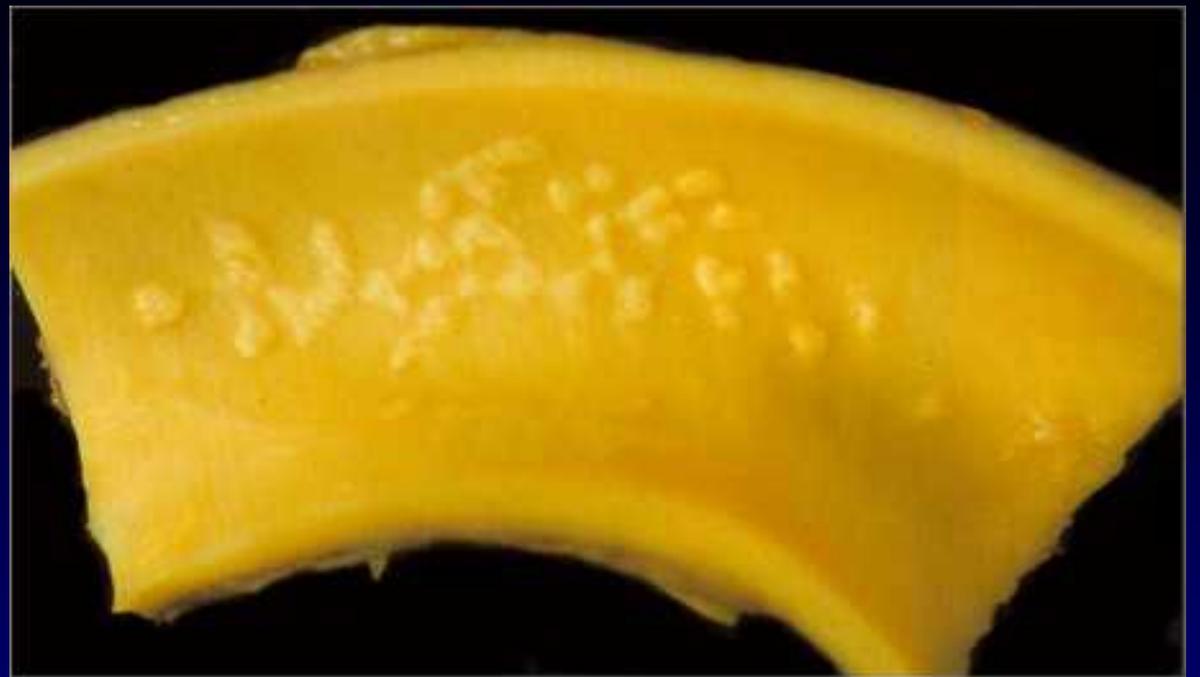


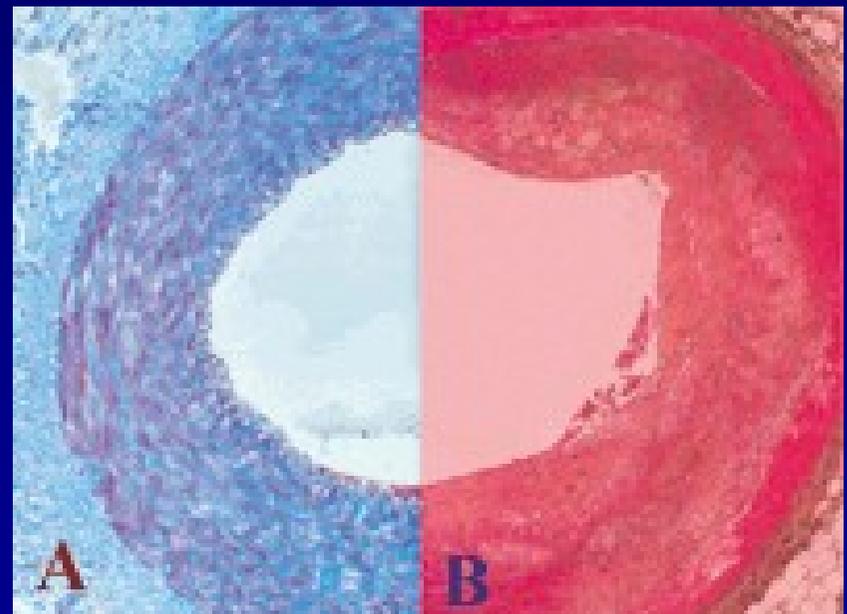
# ATEROSCLEROSI

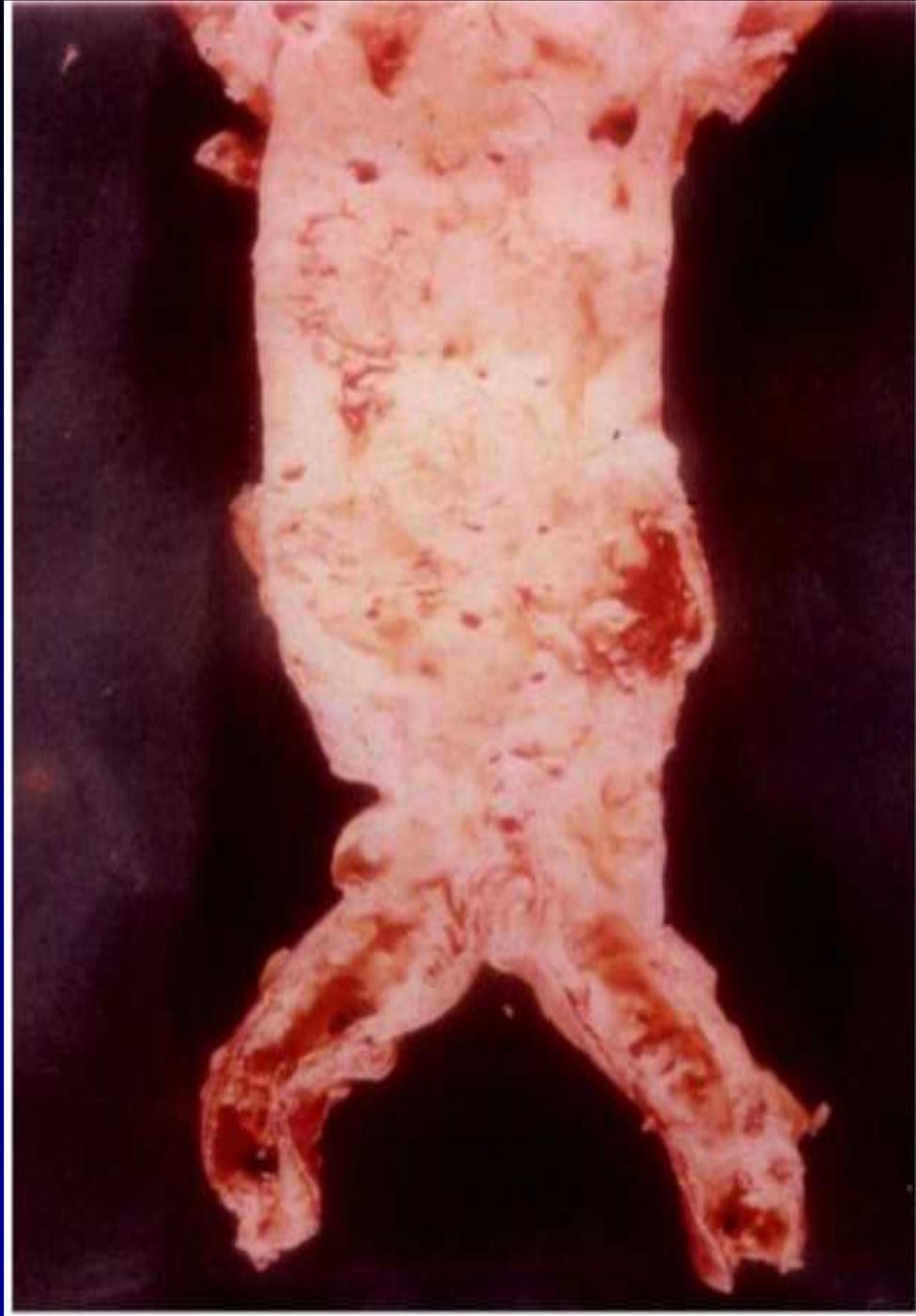
2007





Aorta - Piccole placche di lipidi







# ATEROSCLEROSI

## DEFINIZIONE CLINICA

Processo morboso a carattere progressivo che inizia generalmente nell'infanzia e si esprime clinicamente durante la media e terza età.

# ARTERIOSCLEROSI

“Indurimento delle arterie  
(Lobstein, 1829)

Gruppo di affezioni che hanno in comune l'ispessimento e la perdita di elasticità della parete arteriosa.

- 1) ATEROSCLEROSI → “Atheroma”
- 2) Sclerosi calcifica mediale di Monckeberg
- 3) Arteriolosclerosi (ialina, iperplastica)

**O.M.S. 1957**

**L'aterosclerosi è caratterizzata da un alterazione della tunica interna (INTIMA) della parete arteriosa, dovuta all'accumulo di lipidi, carboidrati complessi, tessuto fibroso e cellule ematiche, associata ad alterazioni della tunica media.**



**Stenosi e/o Occlusioni Arteriose  
Aneurismi**

**PRINCIPALI CAUSE DI MORTE PER CARDIOVASCOLARI  
ATEROSCLEROTICHE  
USA - 2005**

Negli Stati Uniti le malattie cardiovascolari colpiscono circa 70 milioni di persone, provocando 1 milione di morti per anno.

Cardiopatía Ischemica e stroke, da sole, sono responsabili del 40% di tutte le morti.

Nel 2005 la spesa per tale patologia è stata di 394 miliardi di dollari

# FATTORI DI RISCHIO

Numerosi studi epidemiologici, condotti negli ultimi 25 anni, hanno consentito di individuare alcune variabili individuali che si associano a un maggior rischio di malattia: queste variabili sono state definite fattori di rischio cardiovascolare

## Definizione di fattore di rischio

- ✧ Non è un agente causale , ma un **INDICATORE DI PROBABILITA'** che lo stesso possa associarsi ad una determinata complicanza d'organo.
- ✧ La sua assenza non esclude la comparsa della malattia.
- ✧ La presenza di più fattori di rischio, **aumenta notevolmente il rischio di malattia.**

# FATTORI DI RISCHIO PER ATEROSCLEROSI



## Non modificabili

- Età
- Sesso
- Familiarità

## Modificabili

- **Dislipidemia**
  - *elevati livelli di LDL*
  - *bassi livelli di HDL*
  - *Trigliceridi*
  - *Lp(a)*
  - *IDL (?)*
- **Abuso di alcool**
- **Vita sedentaria**
- **Iperuricemia**
- **Obesità**
- **Iperomocisteinemia**
- **Ipertensione**
- **Fumo**
- **Diabete**
- **Fattori Psicosociali**

# ALTERAZIONE DEL METABOLISMO LIPIDICO

CLASSE DI COLESTEROLO	VALORI	CLASSIFICAZIONE
<b>Colesterolo totale</b>	< 200	Desiderabile
	200-239	Moderatamente alto
	≥240	Alto
<b>Colesterolo LDL</b>	< 100	Ottimale
	100-129	Quasi ottimale
	130-159	Moderatamente alto
	160-189	Alto
	≥190	Molto alto
<b>Colesterolo HDL</b>	< 40	Basso
	≥60	Alto
<b>Trigliceridi</b>	≥ 150 mg/dl	Alto

# ALTERAZIONE DEL METABOLISMO LIPIDICO

- Trigliceridi : ruolo patogenetico meno importante
- Lp(a) : ruolo ancora dibattuto

## FIBRINOGENO

Il fibrinogeno è una glicoproteina sintetizzata dal fegato, che, trasformandosi in fibrina, permette la formazione del trombo emostatico e quindi svolge un ruolo essenziale nel processo di coagulazione del sangue.

# FUMO DI SIGARETTA

Aterosclerosi

Cancro del polmone

Malattia respiratoria cronica

Effetti negativi  
sui vasi



Azione lesiva su endotelio  
Inibisce sostanze vasodilatatrici  
Aumenta la viscosità ematica  
Aumenta le catecolamine



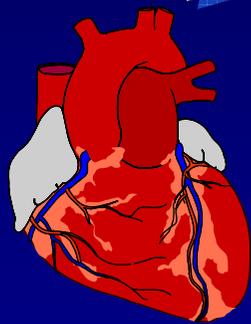
# IPERTENSIONE ARTERIOSA



Azione lesiva sull'endotelio

Pad >90 mmHg e/o Pas >140 mmHg

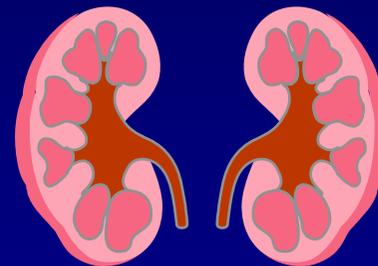
## *Ipertensione*



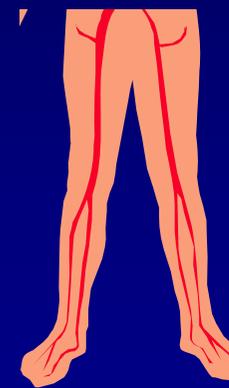
Angina pectoris  
Angina instabile  
Infarto miocardico  
Morte improvvisa  
Scompenso cardiaco



TIA  
Ictus ischemico  
Ictus emorragico



Patologia  
renovascolare  
Insufficienza renale



Claudicatio  
Aneurisma  
Ischemia degli arti

## Classificazione della Pressione Arteriosa per Adulti di età >18 anni

<b>Categoria</b>	<b>PA sistolica</b>	<b>e/o</b>	<b>PA diastolica</b>
Ottimale	<120	e	<80
<b>Normale</b>	<b>&lt;130</b>	<b>e</b>	<b>&lt;85</b>
Ai limiti alti della norma	130-139	e	85-89
<b>Ipertensione</b>	<b>≥140</b>	<b>o</b>	<b>≥90</b>
Stadio 1	140-159	o	90-99
Stadio 2	160-179	o	100-109
Stadio 3	≥ 180	o	≥ 100

**DIABETE MELLITO**

— Altera il metabolismo lipidico  
e glicidico (> trigliceridi, < HDL).  
Azione trombofilica

**OBESITA'**

**SINDROME METABOLICA**

**FATTORI DI RISCHIO PSICOSOCIALI**

**VITA SEDENTARIA**

## Obesità-Sovrappeso

<b>Indice di Massa Corporea (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>WHO</b>	<b>Descrizione comune</b>
<b>&lt;18.5</b>	<b>Sottopeso</b>	<b>Magro</b>
<b>18.5-24.9</b>	<b>Normale</b>	<b>Normale</b>
<b>25.0-29.9</b>	<b>Sovrappeso Grado 1</b>	<b>Sovrappeso</b>
<b>30.0-39.9</b>	<b>Sovrappeso Grado 2</b>	<b>Obeso</b>
<b>&gt;40</b>	<b>Sovrappeso Grado 3</b>	<b>Grande Obeso</b>

# Sindrome Metabolica: criteri ATP III

Diagnosis is made when 3 or more of the risk are present

Risk Factor	Defining Level
• Abdominal obesity* (waist circumference) †	
Men	>102 cm (>40 in)
Women	>88 cm (>35 in)
• Triglycerides	≥150 mg/dL
• High-density lipoprotein cholesterol	
Men	<40 mg/dL
Women	<50 mg/dL
• Blood pressure	≥130/≥85 mm Hg
• Fasting glucose	≥110 mg/dL

# What is "STRESS"?

Although the term "stress" is in general use, it is so imprecise that, in agreement with other review groups, the Expert Working Group examined separately those variables that are commonly regarded as components of stress.

These include:

1. depression, anxiety, panic disorder
2. social isolation and lack of quality social support
3. acute and chronic life events
4. psychosocial work characteristics
5. Type A behaviour
6. hostility.

Emotional Factors: 1 - 5 - 6

Chronic stressors: 2 - 3 - 4



# "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors

"STRESSORS"	Correlazione tra stress e cardiopatia ischemica		
	Buona evidenza	Media evidenza	Bassa evidenza
Depressione	X		
Ansia ed attacchi di panico			X
Isolamento sociale e basso tenore di vita	X		
Eventi di vita traumatici ( <i>lutti*</i> , <i>terremoti**</i> )	X**	X*	
Tipo di ambiente lavorativo			X
Personalità di tipo A			X
Carattere ostile			X

## HEMOSTATIC FACTORS

- Fibrinogen
- Coagulation factor VII
- Fibrinolytic Activity
- Plasminogen Activator Inhibitor 1

## INFLAMMATION

- C-Reactive Protein

# POTENTIAL NEW CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

## CHRONIC INFECTION

- Chlamydia Pneumoniae
- Cytomegalovirus
- Helicobacter Pylori

## GENETIC MARKERS

## METABOLICS

- Lipoprotein (a)
- Homocysteina

# L'Endotelio

---





**La superficie delle cellule endoteliali in un uomo adulto è composta:**

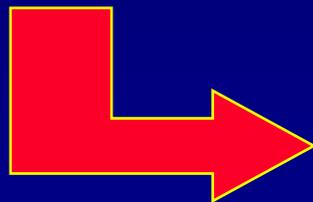
- da 1 a  $6 \times 10^{13}$  cellule
- 1,5 Kg di peso
- copre un superficie di circa 600 m<sup>2</sup>

# L'ENDOTELIO NELLA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

**“ ENDOTHELIAL CELLS...(ARE)...MORE THAN  
A SHEET OF NUCLEATED CELLOPHANE”  
LORD FLOREY, 1966**



**RUOLO CENTRALE NELLA REGOLAZIONE  
DELL'OMEOSTASI CARDIOCIRCOLATORIA  
1998**



- **TONO VASCOLARE**
- **ADESIONE E AGGREGAZIONE PIASTRINICA**
- **COAGULAZIONE LOCALE**
- **CRESCITA VASCOLARE**

# NORMAL ENDOTHELIAL FUNCTION AND MAJOR ENDOTHELIAL MEDIATORS

## VASOMOTOR TONE

### Vasodilation

Nitric Oxide  
Prostacyclin  
EDHF\*

### Vasoconstriction

Endothelin-1  
Thromboxane A<sub>2</sub>  
ACE

## INTIMAL GROWTH REGULATION

### Growth regulation

Nitric Oxide  
Glycosaminoglycans  
Transforming growth  
Factor-beta  
Inhibitors of platelets  
and leukocyte adhesion

### Growth promotion

Endothelin-1

\* EDHF: endothelium-derived hyperpolarizing factor

**D.L. Sherman, J. Loscalzo**  
**CARDIOLOGIA 1997**

# NORMAL ENDOTHELIAL FUNCTION AND MAJOR ENDOTHELIAL MEDIATORS

## HEMOSTASIS/ ANTITHROMBOTIC ACTIVITY

### Anticoagulation

Glycosaminoglycans  
Thrombomodulin

### Fibrinolysis

t-PA  
u-PA

### Platelet inhibition

Nitric Oxide  
Prostacyclin  
Ecto-ADPase

### Thrombosis

PAI-1

### Platelet activation

Thromboxane A<sub>2</sub>

t-PA: tissue-type plasminogen activator; u-PA: urokinase-type plasminogen activator; PAI-1: plasminogen activator inhibitor type 1.

**D.L. Sherman, J. Loscalzo**  
**CARDIOLOGIA 1997**

*Da tenere presente che l'Endotelio ha tre importanti funzioni particolarmente rilevanti per il processo aterosclerotico:*

- 1. costituzione di una barriera selettiva tra il compartimento intravascolare e i tessuti.*
- 2. Funzione di trasporto delle lipoproteine nella parete vascolare.*
- 3. Mantenimento di una superficie endoteliale libera da adesioni leucocitarie “tono adesivo”.*

# “Response to injury”: Fattori sistemici

L'ipotesi della “Response to injury”, poggia su la perdita da parte dell'endotelio di queste importanti funzioni e costituisce l'evento preliminare del processo aterosclerotico.

Numerose sono le fonti di ingiuria sull'endotelio:

- alterazione del metabolismo lipidico (aumento dell'LDL – soprattutto delle LDL ossidate, lipoproteina (a), mmLDL, betaVLDL, etc)
- alterazione del metabolismo glucidico (diabete mellito)
- iperomocisteinemia
- ingiurie meccaniche (ipertensione arteriosa, alterazioni dello “shear stress”)
- Alterazioni immunologiche, tossine, batteri, virus.
- Citochine infiammatorie ed altri stimoli capaci di attivare le cellule endoteliali

## “Response to injury”: Fattori locali

*Accanto a questi agenti che agiscono per via sistemica, sono stati identificati fattori aterogenetici locali;*

*ad esempio modificazioni dello shear stress determinate da variazioni del flusso ematico (ad un rallentamento) portano ad una diminuzione della produzione di NO da parte delle cellule endoteliali; con conseguente aumento dell'espressione delle molecole di adesione sulla superficie endoteliale.*

*Questo ci spiega perché le placche aterosclerotiche sono localizzate frequentemente a livello di biforcazioni e/o angolazioni dei vasi, dove il flusso subisce variazioni di velocità e quindi modificazioni dello shear stress.*

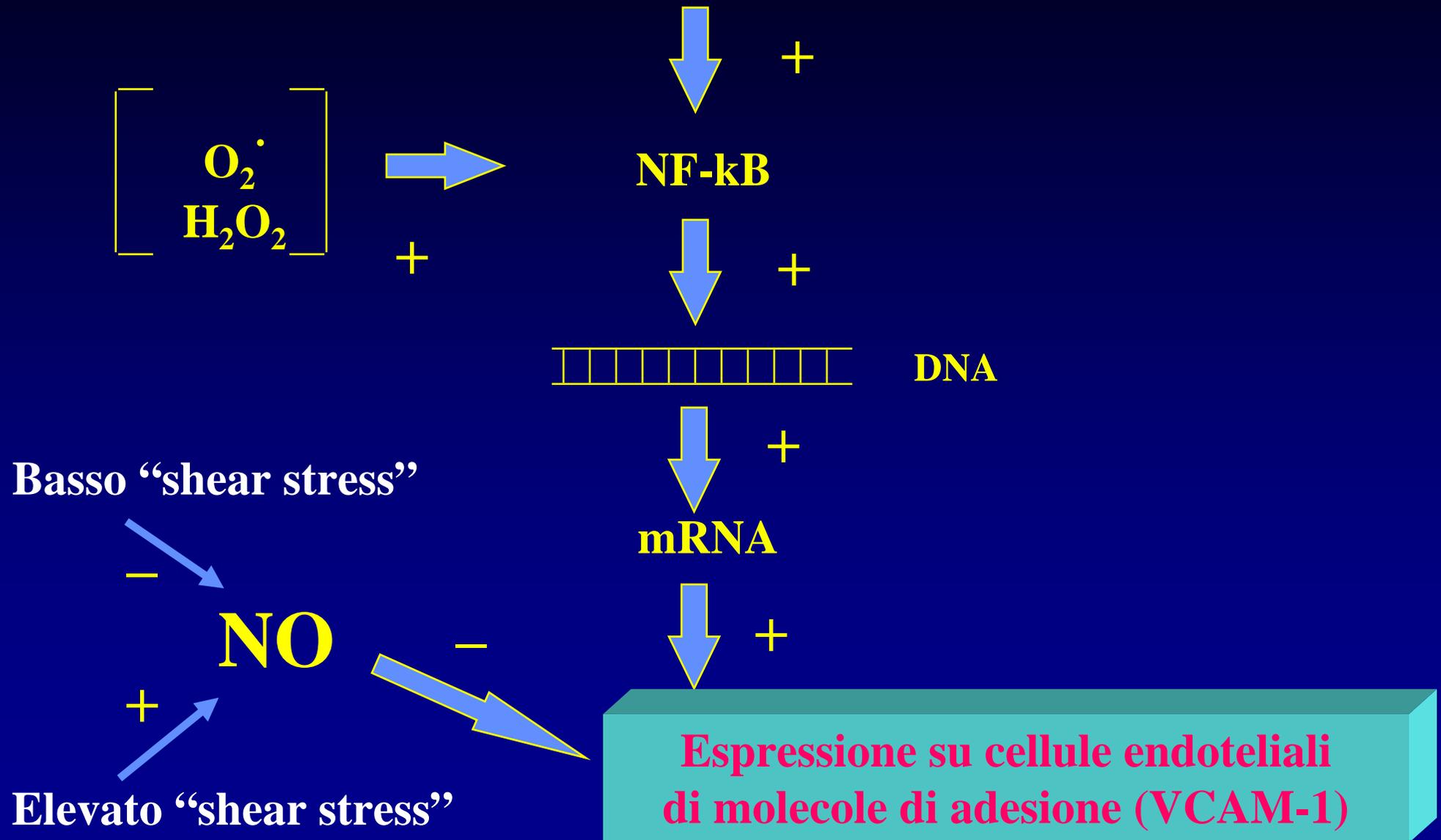
# DISFUNZIONE ENDOTELIALE

**E' UN' ALTERAZIONE DELL'EQUILIBRIO TRA I VARI FATTORI  
CHE REGOLANO LE FUNZIONI DELL'ENDOTELIO.  
QUESTO SQUILIBRIO SI SVILUPPA PER UNA RIDUZIONE DELLA  
SINTESI E/O DEL RILASCIO DEI FATTORI PROTETTIVI  
(ES.: NO, PGI2) O PER L'AUMENTO DELLA SINTESI  
E/O DEL RILASCIO DEI FATTORI  
CHE INDUCONO I PROCESSI DI COSTRIZIONE,  
DI CRESCITA VASCOLARE E DELLA COAGULAZIONE.**

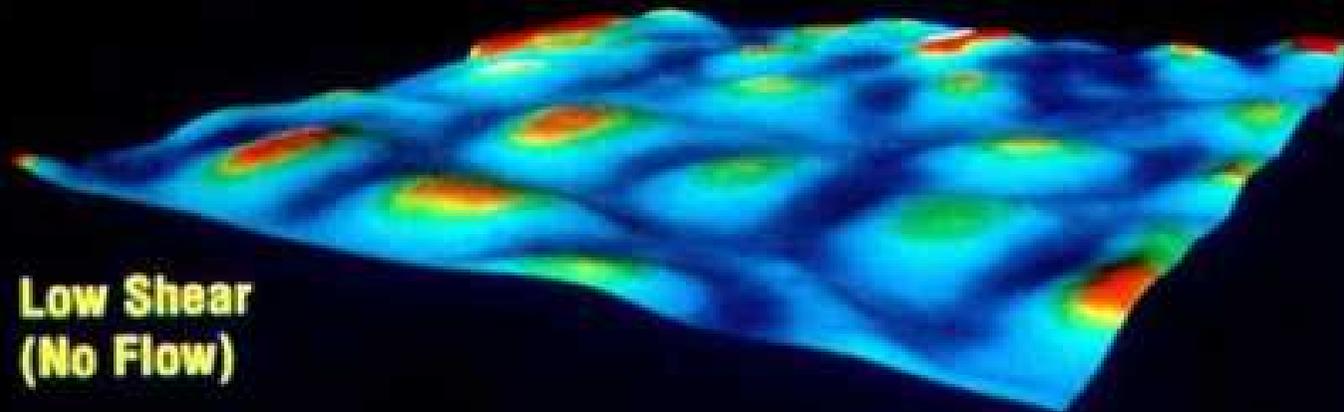
# **ATTIVAZIONE ENDOTELIALE**

**NUOVE PROPRIETA' FUNZIONALI ED ANTIGENICHE  
ACQUISITE DALL'ENDOTELIO CHE INFLUENZANO  
PRINCIPALMENTE LE INTERAZIONI DELLE CELLULE  
ENDOTELIALI CON I LEUCOCITI CIRCOLANTI**

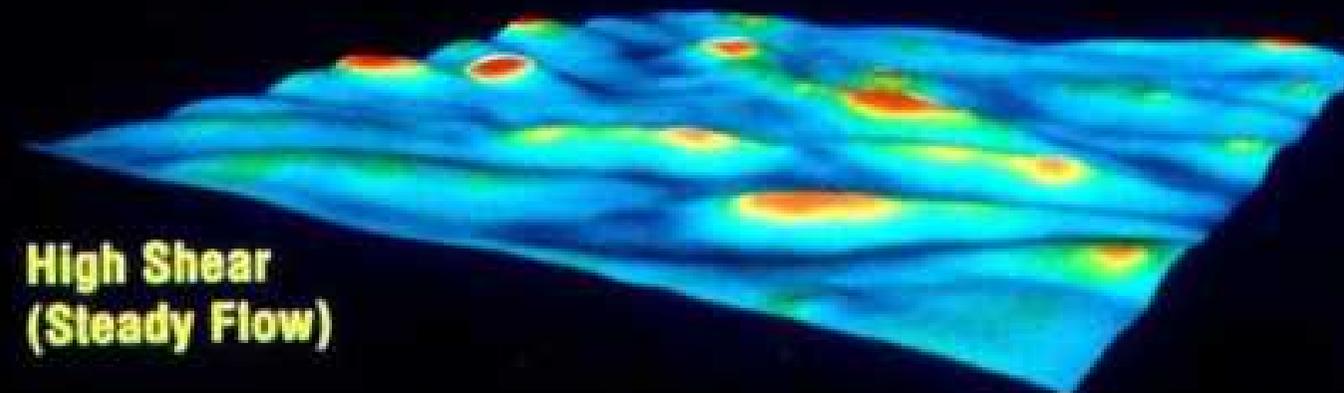
# FATTORI ATEROGENETICI SISTEMICI E LOCALI



# Endothelial Function and Shear Stress



**Low Shear  
(No Flow)**



**High Shear  
(Steady Flow)**

Barbee KA et al. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 1995;268:H1765-H1772.

**Lume**

**LDL**

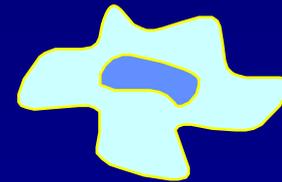
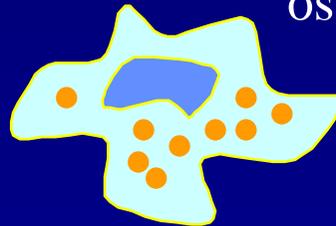
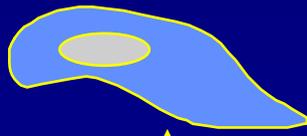
Molecole adesive (VCAM-1)



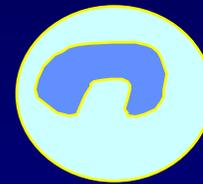
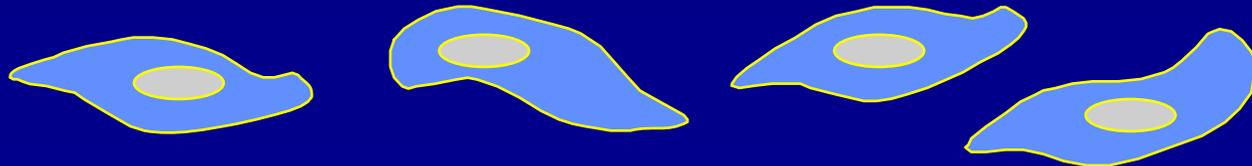
LDL → LDL minimamente modificate

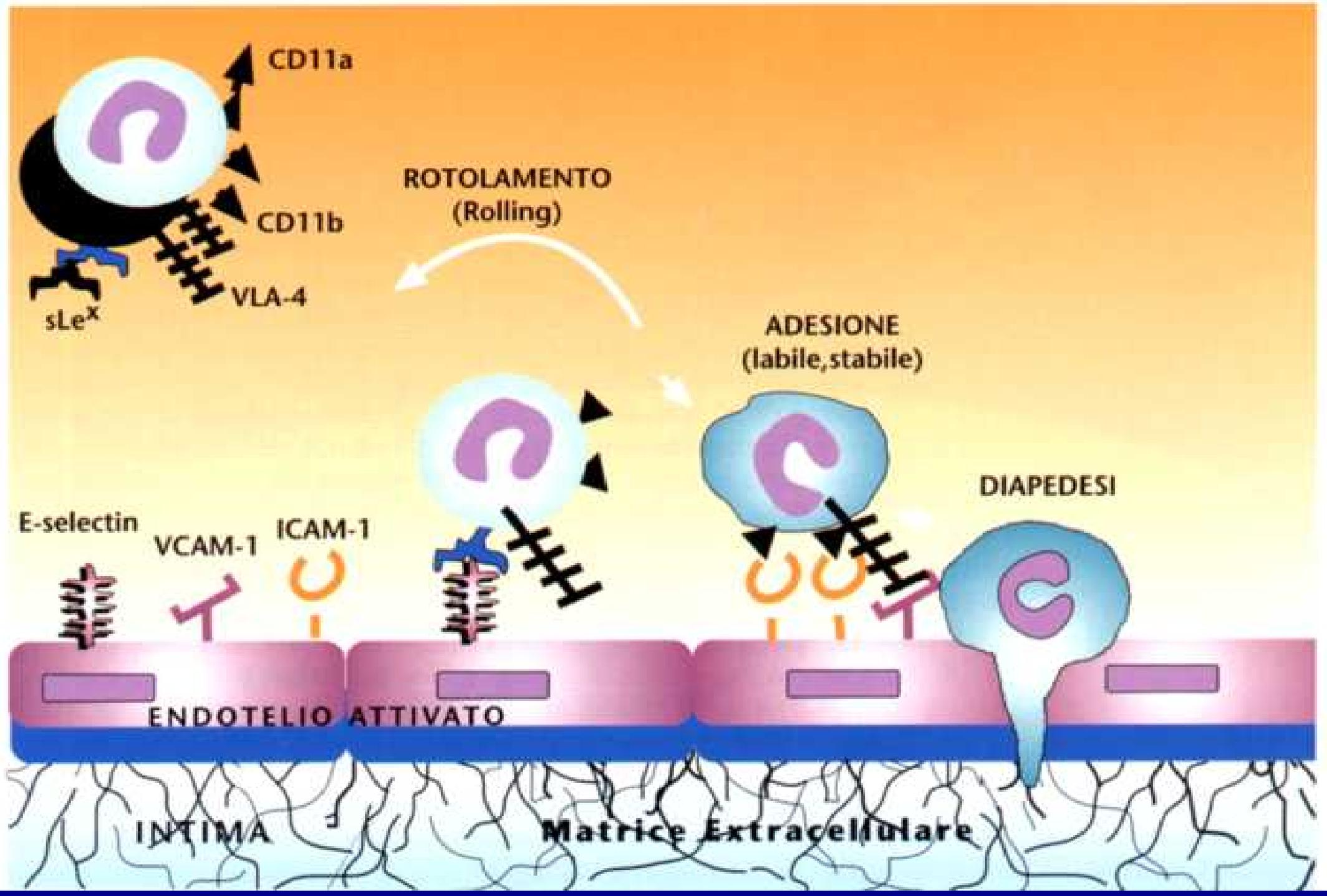
**Intima**

LDL altamente ossidate

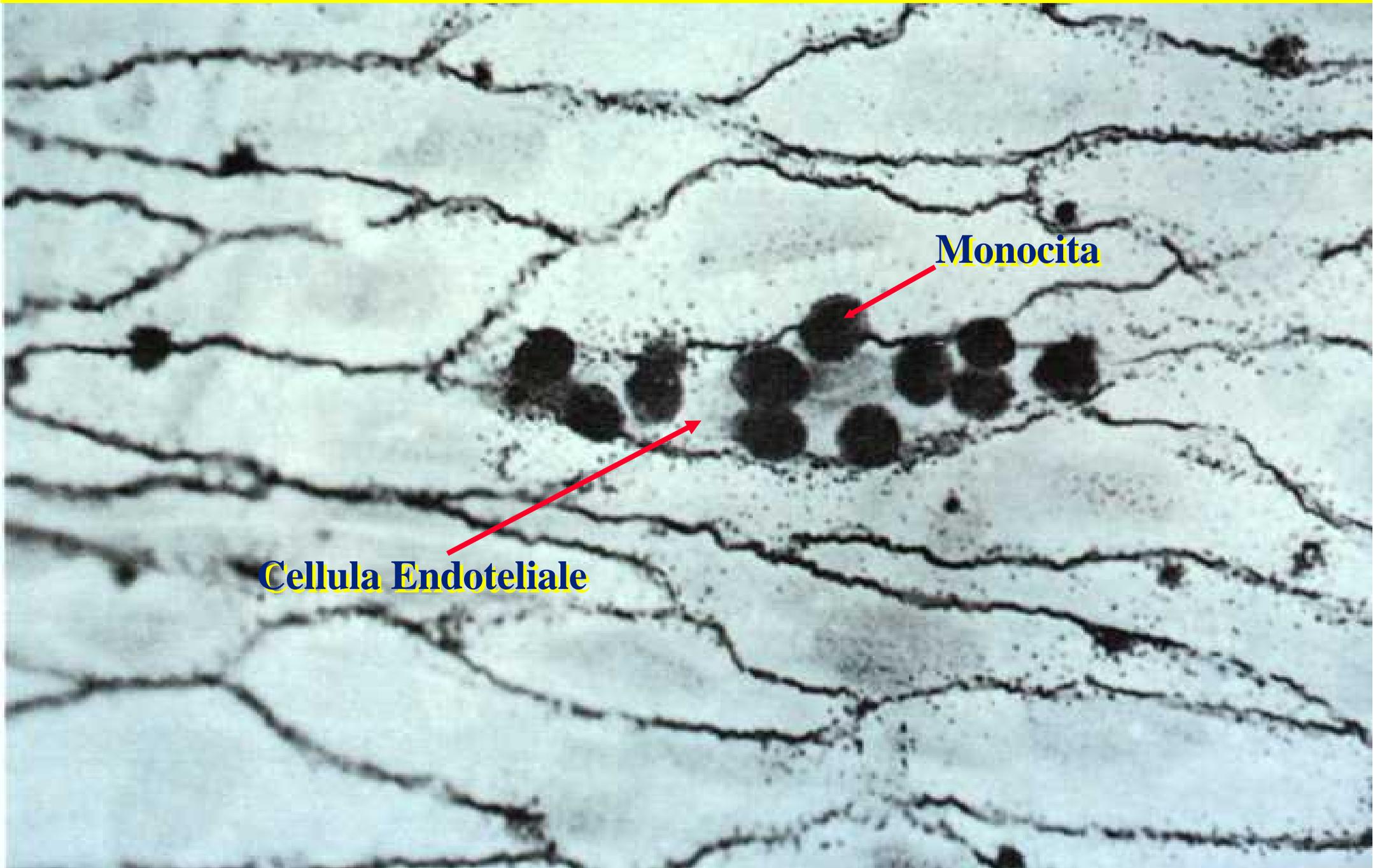


**Media**

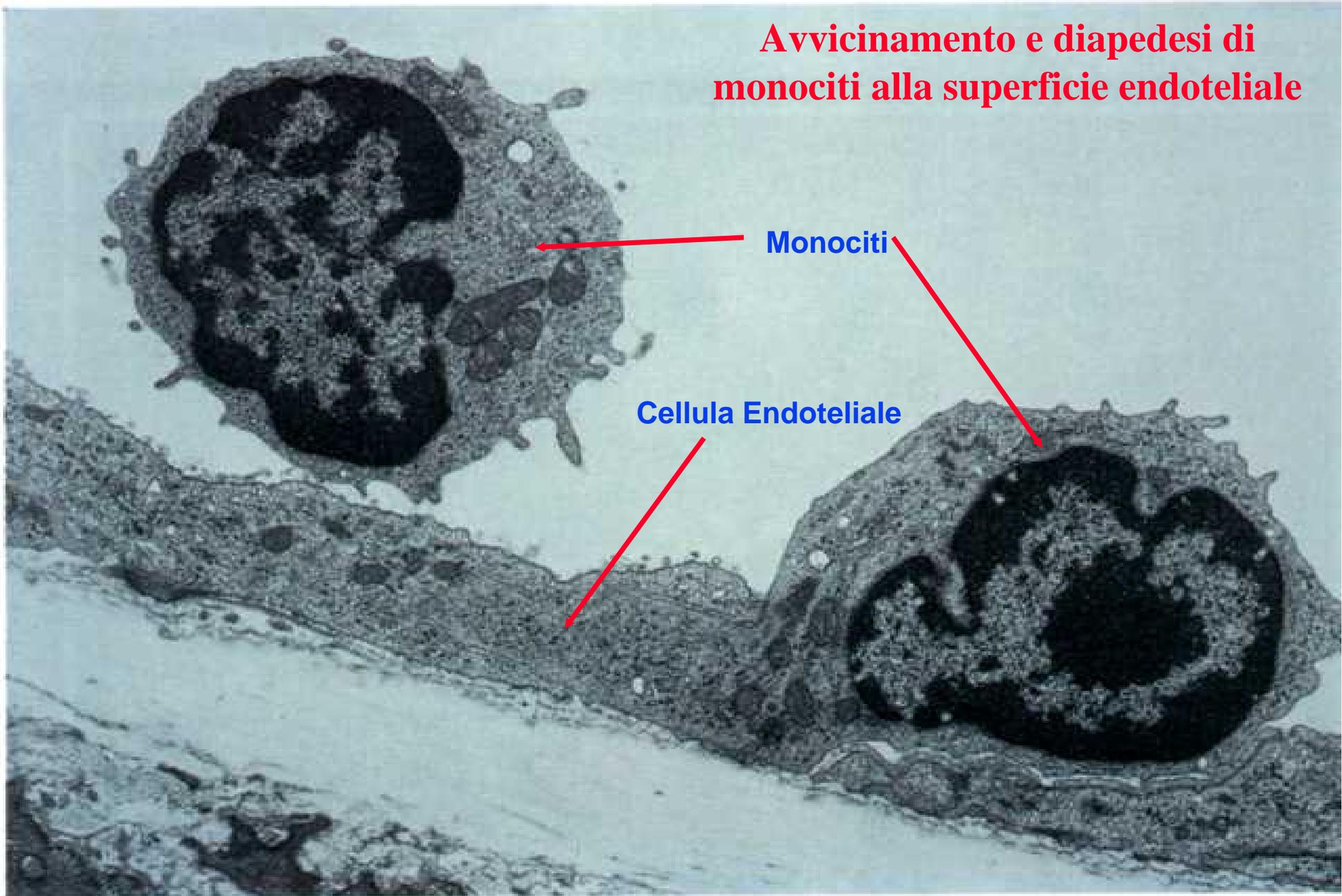




## Adesione dei monociti ad una cellula endoteliale attivata



**Avvicinamento e diapedesi di monociti alla superficie endoteliale**

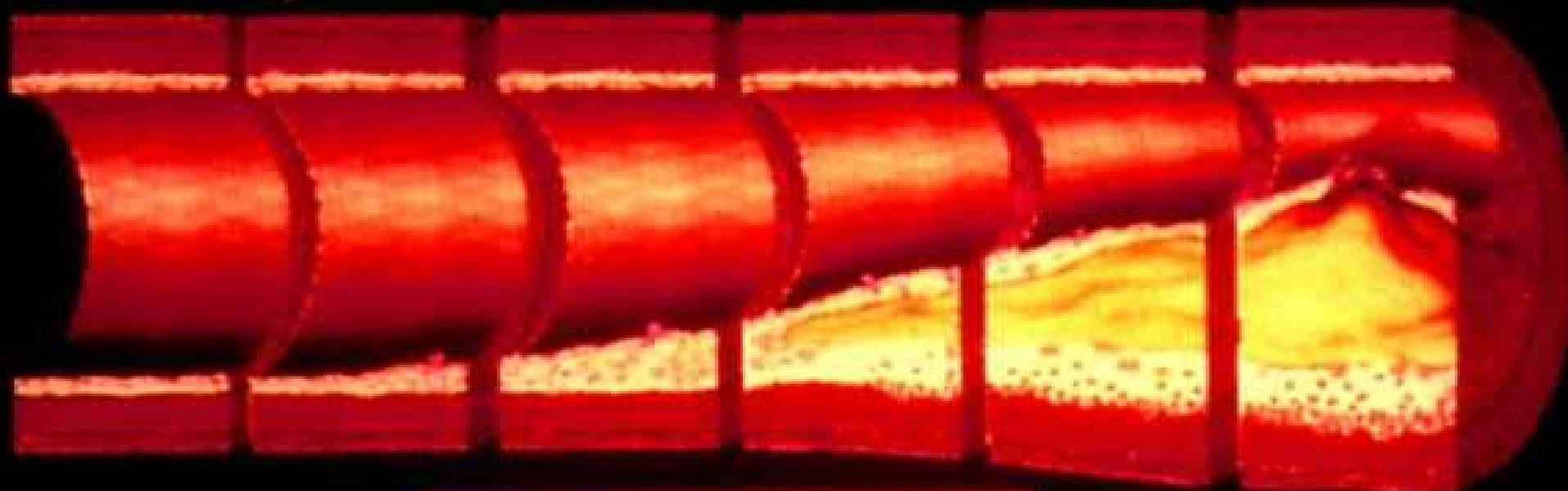


**Monociti**

**Cellula Endoteliale**

# Stadi dell'Aterosclerosi

Cellule schiumose      Strie lipidiche      Lesioni Intermedie      Ateroma      Placca fibrosa      Rottura complicata delle lesioni



Disfunzione Endoteliale

Dal primo decennio

Dal terzo decennio

Dal quarto decennio

Crescita principalmente per accumulo lipidico

Muscolatura liscia e collagene

Trombosi, ematoma

# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE PLACCHE

**CLASSICA**

**VALORE PROGNOSTICO**

- Adiposa
- Fibro-adiposa
- Fibrosa
- fibro-calcifica

**“HARD”**  
(stabili)

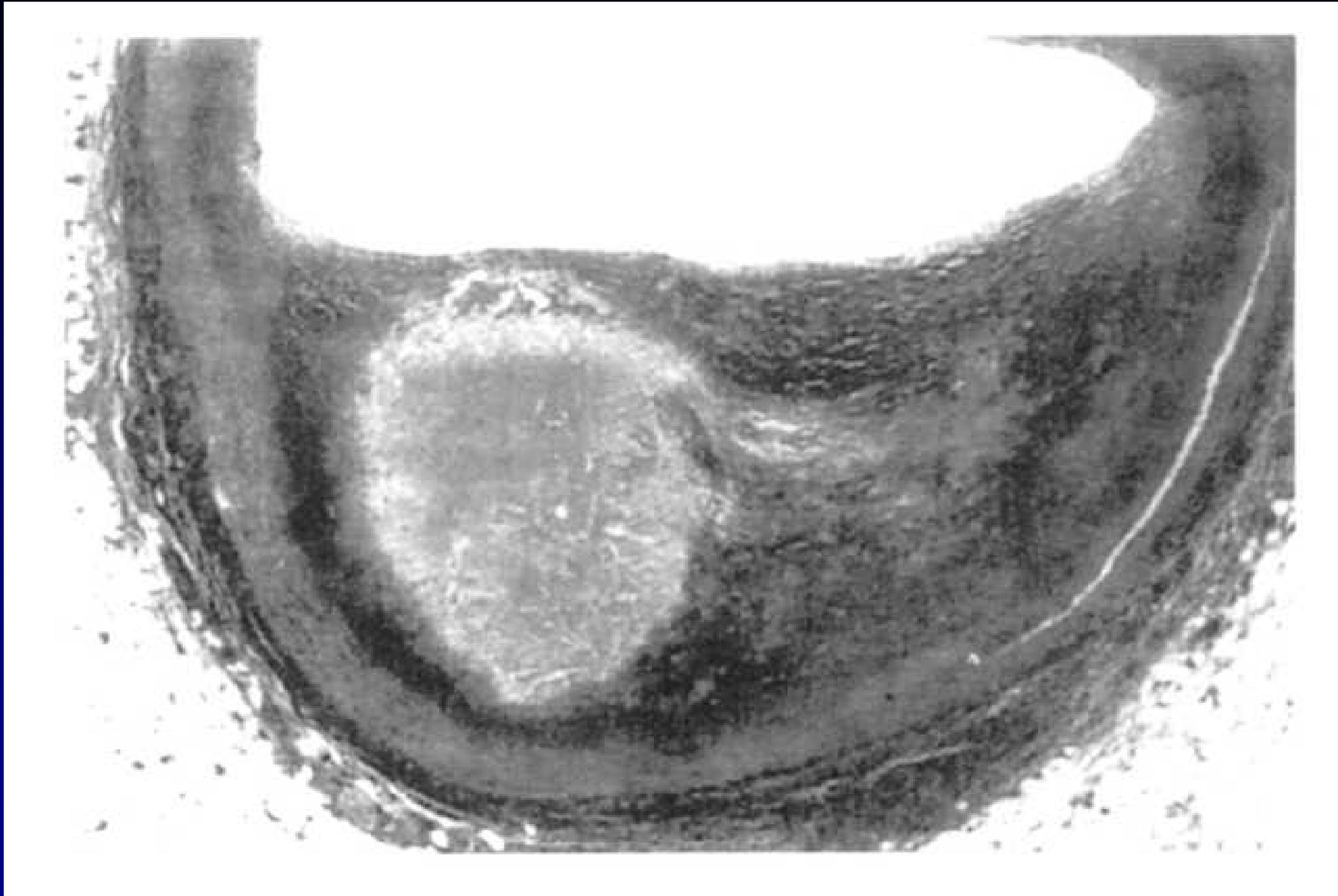
**“SOFT”**  
(Instabili)

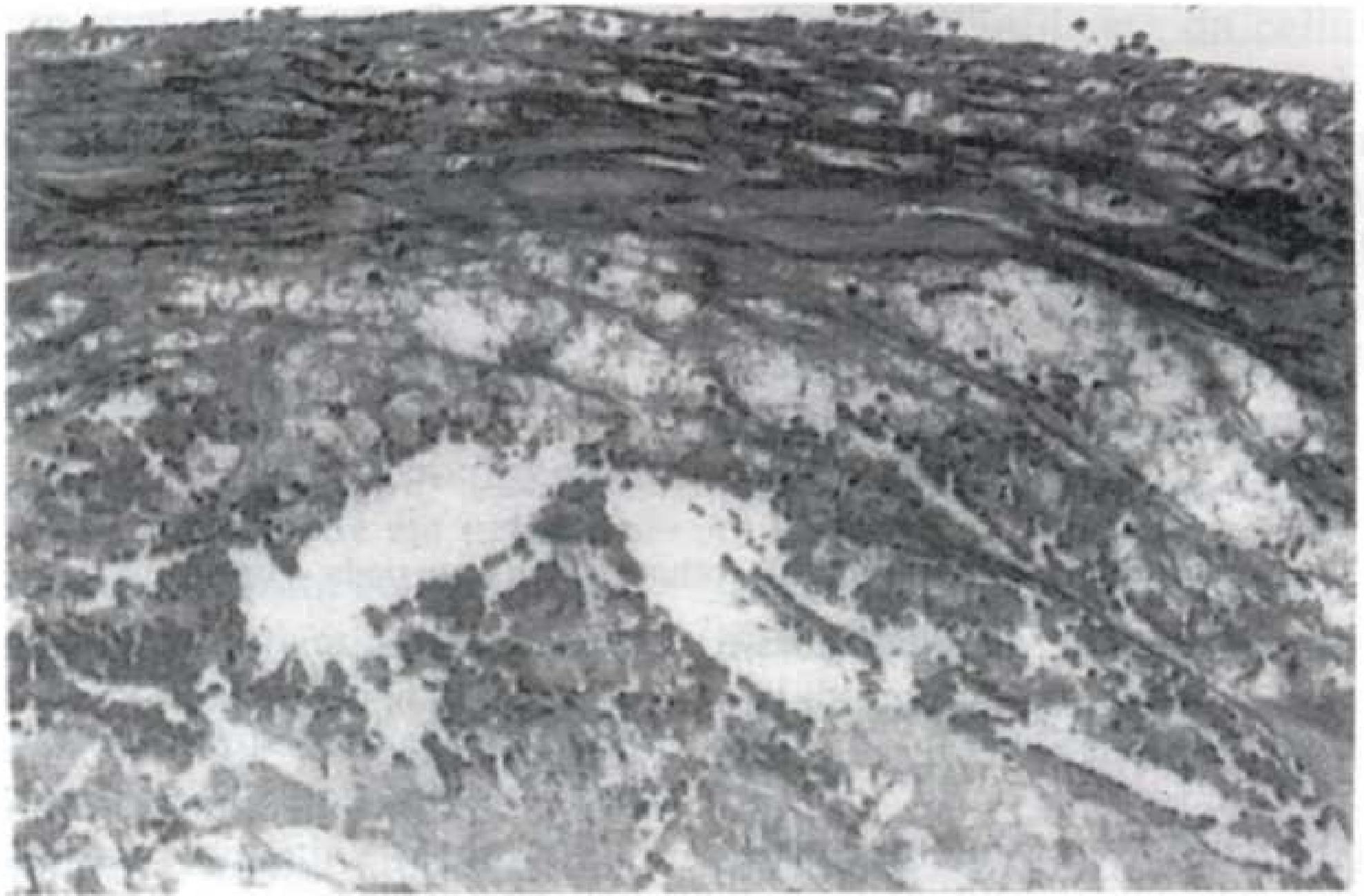
**ULCERATE**  
?

# PLACCHE VULNERABILI

(Maggior rischio di rottura)

- Voluminoso “core” lipidico
- Sottile capsula fibrosa infiltrata da cellule schiumose, macrofagi e linfociti T attivati
- Capsula con scarso collagene e scarse SMC
- Aumentata formazione di metalloproteinasasi

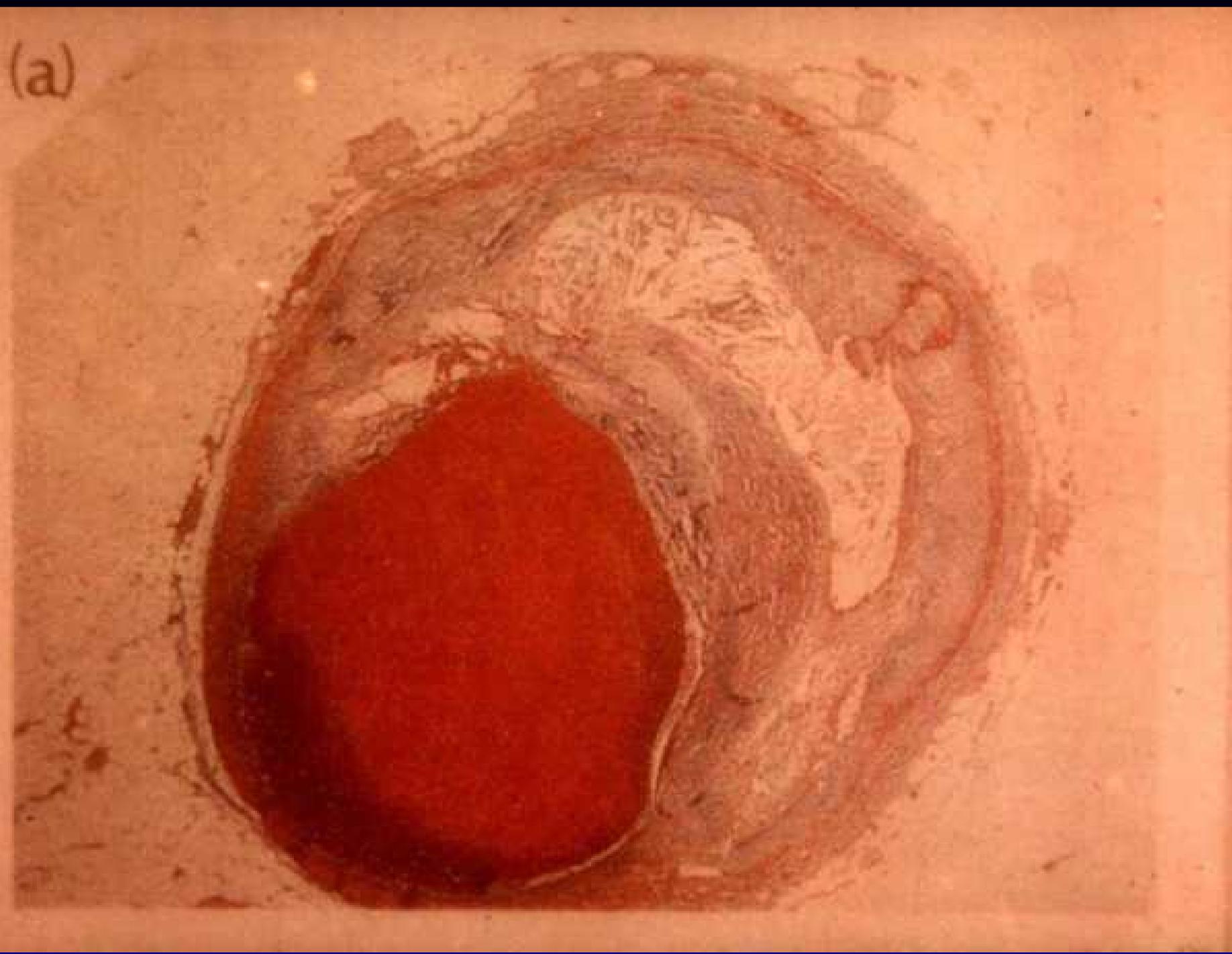




(b)



(a)





# CORRELAZIONE ANATOMO-CLINICA IMPORTANZA DEL TIPO ISTOLOGICO

## PLACCHE “ SOFT ”

- Adipose/fibro-adipose
- INSTABILI



Insorgenza improvvisa di  
COMPLICANZE ACUTE

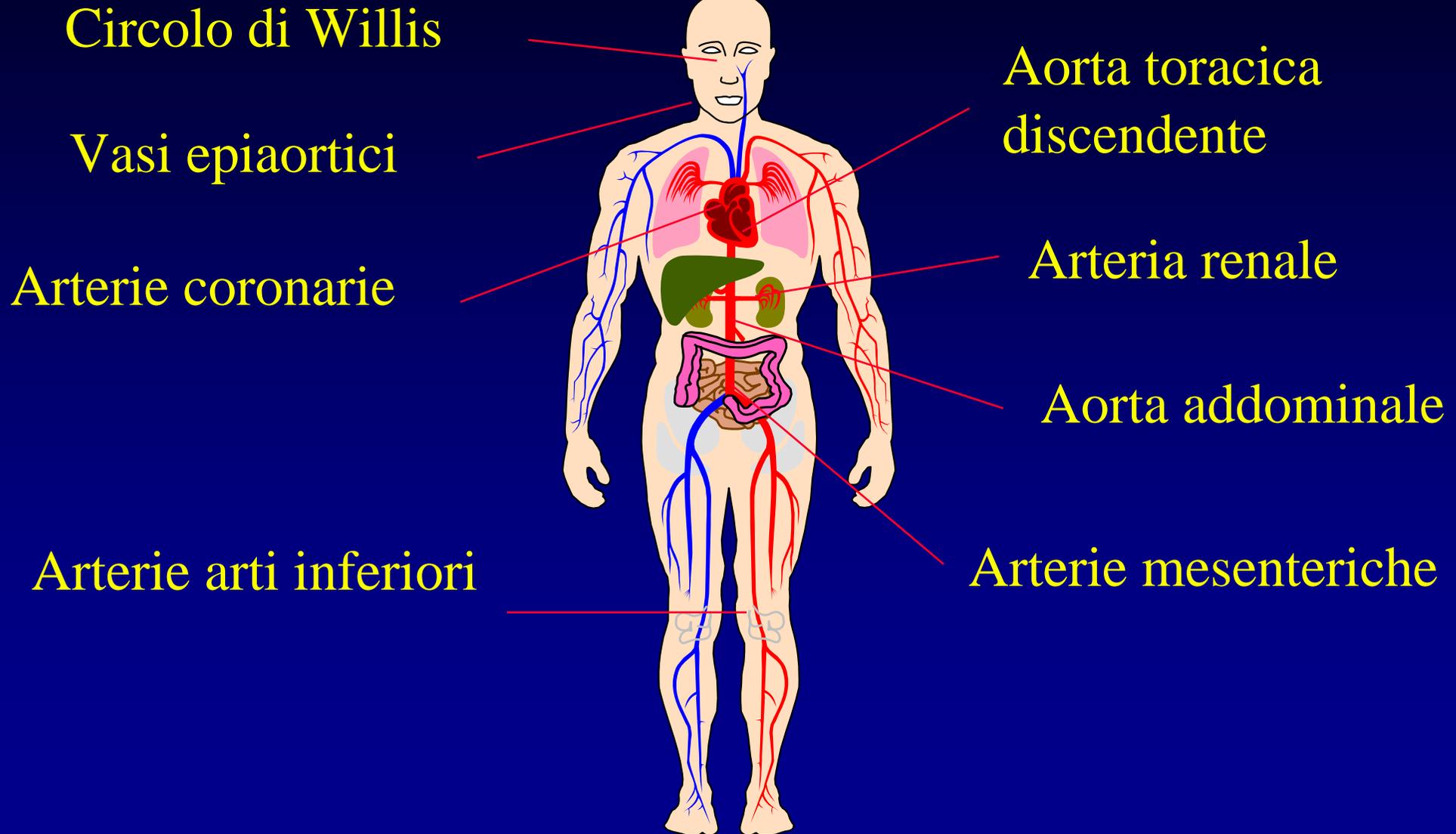
## PLACCHE “ HARD ”

- Fibrose/calcifiche
- STABILI



EVOLUZIONE CRONICA

# DISTRETTI COLPITI

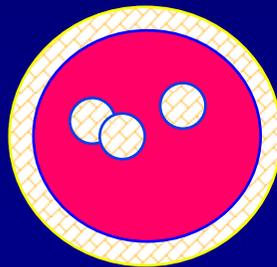


# MECCANISMO DEL DANNO TISSUTALE e/o D'ORGANO

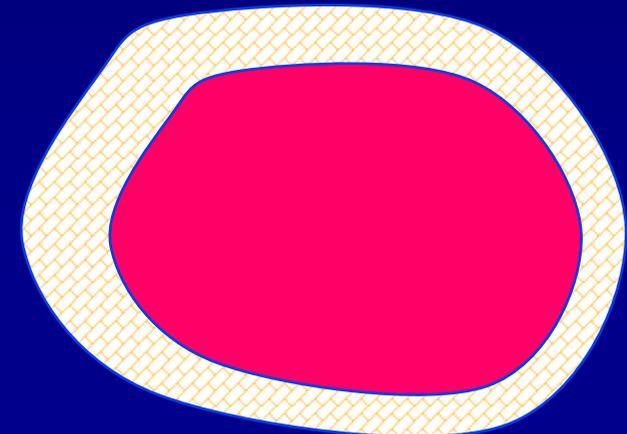
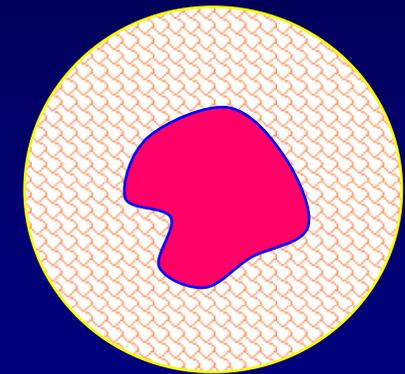
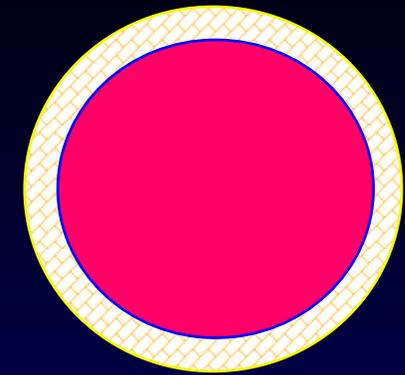
A) Riduzione cronica del lume vascolare  
→ ISCHEMIA CRONICA

B) Riduzione acuta del lume vascolare  
→ ISCHEMIA ACUTA

C) EMBOLIE



D) ANEURISMI



# MANIFESTAZIONI CLINICHE

## CUORE

Angina pectoris; IMA; morte improvvisa;  
scompenso congestizio

## S.N.C.

TIA, STROKE

## AORTA

Aneurismi

## RENI

Stenosi arteria renale: ipertensione  
Nefrosclerosi

## ARTI INFERIORI

Claudicatio, ischemia critica

## INTESTINO TENUE

Claudicatio abdominis  
Infarto intestinale