⌘ Omozigoti: severa ipercolesterolemia (650-1000 mg/dl), xantomi entro i primi 4 anni di vita; la malattia coronarica inizia precocemente e porta a IMA prima dei 20 anni.

# Terapia con statine

- ⌘ Nei soggetti ad alto rischio (infartuati, diabetici) l'obiettivo è ridurre le LDL < 100 mg/dl (direttiva europea) o 70-80 mg/dl (direttiva USA)
- ⌘ Terapia cronica e continuativa per non perdere risultati ottenuti ed effetto cumulativo



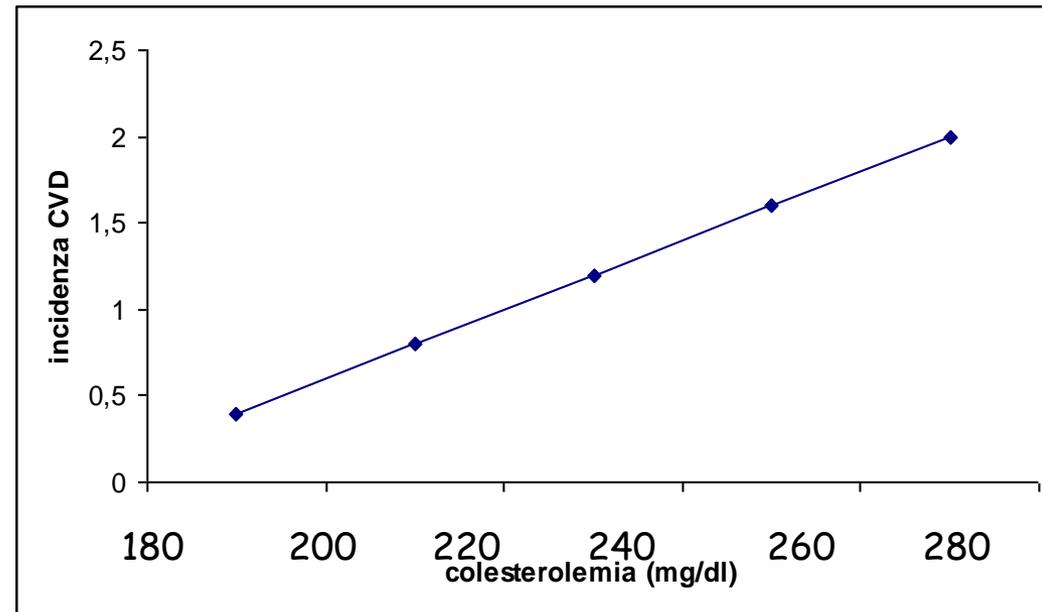
# Patogenesi

- ⌘ Sono state formulate **diverse ipotesi** per spiegare l'origine degli ateromi, ciascuna delle quali non esclude le altre.
  - ⊞ **A. Ipotesi della insudazione**
  - ⊞ **B. Ipotesi della reazione al danno endoteliale**
  - ⊞ **C. Ipotesi emodinamica**
- ⌘ Rimane da definire quale possa essere il processo più importante nella fase iniziale o nella fase di progressione
- ⌘ Nessuna delle attuali teorie riesce a spiegare la variabilità tra individui e la comparsa di lesioni in sedi specifiche.

# A. Ipotesi della insudazione

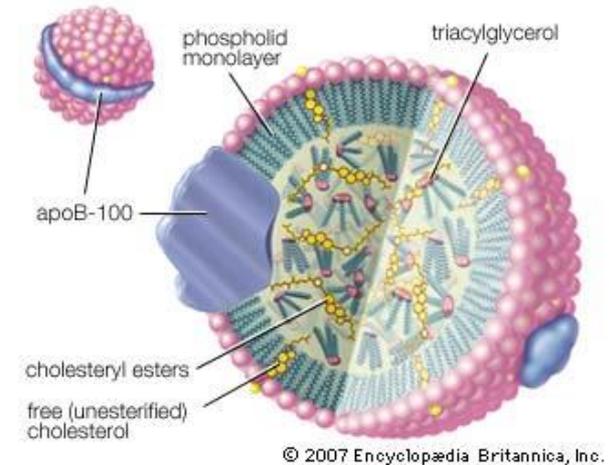
- ⌘ Sostiene che l'evento critico è legato all'accumulo di lipidi nella parete vascolare.
- ⌘ I lipidi presenti nelle lesioni derivano dalle **lipoproteine plasmatiche**, ciò in accordo con il ruolo della iperlipidemia come fattore di rischio

⌘ La deposizione di lipidi appare condizione necessaria ma non sufficiente per l'insorgenza di ATS



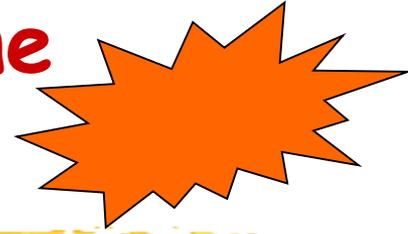
# A. Ipotesi della insudazione

- ⌘ Le **LDL** rappresentano i lipidi plasmatici più strettamente associati alla ATS accelerata
- ⌘ Le LDL in circolo possono essere **ossidate** (ox-LDL) o **glicate** (AGEs) divenendo così lipidi biologicamente attivi
- ⌘ I recettori **RAGE** sono presenti sia sulle cellule endoteliali che sui monociti



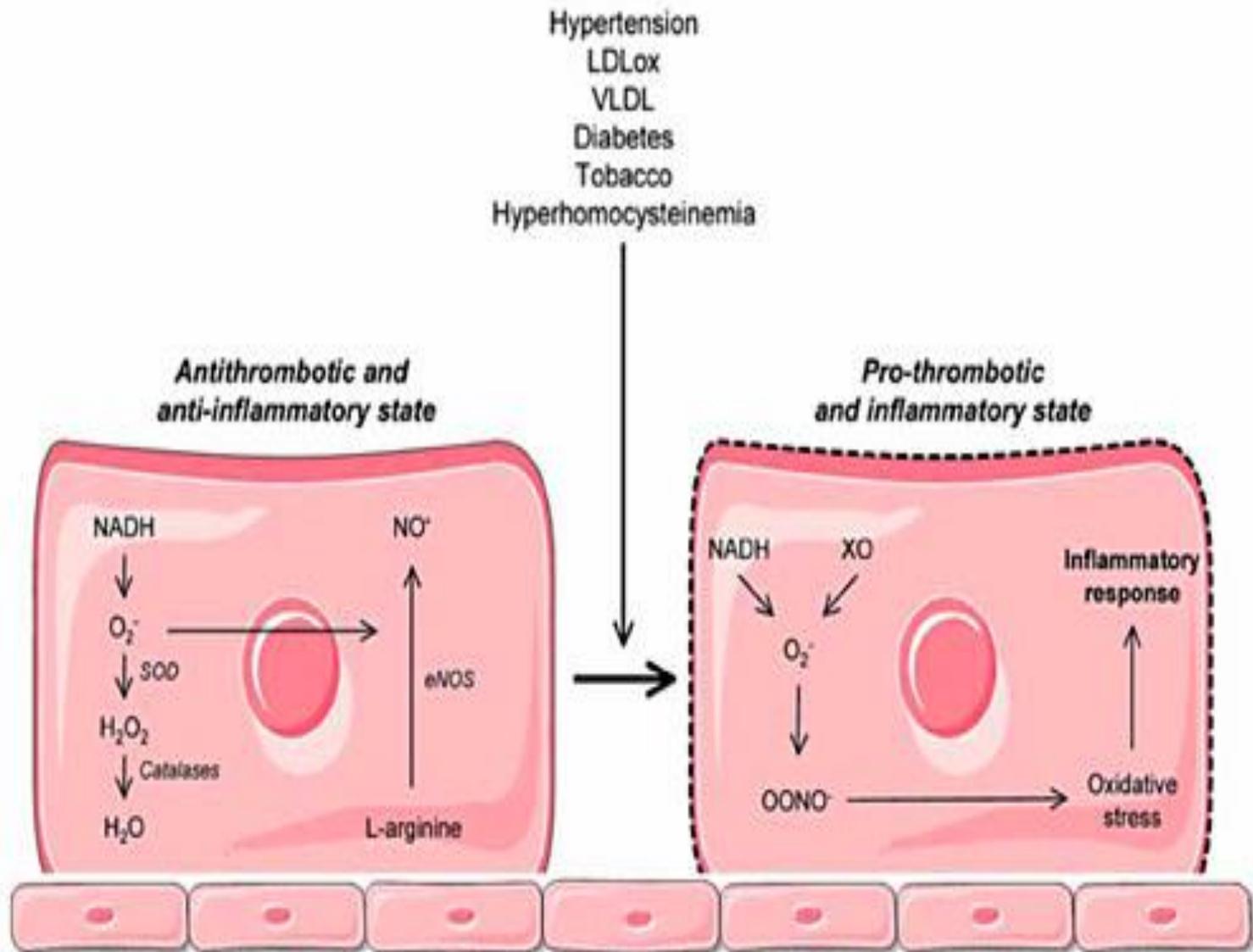
Il passaggio delle LDL nella tonaca intima può perciò avvenire per internalizzazione sia da parte delle cellule endoteliali che da parte dei monociti; questi ultimi possono poi migrare nel sotto-endotelio

## B. Ipotesi del danno o disfunzione endoteliale



- ⌘ Un danno dovuto a sostanze endogene (es. lipidi), esogene (es. fumo di sigaretta) o una disfunzione endoteliale (es. da infiammazione), provocherebbe riduzione della integrità della barriera endoteliale, attivazione di molecole di adesione e promozione dell'**infiltrazione di monociti-macrofagi nel sottoendotelio.**
- ⌘ Seguirebbe il rilascio di fattori di crescita che provocherebbero la **proliferazione delle cellule muscolari lisce (CML)**

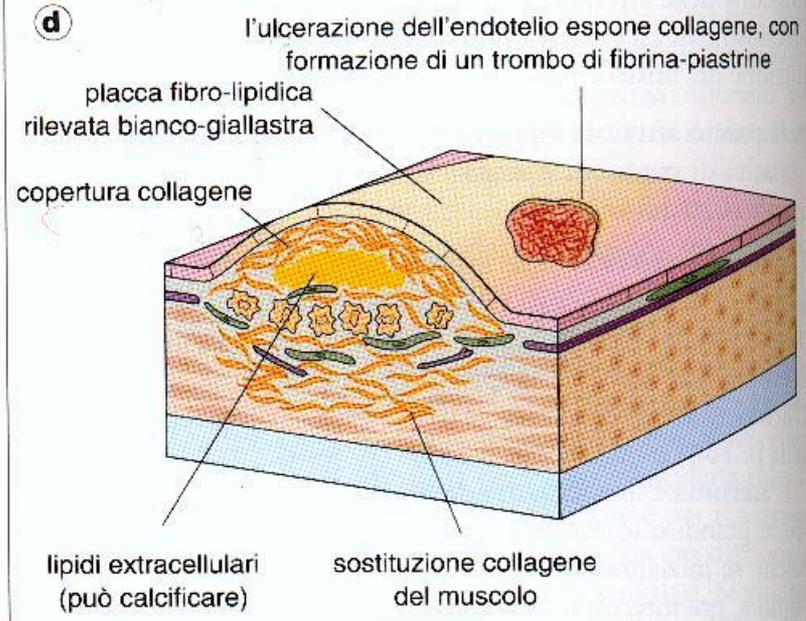
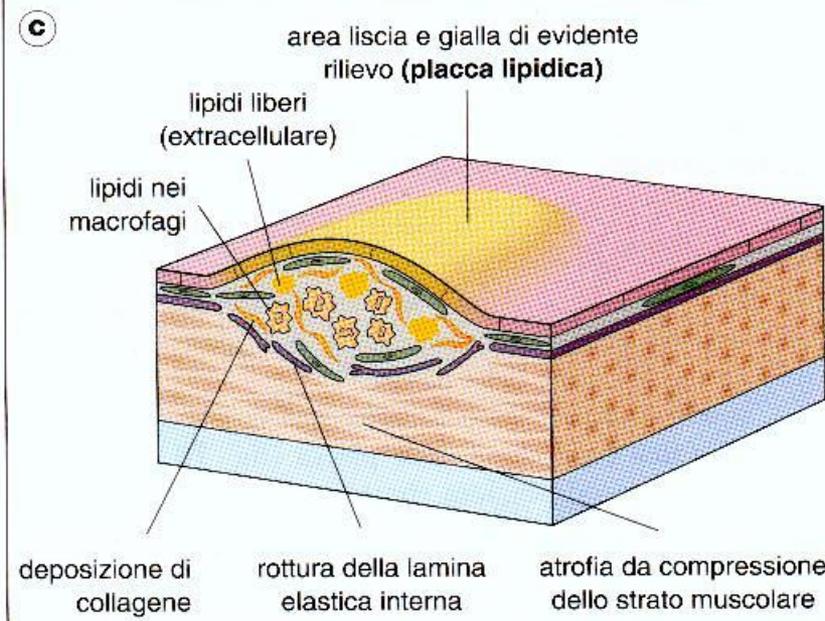
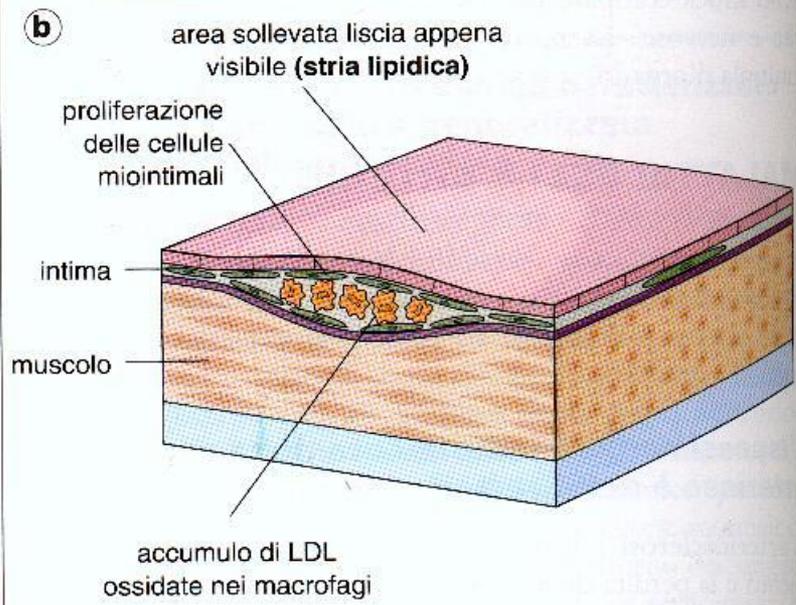
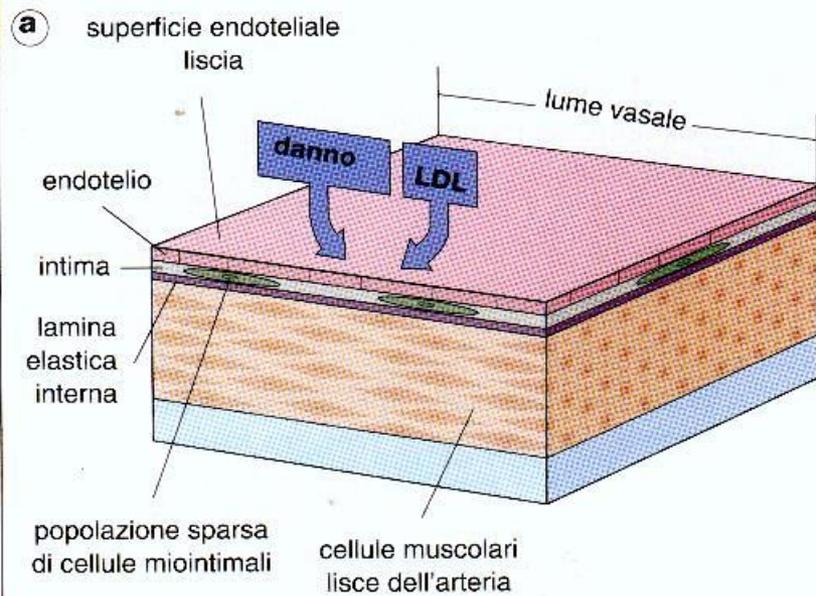
# La disfunzione endoteliale



## C. Ipotesi emodinamica

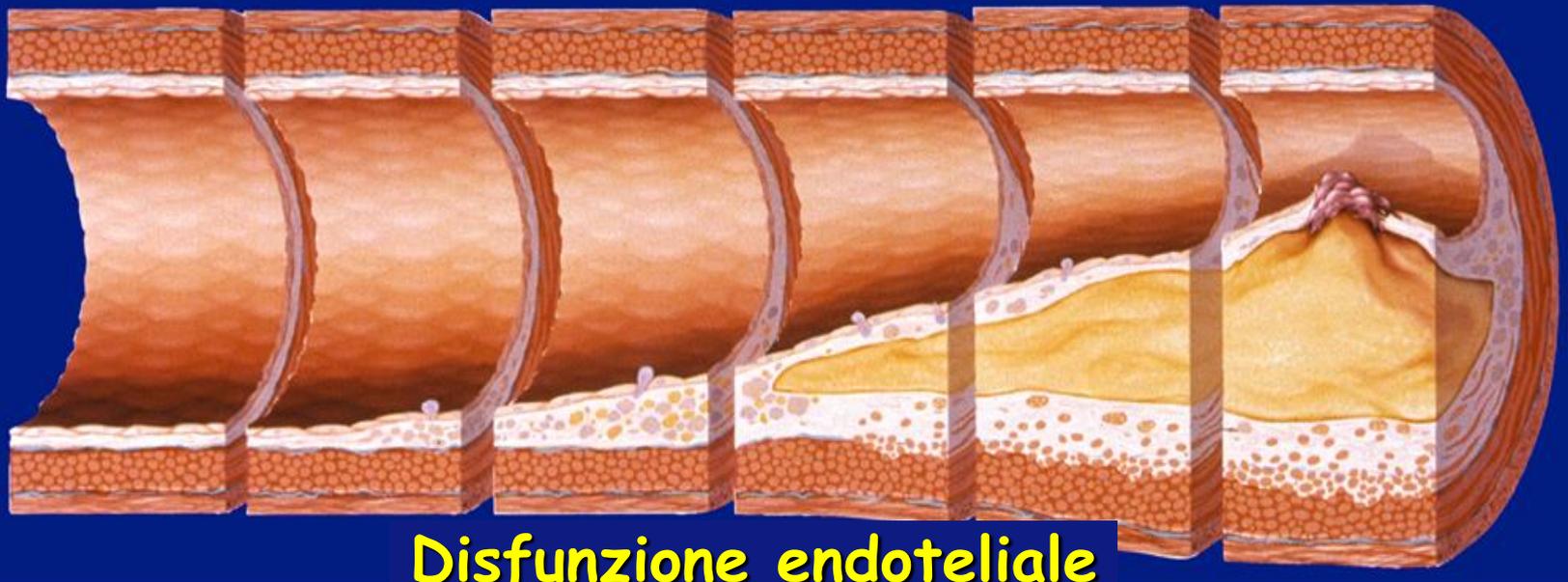


- ⌘ La distribuzione delle lesioni ATS nei vasi di grosso calibro suggeriscono un **ruolo dei fattori emodinamici nella aterogenesi.**
- ⌘ Nell'uomo, le lesioni tendono a presentarsi nelle sedi dove le sollecitazioni alle biforcazioni sono basse ma il **flusso è rapido.**
- ⌘ Si può pensare che **le sollecitazioni alle biforcazioni possano aggravare il danno endoteliale ed accelerare lo sviluppo delle lesioni ATS**



# PROGRESSIONE DELLA ATEROSCLEROSI

Cellule Schiumose    Strie Lipidiche    Lesione Intermedia    Ateroma    Placca Fibrosa    Lesione complicata



**Disfunzione endoteliale**



**Prima decade**

**Dalla terza decade**

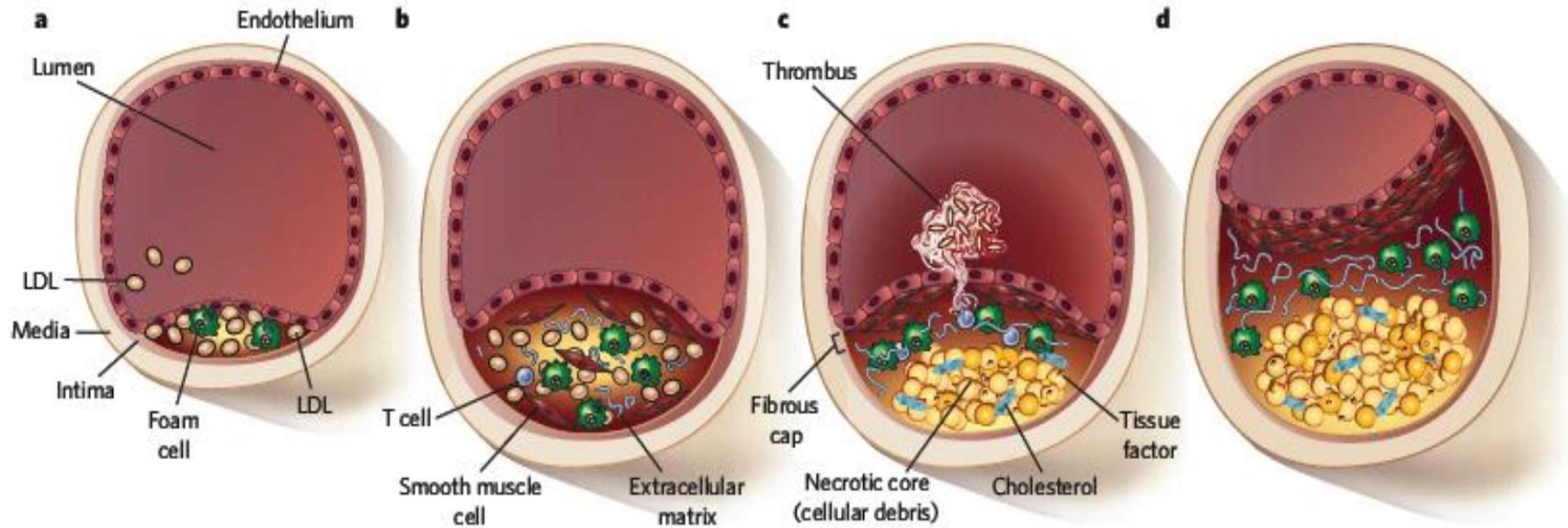
**Dalla quarta decade**

**Crescita dovuta principalmente all'accumulo di lipidi**

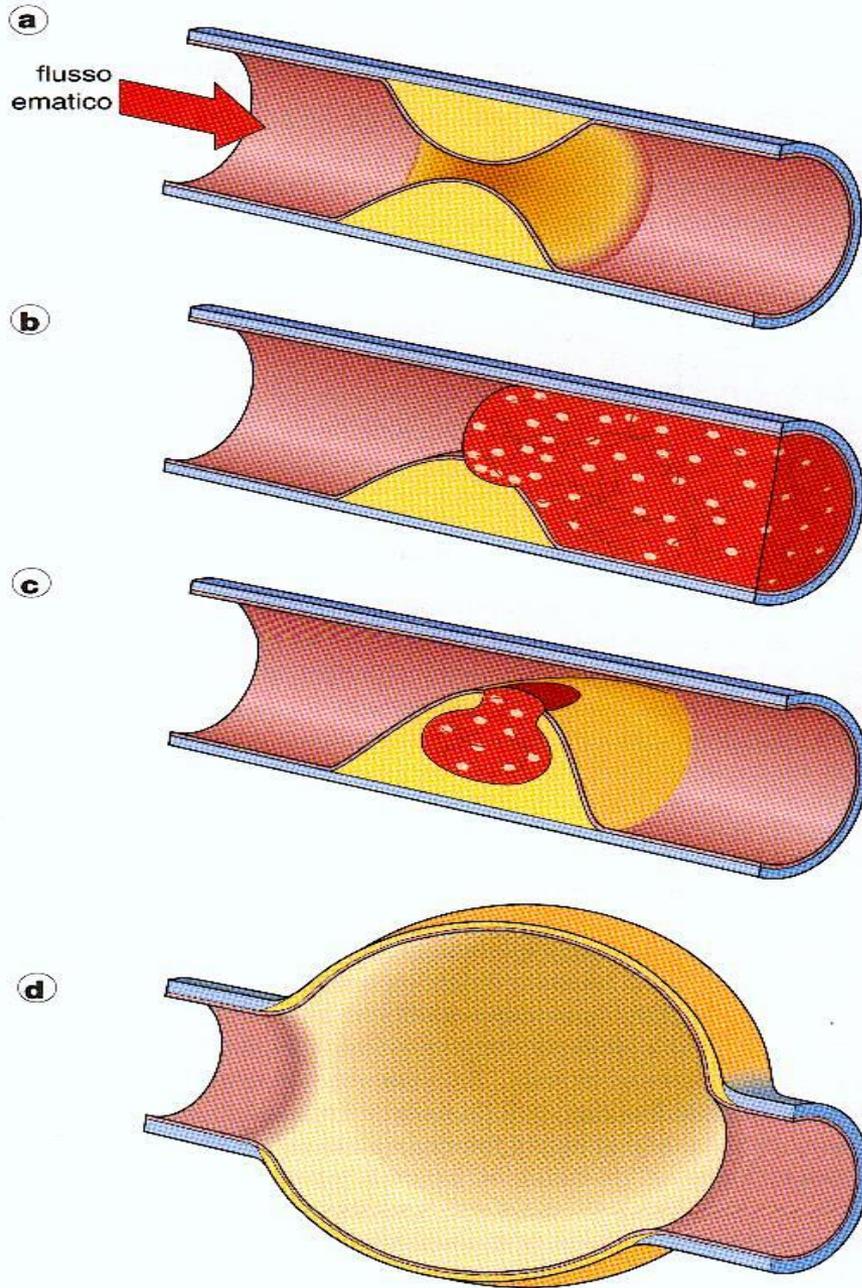
**SMC e collagene**

**Trombosi  
Aneurismi,  
ecc**

# Struttura e possibili complicanze di una placca aterosclerotica



*Complicanze  
dell'ateroma*



flusso  
ematico

Restringimento  
cronico

Trombosi con  
occlusione  
acuta

Emorragia  
nella placca

Aneurisma

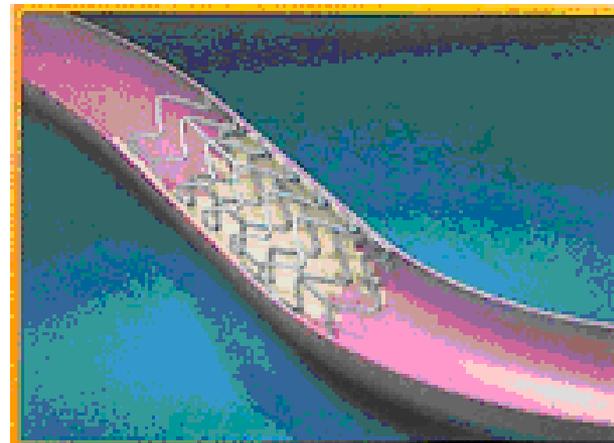
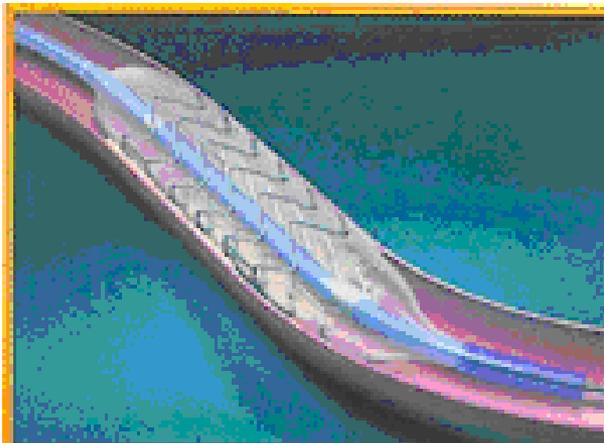
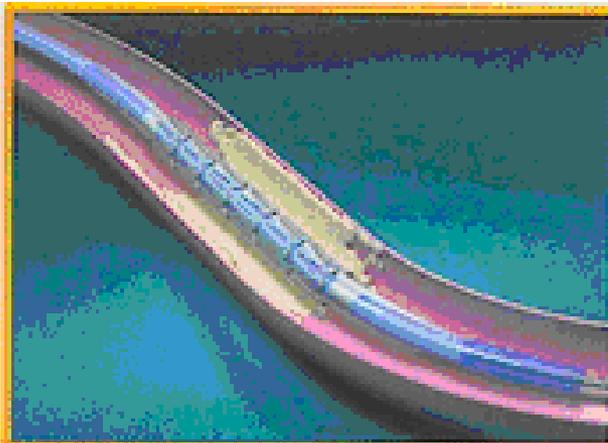
**Figura 10.14** Complicazioni dell'ateroma arterioso. (a) restringimento dell'arteria da ateroma. (b) Trombo sulla placca. (c) Emorragia nella placca. (d) Aneurisma.

# Complicanze dell'ateroma

- ⌘ **Restringimento cronico del lume vasale:** la placca ateromasica in accrescimento protrude nel lume vasale con riduzione progressiva del flusso ematico. L'ischemia cronica del tessuto si manifesta con **atrofia** dell'organo
- ⌘ **Occlusione acuta:** la **trombosi** su una placca ateromasica può occludere bruscamente il lume di una arteria con necrosi ischemica (infarto) del tessuto dipendente. Le manifestazioni cliniche consistono in infarto acuto del miocardio (IMA), ictus, gangrena degli arti inferiori.

# Angioplastica

- Inserimento di uno **stent** (piccola rete metallica montata su un catetere a palloncino) in una arteria ristretta da una placca.
- Una volta nell'area ristretta il palloncino viene gonfiato e lo stent espanso, fino ad adattarsi alla parete interna del vaso. Il catetere viene sgonfiato e rimosso mentre lo stent rimane permanentemente in posizione



# Complicanze dell'ateroma

- ⌘ **Formazione di aneurisma:** le lesioni ATS complicate possono estendersi alla tonaca media → indebolimento della parete → formazione di un aneurisma, tipicamente nel tratto addominale della aorta, che può andare incontro ad improvvisa rottura e gravissima emorragia
- ⌘ **Embolia** dovuta a due possibili fenomeni:
  - l'ulcerazione di una placca può provocare l'entrata in circolo di detriti dell'ateroma con formazione dei cosiddetti emboli di cristalli di colesterolo.
  - un trombo formatosi su una lesione ATS può staccarsi ed andare ad ostruire un vaso a distanza.

# Sindrome metabolica ed ATS

⌘ **Sindrome metabolica:** condizione clinica associata a sovrappeso ed obesità nella quale sono presenti **almeno tre** delle seguenti condizioni:

☒ PA superiore a 85/130 mmHg.

☒ TG plasmatici superiori a 200 mg/dl.

☒ Colesterolo HDL inferiore a 50 mg/dl nella donna e 40 mg/dl nell'uomo.

☒ Glicemia a digiuno superiore a 100-110 mg/dl.

☒ Circonferenza addominale superiore a 88 cm per le donne e 102 per gli uomini.

⌘ Maggiore incidenza di diabete mellito di tipo II (T2DM) e aumentato rischio di malattia cardiovascolare (CVD)

# Marcatori infiammatori



- La malattia cardiovascolare (CVD), è spesso accompagnata da aumento dei marcatori infiammatori: IL-6, IL-18, TNF e **proteina C reattiva** (PCR ultrasensibile).
- **In soggetti con IMA o ictus, livelli elevati di PCR sono predittivi di prognosi infausta**
- **in uomini e donne sani livelli elevati di marcatori infiammatori hanno un valore predittivo verso futuri eventi cardiovascolari**
- I valori di questi marcatori vanno di pari passo con fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, quali obesità e indice di massa corporea (BMI)>30

# Meccanismi di protezione vascolare da parte degli estrogeni



- ⌘ Incremento di HDL-colesterolo e riduzione di LDL-colesterolo: responsabile di circa il 30% della protezione cardiovascolare
- ⌘ Effetti a livello degli endoteli:
  - ☑ Riduzione della permeabilità
  - ☑ Prevenzione della disfunzione: incremento di NO e PGI<sub>2</sub>, riduzione di produzione di ROS
- ⌘ Prevenzione della insulino-resistenza e del T2DM

# Patologie metaboliche ed esercizio fisico



- L'esercizio fisico ha effetti benefici sui meccanismi patogenetici alla base della sindrome metabolica e migliora i fattori di rischio cardiovascolare che la caratterizzano: è uno strumento di prevenzione e di cura.
- Le modalità ottimali con cui l'attività fisica dovrebbe essere effettuata per raggiungere questo obiettivo, in termini di tipologia di esercizio, durata, intensità e frequenza, sono da definire in funzione del tipo di paziente.