



ATEROSCLEROSI E ALTRE FORME DI ARTERIOSCLEROSI

Obiettivi formativi

- Capire cos'è la aterosclerosi
- Sapere perché si forma
- Sapere quali sono le manifestazioni cliniche
- Conoscere i principali fattori di rischio e sapere come misurarli
- Conoscere il concetto di rischio cardiovascolare globale

Definizione

- Con il termine di **arteriosclerosi** viene definita l'ispessimento e indurimento della parete arteriosa
- L'**aterosclerosi** rappresenta una forma particolare di arteriosclerosi, caratterizzata dalla deposizione di lipidi nel contesto dell'intima, a livello di grossi e medi vasi arteriosi, con localizzazione prevalentemente focale
- Le sedi maggiormente colpite dalla malattia sono rappresentate dall'aorta e dai suoi rami principali, dai vasi del circolo cerebrale e degli arti inferiori, ma soprattutto dalle arterie coronarie.

Eziologia

- L'eziologia dell'aterosclerosi è complessa ed esistono difficoltà a rintracciare un unico fattore responsabile della malattia
- Eziopatogenesi multifattoriale
- Allo sviluppo della placca aterosclerotica contribuiscono, in vari gradi, diversi fattori patogenetici.

SVILUPPO DELL'ATEROSCLEROSI

FATTORI DI RISCHIO

FATTORI NON MODIFICABILI



Età



Sesso



Predisposizione
familiare



Processo aterogenetico

SVILUPPO DELL'ATEROSCLEROSI

FATTORI DI RISCHIO

FATTORI MODIFICABILI



Dislipidemia



Ipertensione
arteriosa



Diabete
mellito



Dieta
occidentale

Elevata assunzione di:

- colesterolo,
- grassi saturi,
- zucchero,
- sali,
- alcool.

Bassa assunzione di:

- potassio,
- fibre,
- altri nutrimenti vitali.



Abitudine
al fumo



Processo aterogenetico

Evoluzione dell'aterosclerosi

Cellule
schiumose

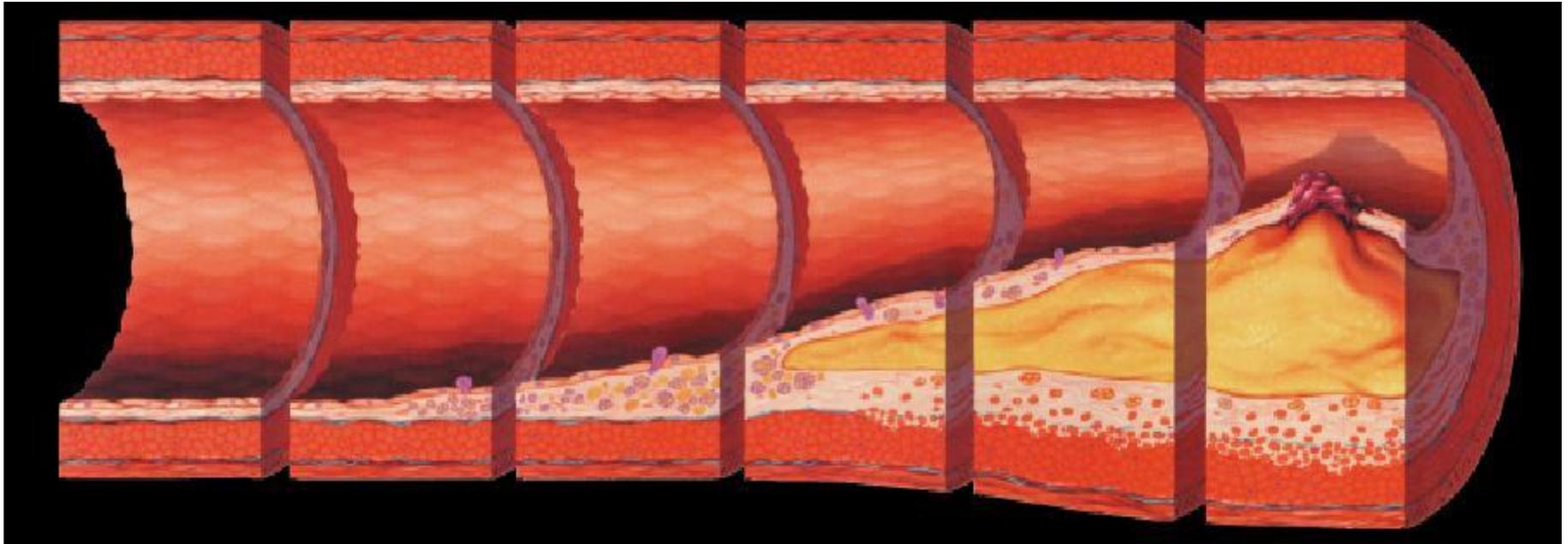
Strie
grasse

Lesione
Intermedia

Ateroma

Placca
Fibrosa

Lesione
Complicate



Disfunzione Endoteliale

Dalla prima
decade

Dalla terza
decade

Dalla quarta
decade

SVILUPPO DELL'ATEROSCLEROSI

PLACCA ATEROMASICA

L'aterosclerosi è un processo patologico nel quale il colesterolo, i detriti cellulari ed altre sostanze si accumulano all'interno della parete cellulare di arterie di grosso o medio calibro formando la cosiddetta placca ateromastica.

Tale placca provoca vari gradi di ostruzione del flusso sanguigno (stenosi).

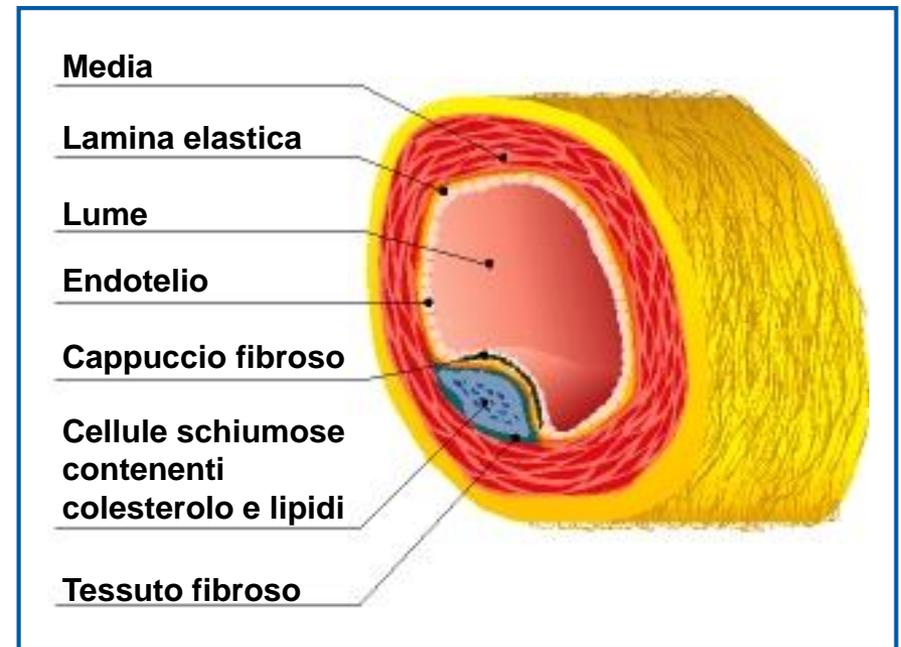
SEDE DI SVILUPPO

La placca ateromastica si sviluppa all'interno dell'intima della parete arteriosa ed evolve portando all'ispessimento e all'indurimento della parete stessa.

COMPONENTI

Ha tre componenti fondamentali:

- cellule, tra cui VSMC (Vascular smooth muscle cells) e monociti/macrofagi/ cellule schiumose di provenienza ematica,
- fibre, matrice di tessuto connettivo e detriti cellulari,
- lipidi, incluso colesterolo.



Evoluzione Clinica

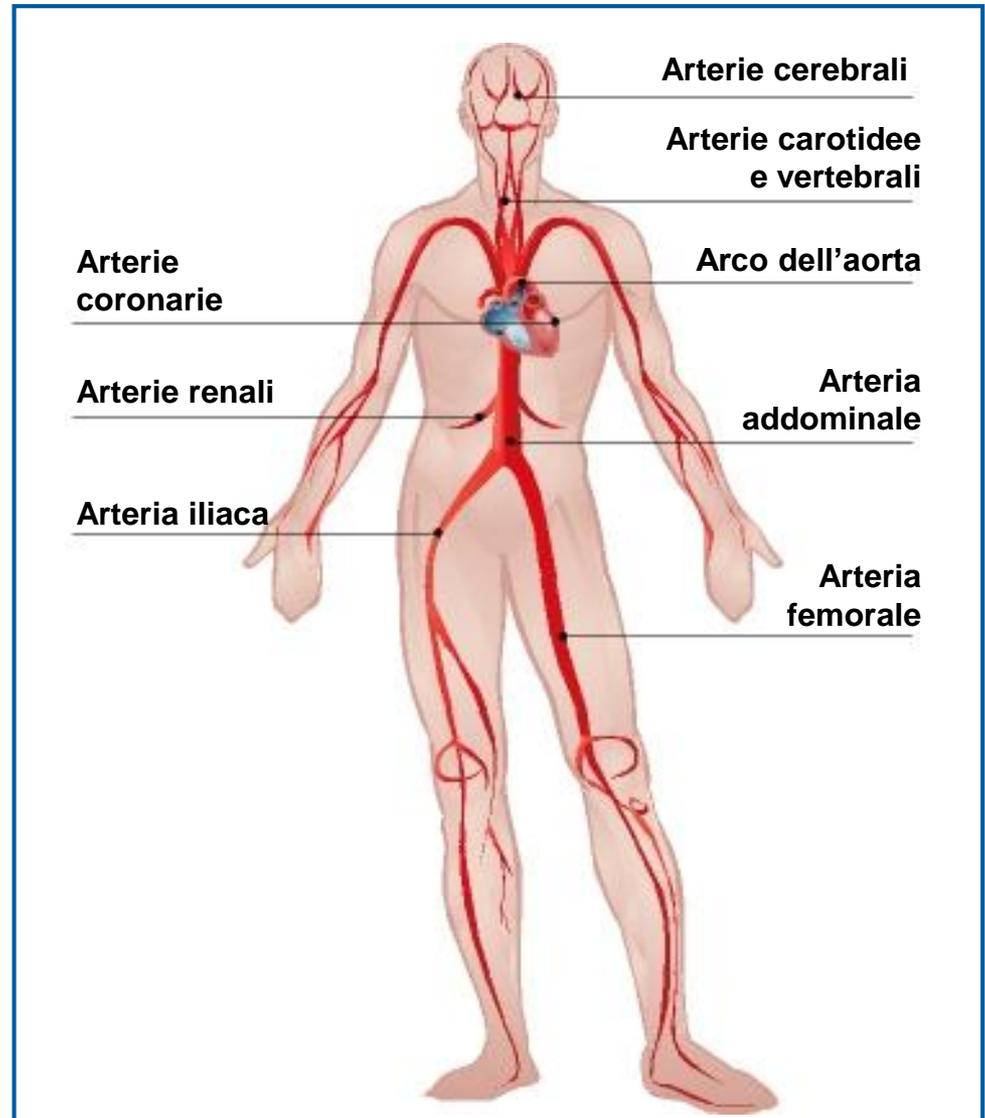
- Le variazioni morfologiche delle placche dipendono dalla diversa combinazione di tutte queste componenti.
- La placca ateromastica, aumentando di volume, tende a protrudere nel lume; nel suo pieno sviluppo, essa può andare incontro ad una serie di modifiche che danno luogo alle “placche complicate”:
 - Ulcerazione della superficie
 - Trombosi
 - Emorragia
 - Calcificazione massiva
 - Atrofia → frammentazione → dilatazione aneurismatica

SVILUPPO DELL'ATEROSCLEROSI

SITI DI SVILUPPO DELLE PLACCHE ATEROMASICHE

Le placche ateromasiche tendono a formarsi nei punti di ramificazione del sistema vascolare arterioso, dove il flusso del sangue è più turbolento ed è più probabile che si verifichi un danno all'endotelio.

Nella figura sono rappresentati i siti più frequenti di sviluppo delle placche ateromasiche.



PRINCIPALI SINDROMI CLINICHE DI ORIGINE ARTERIOSCLEROTICA

Una seconda, importante conseguenza clinica dell'aterosclerosi è rappresentata dalla possibile formazione locale di trombi, con ostruzione completa o pressoché completa di un'arteria.

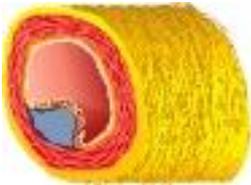
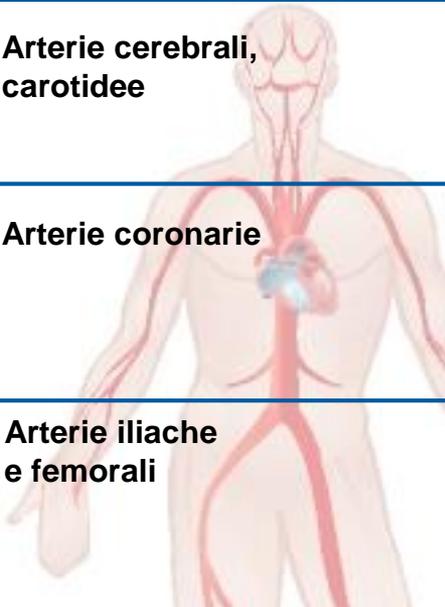
L'occlusione di un'arteria terminale provoca una brusca mancata irrorazione dei tessuti tributari del vaso, con comparsa di fenomeni di necrosi, noti altresì con il termine di **infarto**.

Le sedi maggiormente suscettibili ai danni provocati

- Miocardio
- Encefalo
- Apparato gastrointestinale
- Rene
- Arti

PATOLOGIE CONSEGUENTI ALLA PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI

TIPI DI MANIFESTAZIONE CLINICA IN RELAZIONE AL GRADO DI STENOSI E ALL'ARTERIA COLPITA

		GRADO DI STENOSI		
		 Stenosi	 Stenosi occlusiva (o trombosi)	 Distacco di embolo
ARTERIE COLPITE	Arterie cerebrali, carotidee 	TIA	Ictus	TIA Ictus
	Arterie coronarie	Angina pectoris	Infarto del miocardio	Infarto del miocardio
	Arterie iliache e femorali	Claudicatio intermittens	Dolore ischemico a riposo Necrosi ischemica	Dolore ischemico a riposo Necrosi ischemica

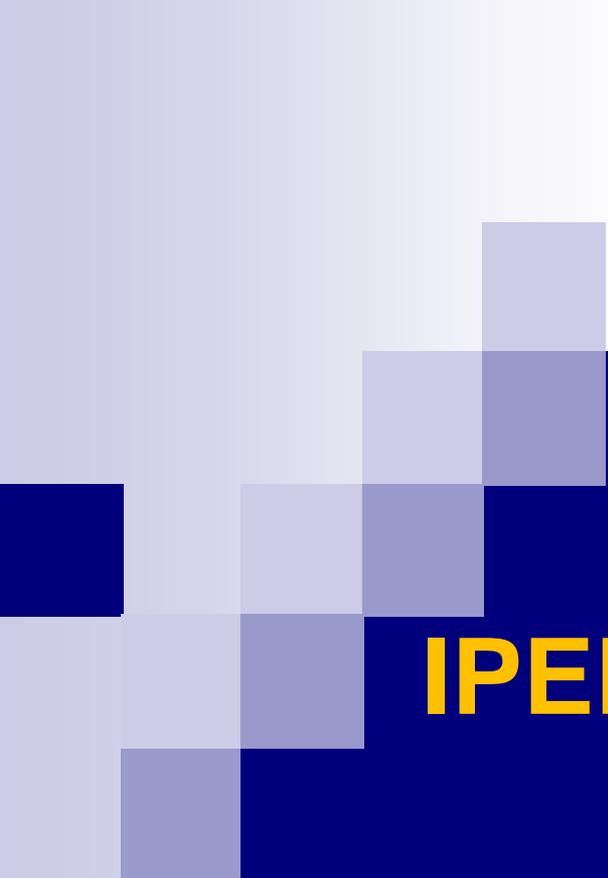
PRINCIPALI SINDROMI CLINICHE DI ORIGINE ARTERIOSCLEROTICA

Le conseguenze cliniche dell'aterosclerosi sono legate alla riduzione del calibro dei vasi interessati dalla malattia ed al conseguente ridotto apporto di ossigeno ai tessuti che da tali vasi dipendono per il fabbisogno energetico.

La situazione che si viene a creare viene definita come *ischemia*.

Il grado di ischemia provocato dalla malattia dipende da vari fattori:

- presenza o meno di circoli collaterali;
- interessamento di un vaso arterioso cosiddetto terminale;
- la velocità di instaurazione del restringimento stesso;
- il lavoro svolto in quel determinato momento dall'organo in causa;



**Fattori di rischio per
Aterosclerosi:
IPERTENSIONE ARTERIOSA
E DISLIPIDEMIE**

Definizione

- **L'ipertensione arteriosa è definita da un aumento dei livelli pressori al di sopra dei valori che sono comuni nella popolazione normale.**
- **La pressione arteriosa della popolazione presenta delle variazioni che sono in rapporto a diversi fattori.**
- **Attualmente si tende a considerare l'ipertensione arteriosa non come una malattia in senso stretto, quanto piuttosto come un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie.**
- **L'aumento dei valori pressori può riguardare sia i livelli della pressione sistolica che quelli della pressione diastolica.**

Classificazione della pressione arteriosa per soggetti di età ≥ 18 anni

Categoria	Sistolica		Diastolica
Normale	< 120 e		< 80
Pre-ipertensione	120- 139	o	80-89
Ipertensione			
Stadio I	140-159	o	90-99
Stadio II	≥ 160	o	≥ 100

(classificazione fatta sulla base della media di 2 misurazioni in 2 occasioni diverse in soggetti non in terapia farmacologica e non affetti da malattia acuta)

Tab. 1.1 *Classificazione dell'ipertensione arteriosa.*

Ipertensione sistolica

Arteriosclerosi dell'arco aortico
Insufficienza aortica
Anemia
Fistole arterovenose
Ipertiroidismo

Ipertensione sistodiastolica

Ipertensione essenziale ~ 95 %
Ipertensione secondaria ~ 5%

- *Endocrina*
 - Feocromocitoma
 - Iperaldosteronismo primitivo (morbo di Conn)
 - Sindrome di Cushing
 - Sindromi adrenogenitali
 - Acromegalia
 - *Renale*
 - Renovascolare
 - Parenchimatosa:
 - glomerulonefrite acuta
 - glomerulonefrite cronica
 - pielonefrite cronica
 - rene policistico
 - nefropatia diabetica
 - nefropatia da farmaci
 - Tumori secernenti renina
 - *Neurogena*
 - *Coartazione aortica*
 - *Preeclampsia*
 - *Policitemia*
 - *Ipertensione da farmaci*
-

Ipertensione arteriosa essenziale: eziopatogenesi

- Età
- Ereditarietà
- Dieta
- Ruolo del sistema simpatico
- Influenze psichiche
- Sistema renina-angiotensina

Ipertensione arteriosa essenziale: fisiopatologia

- L'aumento dei livelli pressori condiziona lo stabilirsi di una patologia vascolare: vengono danneggiati soprattutto alcuni organi particolarmente sensibili agli effetti delle variazioni della pressione arteriosa
- L'ipertensione costituisce in primo luogo un fattore di rischio per l'insorgenza di aterosclerosi: colpisce in particolare le coronarie, ed è responsabile di un numero molto elevato di decessi
- In secondo luogo, rilevanti aumenti pressori sono in grado di provocare una sofferenza anche a livello delle arteriole di piccolo calibro:
 - Rene
 - Encefalo

Iperensione arteriosa essenziale: fisiopatologia

- Quando la pressione arteriosa aumenta, l'autoregolazione vasale interviene a determinare una costrizione, al fine di impedire che le arteriole stesse siano sottoposte ad un insulto meccanico eccessivo da parte dell'onda sfigmica.
- Tale autoregolazione può esercitarsi soltanto entro certi limiti, oltre i quali il meccanismo di protezione viene meno.
- Se l'insulto meccanico si prolunga nel tempo, al parete vasale va incontro a fenomeni di arteriosclerosi.

Segni e Sintomi

- L'ipertensione primitiva è asintomatica finché non si sviluppano complicanze a livello degli organi bersaglio.
- L'ipertensione non complicata non provoca vertigini, flush al volto, cefalea, affaticabilità o epistassi

Segni e Sintomi

- La presenza di un quarto tono all'auscultazione e di un'onda P ampia e bifida all'ECG sono tra i segni più precoci di cardiopatia ipertensiva.
- Successivamente può aversi l'evidenza ecocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra.
- La rx del torace è spesso normale fino alla fase dilatativa della cardiopatia ipertensiva

Diagnosi

- Misurazione periodica
- ECG
- Rx Torace
- Ecocardiogramma
- Esame del fondo oculare
- Ecografia renale
- Ecodoppler TSA
- Esami ematochimici

Terapia

- Dietetica / comportamentale
- Farmacologica
 - Diuretici
 - β -bloccanti
 - Calcio antagonisti
 - Ace-inibitori
 - Inibitori dei recettori vascolari per l'Angiotensina II

LIPOPROTEINE

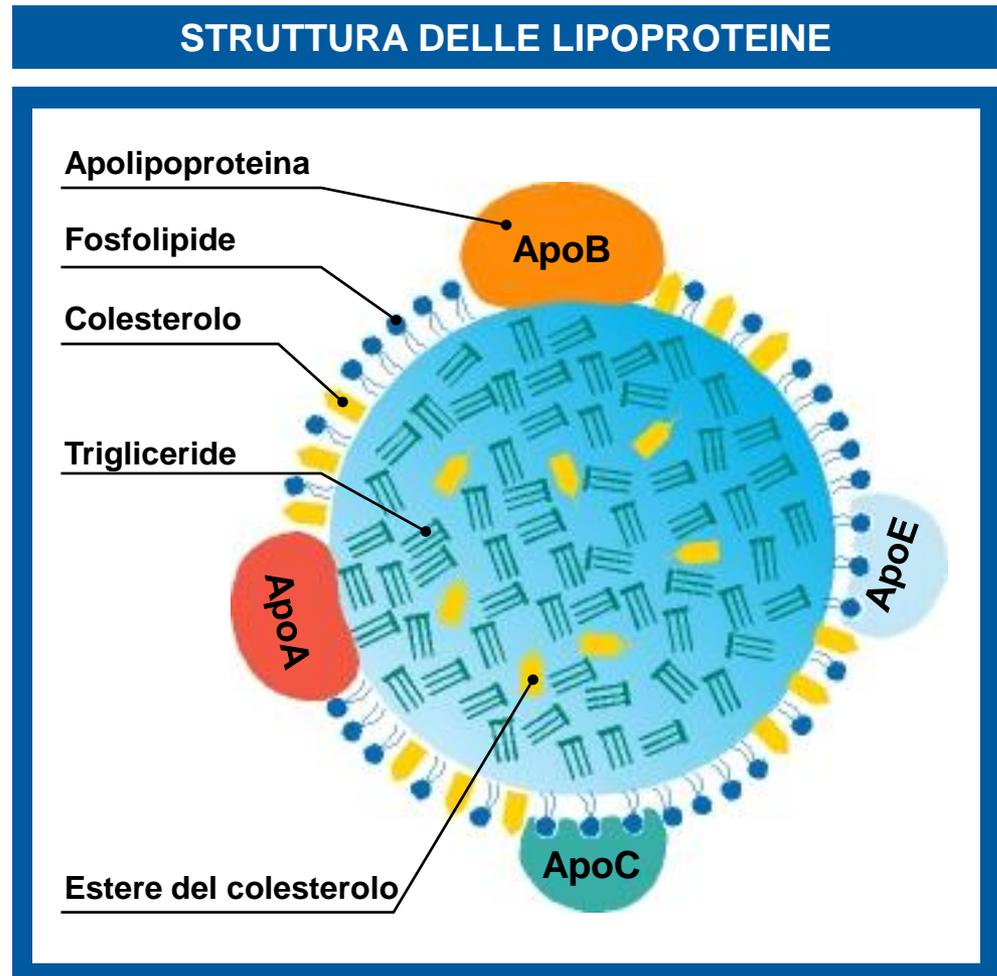
DEFINIZIONE E STRUTTURA

Il colesterolo e i trigliceridi sono insolubili in acqua.

Di conseguenza, per consentirne il trasporto in circolo, vengono associati a proteine denominate apolipoproteine.

Questi complessi “carriers” vengono chiamati lipoproteine.

Sono complessi chimici costituiti da un nucleo lipidico idrofobo, contenente esteri del colesterolo e trigliceridi, circondato da uno strato superficiale idrofilo composto da fosfolipidi, proteine e colesterolo libero.

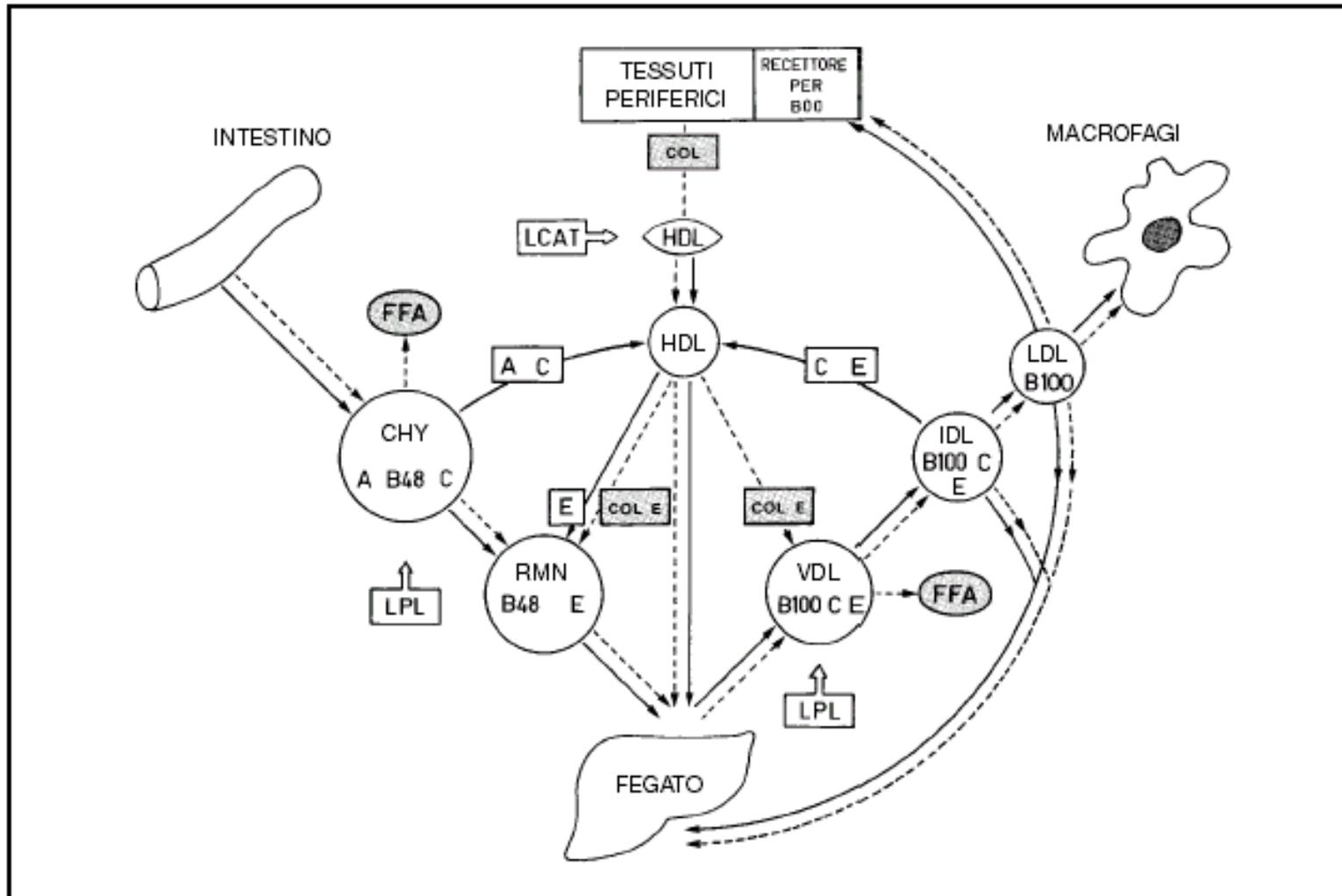


LIPOPROTEINE

FUNZIONI

Lipoproteina	Funzioni
Chilomicroni	Sono le lipoproteine che compaiono in circolo a seguito di un pasto. Trasportano i grassi esogeni (assunti con la dieta) dall'intestino tenue alle sedi di utilizzo e di deposito.
VLDL	Sono i principali carriers dei trigliceridi endogeni e del colesterolo epatico, che trasportano alle sedi di impiego o di deposito.
IDL	Sono i principali prodotti della degradazione delle VLDL.
LDL	Generate dalle IDL, trasportano il 60-70% del colesterolo del sangue verso i tessuti.
HDL	Trasportano il 20-30% del colesterolo del sangue verso il fegato per l'escrezione.

Trasporto dei Lipidi



DEFINIZIONE

Le dislipidemie sono patologie caratterizzate da anomalie del metabolismo di lipidi e lipoproteine con conseguente alterazione delle loro concentrazioni plasmatiche.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA

In base all'eziologia è possibile distinguere in:

- *dislipidemie primitive*
- *dislipidemie secondarie.*

DISLIPIDEMIE PRIMITIVE

Le dislipidemie primitive sono causate da difetti genetici nel metabolismo di lipidi e lipoproteine (ad esempio assenza o difetti del recettore per le LDL o delle Apo B che provocano ipercolesterolemia).

DISLIPIDEMIE SECONDARIE

Le dislipidemie secondarie possono insorgere come conseguenza di:

- patologie (obesità, diabete, insufficienza renale, etc.)
- assunzione di alcool, farmaci (es. diuretici tiazidici) od ormoni (es. steroidi, contraccettivi orali).

Nella maggior parte dei casi, tali condizioni causano un'alterazione del catabolismo delle lipoproteine. Le dislipidemie secondarie possono coesistere con le dislipidemie primitive.

CLASSIFICAZIONE

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA

DISLIPIDEMIE SECONDARIE

PRINCIPALI CAUSE	PROFILO DI LIPIDI/LIPOPOTEINE		
	Lipoproteine elevate	Lipoproteine basse	Lipidi elevati
Diabete mellito	VLDL e LDL	HDL	Trigliceridi
Obesità	VLDL e LDL	HDL	Trigliceridi
Ipotiroidismo	VLDL e LDL	-	-
Malattie renali (sindrome nefrosica: insufficienza renale cronica)	VLDL e LDL	-	Trigliceridi
Malattie epatiche (cirrosi biliare primaria)	LDL	-	-
Abuso di alcool	VLDL e LDL	-	Trigliceridi

Altre cause di dislipidemie secondarie sono: colestasi, mielomatosi, gravidanza.

SIGNIFICATO CLINICO: RUOLO DI LIPIDI E LIPOPROTEINE NELL'ATEROSCLEROSI

DISLIPIDEMIE E ATEROSCLEROSI

La dislipidemia gioca un ruolo centrale nello sviluppo dell'aterosclerosi. In particolare, livelli elevati di LDL, aspetto comune delle dislipidemie di tipo IIa e IIb così come di numerose cause secondarie di dislipidemia, sono strettamente implicati nel processo aterogenetico.

La gravità dell'aterosclerosi è direttamente proporzionale ai livelli ematici di colesterolo.

RUOLO DI LIPIDI E LIPOPROTEINE NELL'ATEROSCLEROSI

Lipidi e lipoproteine	Ruolo nell'aterosclerosi
Chilomicroni	I chilomicroni sono grosse molecole e poiché non possono penetrare nelle pareti delle arterie non sono implicate nello sviluppo dell'aterosclerosi.
VLDL	Le VLDL sono coinvolte nelle vie biochimiche di formazione delle LDL. Sono pertanto indirettamente coinvolte nello sviluppo di aterosclerosi.
IDL	Recentemente è stato dimostrato come livelli elevati di IDL predispongano allo sviluppo di aterosclerosi.
LDL	Il colesterolo trasportato dalle LDL contribuisce allo sviluppo dell'aterosclerosi sia danneggiando l'endotelio, prima tappa del processo aterosclerotico, sia accumulandosi nell'intima dell'arteria, inducendo la formazione e l'accrescimento della placca ateromasica. In particolare, una recente ricerca ha identificato le LDL piccole e dense come le più aterogene tra le tre sottoclassi di LDL. Inoltre, le LDL vengono chimicamente modificate, probabilmente nel sottoendotelio, in LDL ossidate (ox-LDL), la loro forma più aterogena.

SIGNIFICATO CLINICO: RUOLO DI LIPIDI E LIPOPROTEINE NELL'ATEROSCLEROSI

DISLIPIDEMIE E ATEROSCLEROSI

RUOLO DI LIPIDI E LIPOPROTEINE NELL'ATEROSCLEROSI

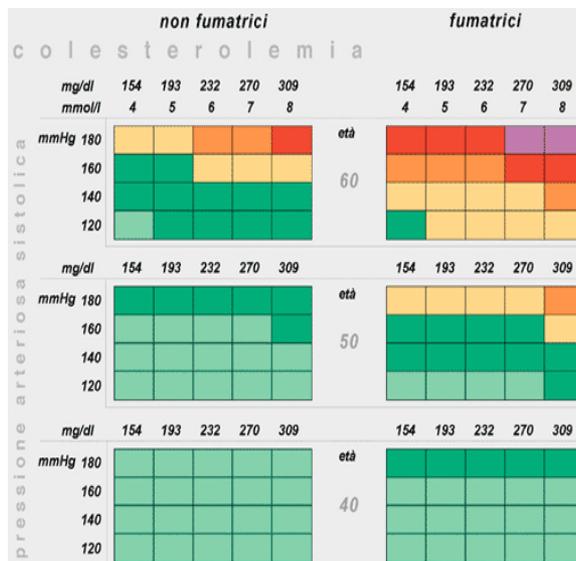
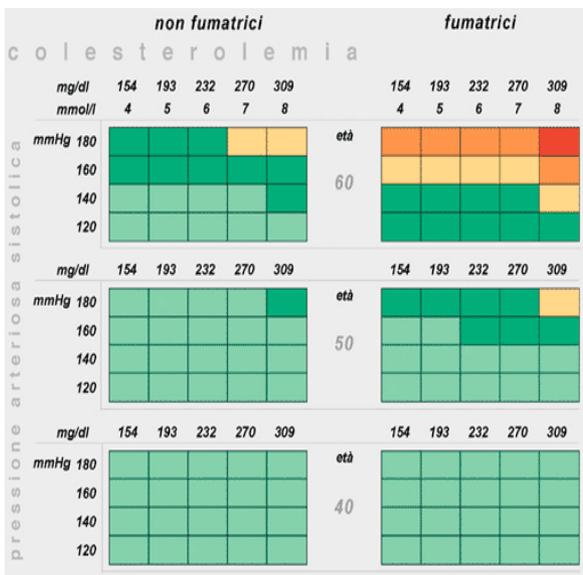
Lipidi e lipoproteine	Ruolo nell'aterosclerosi
Lp(a)	<p>Il ruolo della lipoproteina (a) non è ancora chiaro ma può rappresentare un legame tra il metabolismo lipidico e la coagulazione del sangue.</p> <p>Inoltre, la lipoproteina (a) è un marker importante dell'aterosclerosi.</p>
HDL	<p>Le HDL sono inversamente correlate allo sviluppo dell'aterosclerosi in quanto antagonizzano l'effetto delle LDL. Infatti captano il colesterolo dalle cellule morenti e dal ricambio delle membrane cellulari e lo trasportano al fegato per l'escrezione (trasporto inverso del colesterolo).</p> <p>Le HDL quindi proteggono dall'aterosclerosi.</p>
Trigliceridi	<p>Livelli elevati di trigliceridi (ipertrigliceridemia) sono associati ad alterazioni del metabolismo delle altre lipoproteine.</p> <p>I trigliceridi sono correlati con la ripartizione delle sottoclassi delle LDL: è stato notato che i pazienti con ipertrigliceridemia hanno una predominanza di LDL piccole e dense, notevolmente aterogene.</p> <p>Per questo motivo, i livelli dei trigliceridi vengono monitorati insieme alle lipoproteine nei pazienti a rischio di CVD.</p>

Concetto di Rischio Cardiovascolare Globale

Donne non diabetiche

diabetiche

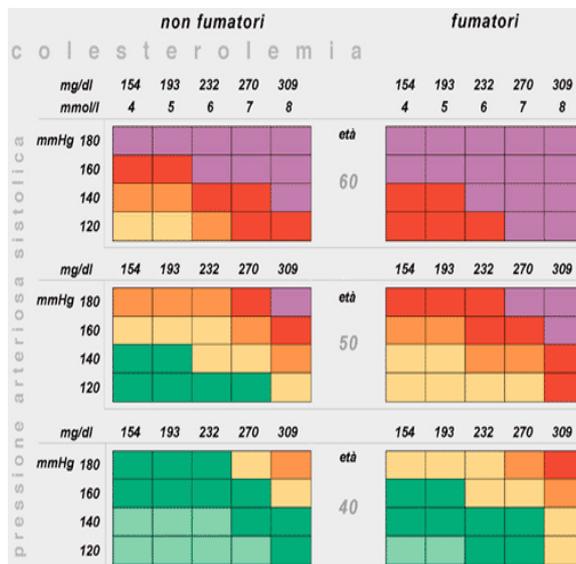
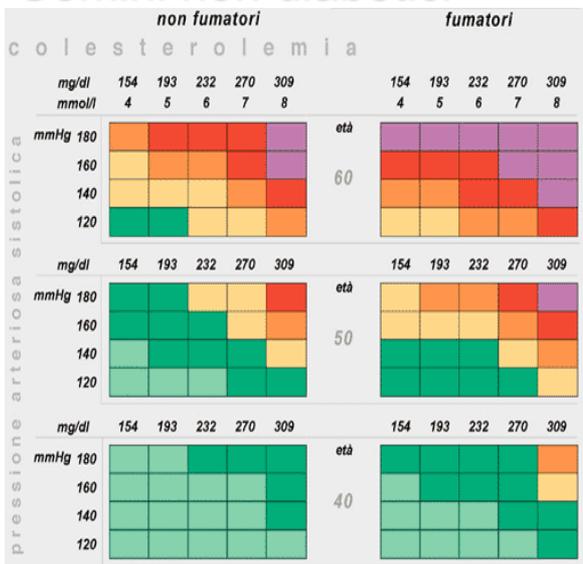
Le carte di Rischio ISS



Rischio CVD a 10 anni

Uomini non diabetiche

diabetiche



CRI VI	oltre 30%
CRI V	20% - 30%
CRI IV	15% - 20%
CRI III	10% - 15%
CRI II	5% - 10%
CRI I	meno 5%