

--	--	--

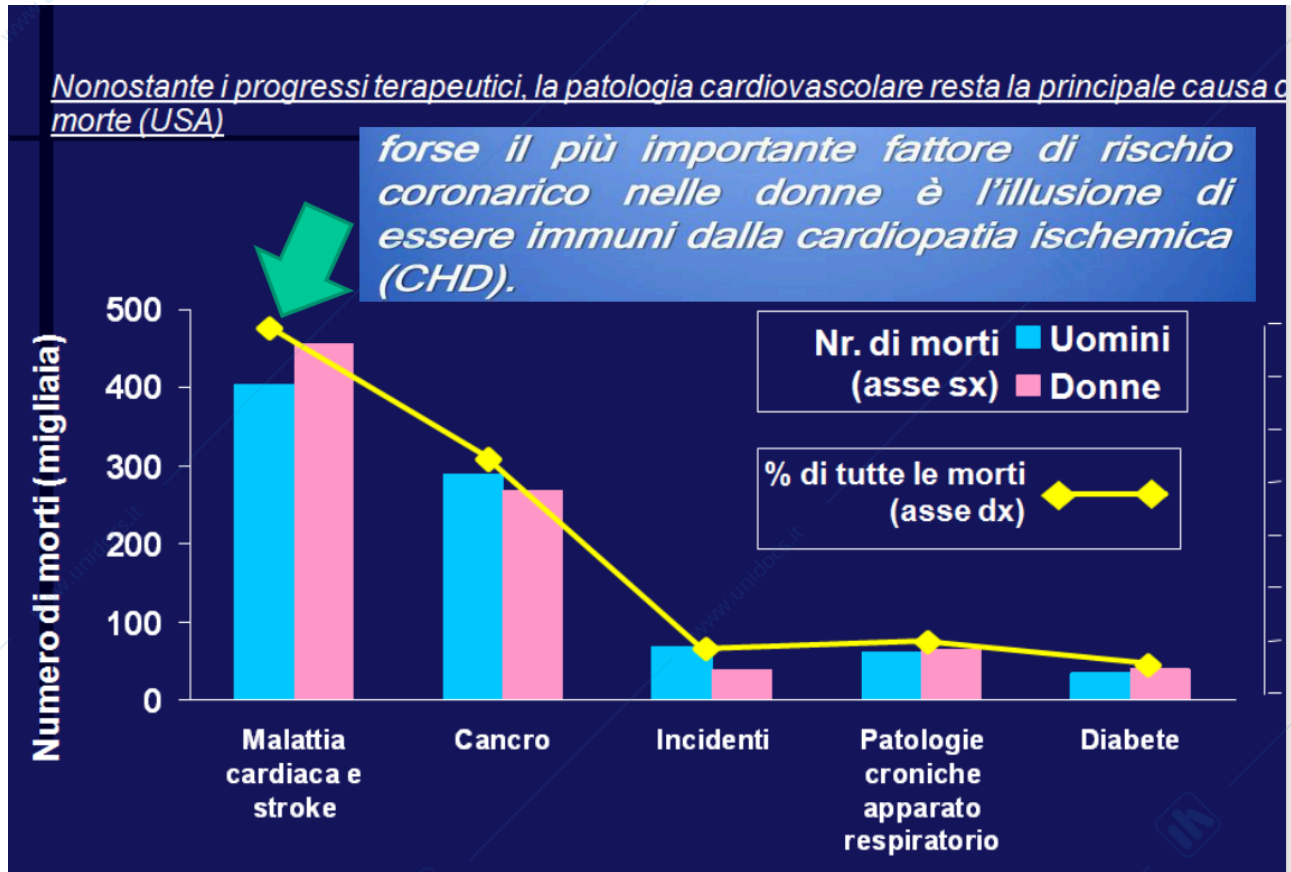
Lezione 1 (De Donato)

Più che di medicina generale si dovrebbe parlare di medicina interna: il termine medicina generale fa più riferimento ai medici di famiglia. La medicina interna è più complessa: l'internista è un medico che segue il malato nella sua globalità, per cui l'internista è un medico che deve essere in grado di avere una visione di insieme e di definire le patologie complesse. La medicina generale ha un "occhio più superficiale" e i medici di famiglia non richiedono la specializzazione degli internisti. Quindi la medicina interna ha una visione olistica del paziente. Il medico internista dovrebbe svolgere il ruolo di un direttore d'orchestra, in grado di coordinare i problemi del paziente e trarne una soluzione. Ad esempio, spesso, i pazienti ospedalizzati assumono anche 6 o 7 farmaci nell'arco della giornata, ogni specialista assegna farmaci di sua competenza (qui immagino intenda il cardiologo, lo pneumologo, l'ortopedico, ecc...) senza tener presente delle relazioni tra farmaci o che spesso alcune patologie vanno "in tandem" (come il diabete e le patologie cardiovascolari o angiopatie). La medicina interna dovrebbe rappresentare il tronco comune dell'albero delle specializzazioni. Un ospedale non può esistere senza un reparto di medicina interna, al quale affluiscono i pazienti più complessi direttamente dal pronto soccorso o dall'ambulatorio.

In questa prima lezione parleremo dell'aterosclerosi, o anche aterotrombosi, cominciando con questa frase: "un uomo ha l'età delle sue arterie", in effetti **l'aterosclerosi definisce con il suo grado di evoluzione la senescenza di un individuo e il suo rischio di morte**. Normalmente, la causa principale di morte è proprio l'aterosclerosi: si muore per complicanze legate a questo processo. L'aterosclerosi, oggi appellata più comunemente come aterotrombosi, è alla base dell'infarto miocardico, della cardiopatia ischemica, dell'ictus, ecc... quindi alla base delle prime cause di morte nei paesi industrializzati c'è questo processo, al secondo posto abbiamo le neoplasie. L'aterosclerosi e i processi ad essa legata sono le principali cause di morte non solo nei soggetti di sesso maschile, ma anche nella popolazione femminile. Le donne in genere sono state considerate a lungo una categoria meno a rischio di eventi cardio vascolari, ma nel grafico mostrato dalla dottoressa i livelli comparativi di eventi cardiovascolari tra donne e uomini si equiparavano.

--	--	--

--	--	--



In realtà secondo alcuni il rischio per le donne sarebbe addirittura maggiore, con una maggior frequenza, ma semplicemente ritardato di un decennio rispetto all'età di insorgenza media negli uomini. Questo perché le donne, fino alla menopausa, hanno un ombrello estrogenico che fa da protezione cardiovascolare: dopo la menopausa, a distanza di 10 anni, la differenza di rischio cardiovascolare con gli uomini si azzerava. In età molto avanzata le donne che muoiono per malattie cardiovascolari sono di più perché gli uomini muoiono prima in media delle donne.

--	--	--

--	--	--

La menopausa si verifica a seguito della **cessazione di produzione**, da parte delle ovaie, **degli estrogeni**, gli **ormoni femminili**. I problemi che si verificano con l'insorgere della menopausa sono collegati, nel 90% dei casi, alla chiusura del cosiddetto

“ombrello estrogenico”.



© www.ClipartsFree.de

	FAVOREVOLE
Lipidi	↓ Colesterolo LDL ↑ Colesterolo HDL
Coagulazione	↓ Fibrinogeno
Infiammazione	↓ Molecole di adesione
Funzione endoteliale e pressione arteriosa	↓ Attività dell'enzima AC ↑ Sintesi Ossido Nitrico ↓ Endotelina-1 ↓ Proliferazione delle cellule muscolari lisce

La differenza tra prevalenza e incidenza: (non l'ha spiegata, ma ha comunque posto la domanda quindi penso sia utile ripeterla)

- **Prevalenza:** La prevalenza è un indicatore statistico che misura il **rapporto fra il numero di eventi sanitari rilevati in una popolazione in un definito momento (o in un breve arco temporale) e il numero degli individui della popolazione osservati nello stesso periodo.**
- **Incidenza:** L'incidenza è un indicatore statistico che misura la velocità di comparsa di nuovi casi di una certa malattia, per esempio di un determinato tipo di tumore, nell'ambito di una popolazione di riferimento in un preciso arco di tempo. Viene espressa sotto forma di tasso di incidenza, ovvero il **rapporto tra il numero di nuovi casi di malattia e il numero di persone considerate in un preciso arco di tempo** ed in un preciso ambito, per esempio "10 nuovi casi di tumore epatico ogni 100 persone in un mese", ovvero un tasso di incidenza di 0,1. Il suo valore è un numero che può andare da 0 ad infinito. L'incidenza è correlata al concetto di stima della probabilità di ammalarsi e può quindi essere utile quando si vuole prevedere il numero di nuovi casi di una data patologia.

Fino a quando le donne sono in età fertile sono protette da eventi cardiovascolari: gli estrogeni hanno un profilo di protezione cardiovascolare, secondo alcune ipotesi perché hanno un effetto favorevole sull'assetto lipidico, **hanno un effetto favorevole sulla riduzione della flogosi**. Il ruolo degli estrogeni è comunque molto complesso e comprende molte interazioni; quindi, la loro azione cardio protettiva non è ancora del tutto compresa.

--	--	--

--	--	--

Tornando all'aterosclerosi, il nome della patologia non sembrerebbe indicare un processo infiammatorio, sappiamo infatti che in medicina è il suffisso "-ite" a indicare gli stati infiammatori: fino a qualche decennio fa si pensava infatti che l'aterosclerosi fosse un processo degenerativo legato esclusivamente all'invecchiamento fisiologico delle arterie e che fosse velocizzato solo da determinati fattori di rischio.



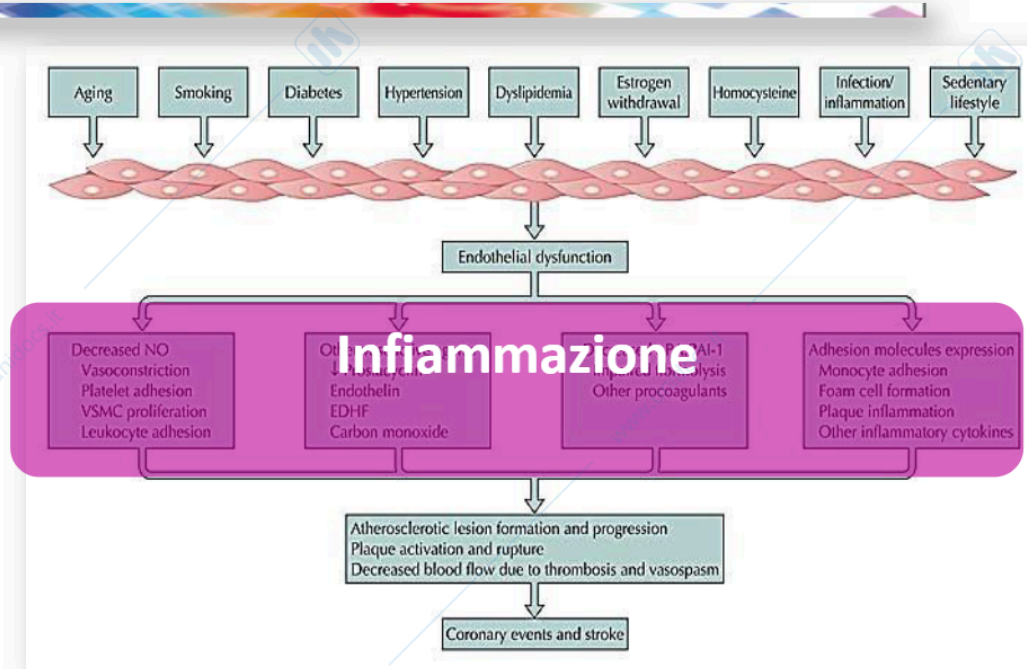
La lesione caratteristica dell'aterosclerosi è **la placca sclerotica, data da un ispessimento dell'intima e da un deposito di materiale lipidico, e altre sostanze, nello spessore della parete**. Alla fine del processo si forma dunque la placca, detta anche ateroma, che protrude nel lume vascolare. L'aterosclerosi di per sé è asintomatica, si manifesta clinicamente quando si realizza una complicazione legata alla presenza delle placche: restringendo il lume possono provocare, in base alla loro dimensione, un ridotto flusso ematico o occlusione del lume vasale con quadri patologici facilmente intuibili.

Quindi l'aterosclerosi NON è un processo degenerativo, ma infiammatorio. Tant'è vero che questa condizione viene denominata "killer silenzioso". In realtà l'infiammazione è alla base di numerosi processi patologici, non solo eventi cardiovascolari, ma anche tumori, diabete, ecc...

Come ci tiene a sottolineare la dottoressa, l'aterosclerosi è un processo universale, e alla nostra età inizia il processo aterosclerotico; quindi, dovremmo prevenirla adesso evitando i possibili fattori di rischio modificabili, tra cui il FUMO.

--	--	--

Aterosclerosi: fattori di rischio e teoria della reazione al danno



Cosa si intende per infiammazione? Quali sono i segni dell'infiammazione?

INFIAMMAZIONE

Definizione:

- La risposta di tessuti viventi ad un'offesa o stimolo flogogeno o noxa.
- Un processo dinamico localizzato, che interessa tessuti connettivali vascolarizzati (tessuti mesenchimali).
- Un meccanismo di difesa e di riparazione dei danni provocati da agenti lesivi.
- Risposta omeostatica il cui fine è il ripristino dello stato stazionario.

--	--	--

Quando si pensa all'infiammazione spesso si pensa ad un quadro acuto caratterizzato da edema, rossore, calore e gonfiore. **Una persona con un processo aterosclerotico in corso non presenta evidenti segni di infiammazione**; esistono diversi tipi di infiammazione: il processo infiammatorio alla base dell'aterosclerosi è diverso. Normalmente **l'infiammazione è un processo dinamico che rappresenta un meccanismo di difesa da agenti esterni**, l'obiettivo è quello di ripristinare l'integrità di un individuo che ha subito un danno (esogeno o endogeno) in seguito all'esposizione ad un fattore di rischio.

Le cause esogene: insulti chimici, biologici, ustioni, ecc...

Le cause endogene: risposta immunitaria (malattie autoimmuni, risposte endogene ad agenti endogeni flogogeni), danno ischemico, ...

Accanto all'infiammazione acuta, quella a cui comunemente ci riferiamo, esiste un quadro molto più subdolo: quello dell'**infiammazione cronica**. L'infiammazione cronica si può realizzare per tutta una serie di circostanze: ad esempio se uno **stimolo flogistico permane per lungo tempo** alla fine la risposta è una flogosi cronica o se ci sono più episodi ripetuti nel tempo. A volte il processo infiammatorio cronico comincia come tale fin dall'inizio. In realtà si è visto come la condizione di infiammazione cronica rappresenti il substrato comune di molte malattie croniche non trasmissibili. Per comprendere lo stato di flogosi cronica lenta, la si deve immaginare come lo strato di braci sotto la cenere che restano dopo lo spegnimento di un fuoco: sono ancora caldi nonostante il fuoco si sia spento.

Normalmente questo tipo di flogosi viene definita come "inflammaging" (infiammazione da invecchiamento) in quanto man mano che si va avanti con gli anni si attivano meccanismi infiammatori che non danno traccia visibile, ma che sono in grado di provocare danni molto gravi.

Quali sono i fattori che determinano l'infiammazione latente? Una dieta inadeguata, carenza di assunzione di vegetali e omega 3, abuso di alcol, ridotta attività fisica, obesità, sono tutti fattori che aumentano l'infiammazione e ci espongono a un rischio maggiore di flogosi cronica.

Come si fa a capire se c'è un'infiammazione cronica? Si potrebbero dosare i livelli degli indici infiammatori come la PCR e la VES, ma non sempre sono presenti gli stessi fattori nell'infiammazione cronica e quella acuta. Si dovrebbero dosare le interleuchine e in generale i mediatori di flogosi.

L'infiammazione cronica di basso grado si sviluppa lentamente, è asintomatica per il soggetto, e sembra che il sistema immunitario del soggetto abbia un ruolo nello sviluppo della flogosi di basso grado. Vengono coinvolti tutti i tessuti metabolicamente attivi, quindi cardiovascolare, cervello, ecc... e quindi potrebbe giocare un ruolo anche nelle malattie degenerative della sfera cognitiva, tra cui la malattia di Alzheimer. Nonostante la flogosi sia di basso grado, **il danno si sviluppa a causa della durata dello stadio infiammatorio.**

Le malattie croniche sono molteplici oggi, con un elevato peso sul SSN in quanto sono anche disabilitanti: in primis l'aterotrombosi, l'obesità, il diabete, le malattie croniche respiratorie, ... ne nomina altre due ma non riesco a sentire quali. In quanto futuri fisioterapisti avremo un ruolo nella gestione di queste patologie. Queste malattie croniche non trasmissibili rappresentano la pandemia del terzo millennio.

[C'è una piccola digressione sull'alcol che secondo alcuni studi se assunto come vino rosso in piccola quantità ogni giorno avrebbe un effetto benefico sul sistema cardiovascolare grazie al suo effetto vasodilatatore, e sulla curva "a J" degli effetti dell'assunzione di alcune sostanze, non la scrivo perché mi sembrava più una chiacchiera che una nozione di lezione: bere una volta a settimana fa più male che bere

--	--	--

--	--	--

un bicchierino di vino al giorno. Le epatopatie isotossiche sono dovute a fattori esterni, primo fra tutti l'alcol, che determina un danno sia per consumi cronici che acuti.]

L'eziologia dell'aterotrombosi è quindi la flogosi cronica, la patogenesi, cioè il meccanismo con cui si instaura il problema, è collegato a tutta una serie di fattori di rischio. Una volta innescata l'aterosclerosi **ha un andamento progressivo**: ha inizio come una o più lesioni silenti, macroscopicamente poco identificabili e reversibili, che degenerano nel corso del tempo, determinando spesso quadri importanti nei pazienti.

Rispetto ad una volta, quando l'aterosclerosi veniva vista come un semplice processo degenerativo d'accumulo a livello delle arterie, la storia è cambiata, già nel 1856 grazie agli studi di Rudolf Virchow (ricorda la prima lezione di Masarone sulla trombosi venosa, la triade di Virchow: ipercoagulabilità, danno endoteliale e stasi). I fattori della trombosi arteriosa, riconosciuti sempre da Virchow stesso, sono diversi rispetto alla trombosi venosa: **c'è comunque un danno endoteliale, l'infiammazione e l'aumento della permeabilità dell'endotelio ai lipidi circolanti.**

Atheroma - Insudation Theory

- endothelial injury
- inflammation
- increased permeability to lipid from plasma



Rudolf Virchow, 1856

Si riconosce che l'aterosclerosi è la risposta della parete vascolare a un **danno cronico persistente**, a questo insulto nei confronti della parete arteriosa, l'endotelio risponde con un meccanismo che si traduce nella formazione della placca. L'immagine mostrata in questo momento dalla dottoressa riporta tra i fattori di rischio anche l'omocisteina, **ma in realtà l'omocisteinemia è stata ridimensionata negli ultimi anni come fattore di rischio; quindi**, attenzione potrebbe essere una domanda a trabocchetto all'esame come ha detto lei stessa.

I **fattori di rischio interagendo producono una disfunzione endoteliale che**, attraverso una serie di meccanismi patogenetici, che vanno da una riduzione dell'ossido nitrico e molte altre sostanze vaso attive, portano alla formazione della placca, che a sua volta è alla base dell'evento coronarico o dello stroke (insufficienza cerebrovascolare acuta).

Quali sono i quadri clinici? L'ictus, la sindrome coronarica acuta, la malattia obliterante periferica.

--	--	--

--	--	--

ATEROSCLEROSI

Malattia cronica delle arterie di grande e medio calibro

- ◆ patogeneticamente correlata ai fattori di rischio cardiovascolare
- ◆ a carattere progressivo che inizia in genere in età precoce e si esprime clinicamente durante la media e la terza età

Semplice Processo di lento accumulo di componenti inerti nel lume di una arteria fino alla sua occlusione



L'aterosclerosi si forma nelle arterie come suggerisce il nome stesso, mai nelle vene né nei capillari. Quando si parla di arterie ci si riferisce alle grandi e medie arterie della circolazione sistemica, non quelle della circolazione polmonare che, invece, sono colpite da un altro fenomeno: l'embolia, in cui un trombo si stacca da un'arteria circolatoria e va ad ostruire un vaso polmonare.

In sezione di un'arteria sono visibili la tunica intima, media e avventizia. Istologicamente:

- La tunica intima è formata da endotelio, un tessuto reticolare di tipo connettivale.
- La tunica media è formata da cellule muscolari prevalentemente
- La tunica avventizia è formata da fibre elastiche e connettivali.

Le pareti di una vena, pur essendo formata da tre tuniche come un'arteria, appaiono molto più sottili;

I capillari sono formati da endotelio e strato sottoendoteliale.

Conosciamo diversi tipi di arterie della circolazione sistemica: **le arterie elastiche, le arterie di distribuzione o muscolari** e le arteriole. Le arteriole non sono interessate dall'aterosclerosi. Le placche si formano dove le arterie si biforcano in quanto lì si sviluppa una turbolenza di flusso che determina un maggiore stress della parete vascolare, la formazione della placca risulta facilitata in questi punti.

--	--	--

--	--	--

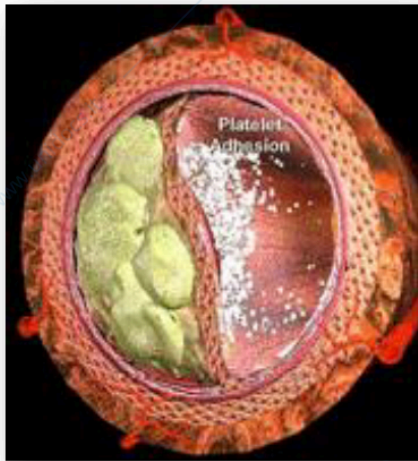
L'aterosclerosi è una patologia che non ha carattere di acuzie, progredisce quindi lentamente nel corso del tempo e in alcuni individui si manifesta più precocemente e in altri rimane latente per il resto della vita: dipende dall'entità del processo infiammatorio sottostante.

La parola "aterosclerosi" deriva dal greco e vuol dire poltiglia; quindi, il termine sta ad indicare un indurimento/ occlusione delle arterie a causa di un accumulo di sostanza "poltigliosa".

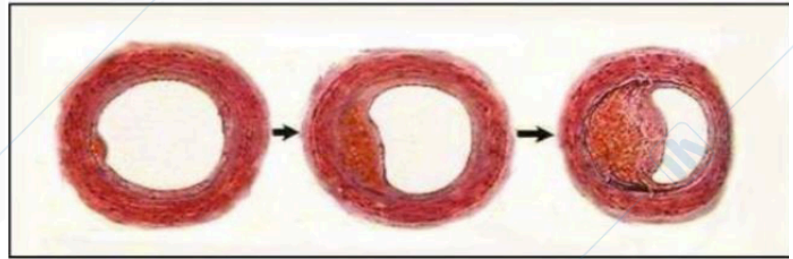
Il termine deriva dal greco:

athero (poltiglia)

sclerosi (indurimento)



ATEROSCLEROSI: DEFINIZIONE

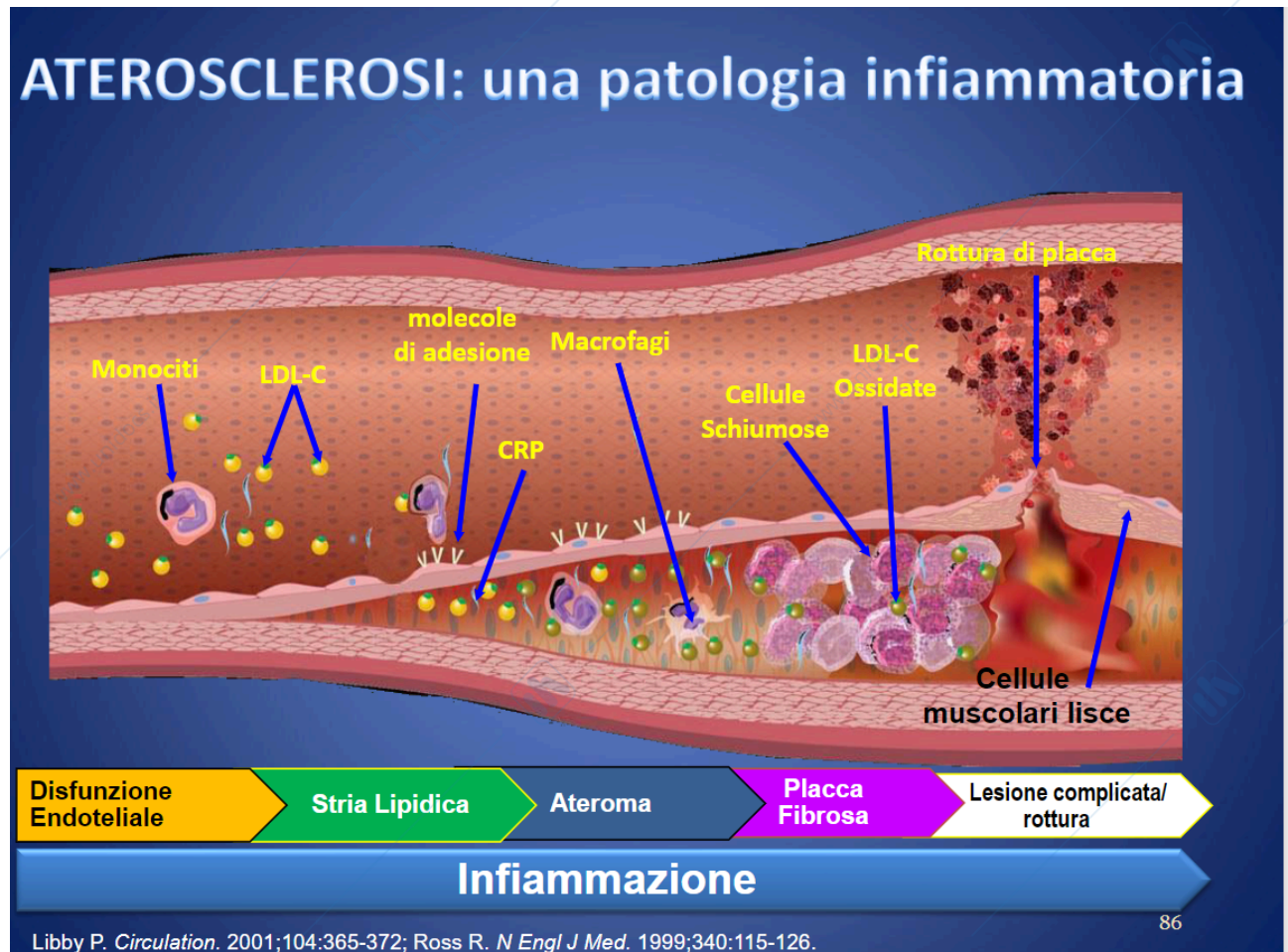
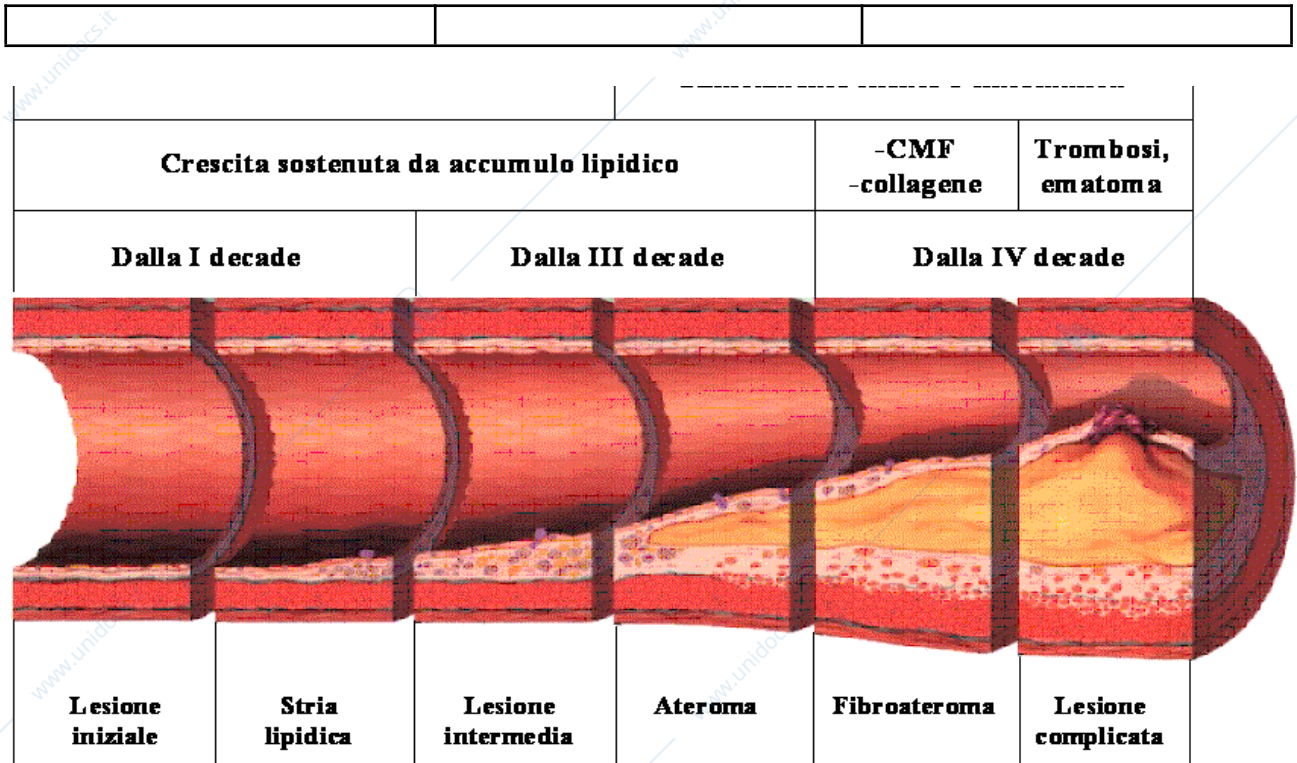


Il termine aterosclerosi è stato proposto da Marchand nel 1904 per sottolineare la presenza dell'ateroma (dal greco "athere", che significa "pappa"), ad indicare il materiale grasso, poltaceo, contenuto nelle placche.



La professoressa mostra un'immagine di come la placca si genera e progredisce, simile a questa:

--	--	--



--	--	--

Domanda d'esame: **qual è la lesione elementare dell'aterosclerosi? La placca.**

La placca ha un nucleo centrale chiamato "core", simile ad un accumulo di lipidi, ed ha un cappuccio fibroso. Normalmente il core è formato da colesterolo depositato in speciali cellule. Il cappuccio fibroso è formato di cellule muscolari lisce, cellule infiammatorie e da collagene. Normalmente la formazione della placca inizia intorno ai 20 anni per poi diventare talvolta sintomatica intorno alla quinta/sesta decade di vita.

In alcuni soggetti è molto più precoce: dovuta spesso a una dislipidemia familiare importante. I fattori genetici giocano un ruolo importante nell'insorgenza della patologia.

Possibile domanda d'esame: **meccanismi di formazione e progressione della placca.**

Abbiamo detto che le placche sono focali e si formano nei punti di biforcazione a causa della turbolenza. L'evoluzione della placca, da una piccola alterazione della parete alla costituzione della placca, è un fenomeno complesso che si realizza nel corso di anni. Sembrerebbe che l'elemento che dà via al processo sia un danno dell'endotelio, cioè la parete interna dell'intima, quello che separa la parete del vaso dal lume vascolare. **Il danno endoteliale rappresenterebbe il primo step del processo.** Tale danno, scatenato da una dislipidemia o altri fattori di rischio endoteliale, **si traduce poi in una risposta infiammatoria complessa con coinvolgimento non solo dell'intima ma anche delle cellule muscolari della tonaca media.** Si instaura una reazione a catena che porta alla progressione della lesione. L'endotelio non è semplicemente una struttura di rivestimento, ma è un vero e proprio organo "endocrino*" capace di secernere sostanze attive responsabili di una serie di funzioni tra cui innescare il processo infiammatorio cronico.

*è sia endocrino che paracrino (produce sostanze in grado di agire localmente su strutture vicino al luogo di rilascio, nelle immediate vicinanze).

Fa una piccola digressione sulla differenza tra ghiandole esocrine ed endocrine: la differenza sta nel fatto che le ghiandole esocrine riversano il loro secreto in dotte comunicanti con l'esterno o altre parti del nostro organismo (pancreas con i succhi pancreatici, ghiandole salivari, sudoripare), invece le endocrine producono sostanze che viaggiano nell'organismo attraverso il torrente ematico e possono interagire con le cellule bersaglio solo tramite determinati recettori specifici (ghiandola surrenale, ipofisi, tiroide, parotidi, pancreas con insulina e glucagone, ecc.);

In particolare, l'endotelio deve mantenere l'integrità del vaso intatto, garantire gli scambi tra lume vasale e circolo ematico ed è anche quello che garantisce il mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare.

Macroscopicamente se dessimo un'occhiata alle arterie di uno di noi, avremmo delle aree di colore più pallido rispetto alle aree circostanti o lievemente rilevate con forma e grandezza variabili: queste formazioni prendono il nome di stria lipidica. **Il "protagonista" dell'aterosclerosi è senza dubbio il colesterolo.** È l'elemento cardine su cui si fonda gran parte del processo. Esistono 2 tipi di colesterolo:

- LDL: low density lipoprotein o "colesterolo cattivo", caratterizzato dalla capacità di superare la barriera endoteliale e depositarsi nel sottoendotelio, danneggiandolo, dando il via al processo infiammatorio cronico.
- HDL: high density lipoprotein o "colesterolo buono" funge da spazzino, rimuove il colesterolo depositato nelle pareti arteriose e di riportarlo in circolo verso gli organi deputati al suo metabolismo.

--	--	--

--	--	--

Il colesterolo LDL si deposita nelle arterie elastiche e di resistenza. Una volta superata la barriera endoteliale, il colesterolo viene ossidato nel sottoendotelio e diventa LDL ox (ossidato). Il colesterolo ossidato può avviare una serie di reazioni, innanzitutto come stimolo irritativo dell'endotelio stesso che, da organo paracrino, **comincia a produrre sostanze particolari chiamate molecole di adesione** (CAM: cell adhesion molecule) che richiamano i monociti. I monociti sono cellule del sangue e fanno parte delle cellule bianche. Le CAM hanno un'azione chemiotattica sui monociti: la chemiotassi è un fenomeno in cui una sostanza organica esercita un'azione attrattiva nei confronti di una popolazione cellulare. I monociti passano per ? (non capisco la parola ma vuol dire passaggio attraverso lo spazio tra due cellule endoteliali) e passano nel tessuto sottoendoteliale e qui diventano macrofagi. Qui contribuiscono ulteriormente ad alimentare il processo infiammatorio con attivazione dei **linfociti T**. I linfociti T sono cellule della risposta immunitaria cellula mediata, si distinguono da quelli B in quanto questi ultimi sono coinvolti nella produzione di anticorpi nella risposta umorale. I macrofagi si attivano e **oltre a perpetuare l'infiammazione possono inglobare l'LDLox e diventare cellule schiumose**, ovvero macrofagi pieni di colesterolo e altro materiale lipidico. Le cellule schiumose a loro volta, attraverso una serie di processi, danno avvio al processo infiammatorio cronico alla base del processo aterosclerotico.

Tra le cellule chiamate nel processo aterosclerotico abbiamo 2 classi di cellule leucocitarie: monociti e linfociti T.

Esiste un livello ottimale di colesterolo per un individuo in base al suo stato di salute: le condizioni di aumento di colesterolo si chiamano ipercolesterolemie. Quando il colesterolo LDL aumenta si instaura il processo aterosclerotico. Sarebbe importante conoscere il proprio livello di colesterolo LDL. Il colesterolo LDL si può misurare in laboratorio o venire calcolato con la seguente formula:

$LDL = \text{colesterolo totale} - HDL - \text{trigliceridi}$; se il livello di trigliceridi è troppo basso si divide per 5 (però non specifica se solo "la somma" di HDL e trigliceridi o tutto il calcolo incluso il colesterolo totale.)

Il valore ideale di LDL dipende dall'individuo, dalla sua età, dallo stato di salute: in un individuo giovane e sano si tende a tollerare anche un livello leggermente più alto della norma. In pazienti con diabete mellito o con un evento cardiovascolare i livelli di LDL dovrebbero essere mantenuti intorno a **55 secondo linee guida**.

L'endotelio, oltre a produrre le molecole di adesione, è in grado di elaborare altre sostanze in grado di influenzare la formazione della placca: ad esempio, le cellule endoteliali possono produrre normalmente ossido nitrico, che influenza la vaso dilatazione/costrizione e quindi anche il processo formativo della placca.

--	--	--

PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI: La formazione della stria lipidica

Rappresenta la prima alterazione della parete vasale nello sviluppo dell'aterosclerosi, ed è presente fin dalle prime decadi di vita. Si forma attraverso le seguenti tappe:

- 1. Disfunzione endoteliale con perdita dei meccanismi protettivi.**
- 2. Penetrazione di LDL nella tonaca intima della parete vasale**
- 3. Ossidazione e condensazione delle LDL (ox-LDL)**
- 4. Stimolazione delle cellule endoteliali e muscolari a produrre citochine pro-infiammatorie che richiamano leucociti e monociti attraverso molecole d'adesione (VCAM-1)**
- 5. Penetrazione delle cellule mononucleate nell'intima richiamate da fattori chemiotattici**
- 6. Trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose**
- 7. Formazione della **stria lipidica****

PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI: dalla stria lipidica alla placca stabile

Se lo stimolo persiste la stria lipidica progredisce verso forme aterosclerotiche più complicate, *la placca fibro-lipidica*

- **La trasformazione in placca è dovuta alla migrazione di cellule muscolari lisce che secernono matrice extracellulare e formano un cappuccio fibroso che separa il cuore lipidico dal lume vasale**
- **Probabilmente stimoli meccanici (stress di parete) determinano la secrezione da parte dei macrofagi e delle piastrine di sostanza che stimolano la crescita delle cellule muscolari lisce**
- **La placca, a differenza della stria, protrude nel lume vasale determinando un ostacolo al flusso ematico**

PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI: dalla placca stabile alla placca instabile

- 1. La instabilizzazione della placca è dovuta alla formazione di un trombo intraluminale**
- 2. Tale trombosi si sviluppa in presenza di una lesione o fissurazione della placca con conseguente esposizione intravasale di materiale protrombotico ed attivazione piastrinica**
- 3. La lesione della placca è probabilmente dovuta ad una degradazione del cappuccio fibroso per rilascio di enzimi proteolitici (metalloproteinasi) da parte dei macrofagi attivati**

--	--	--

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation	
Type I (initial) lesion isolated macrophage foam cells	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) IV --> II V --> IV </pre>	growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent	
Type II (fatty streak) lesion mainly intracellular lipid accumulation			from third decade		
Type III (intermediate) lesion Type II changes & small extracellular lipid pools			accelerated smooth muscle and collagen increase	from fourth decade	clinically silent or overt
Type IV (atheroma) lesion Type II changes & core of extracellular lipid					
Type V (fibroatheroma) lesion lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic			thrombosis, hematoma		
Type VI (complicated) lesion surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus					

Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1177-8.



Copyright © American Heart Association

I macrofagi stimolano l'endotelio a produrre molecole di adesione, ma i macrofagi che hanno fagocitato lipidi sono in grado di **stimolare la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce** che sono normalmente nella tonaca media e quindi al di sotto dell'intima. Questa migrazione di cellule muscolari rappresenta la **seconda tappa della proliferazione della placca**. Questo è un meccanismo di "protezione" del vaso che tenta di isolare l'accumulo di cellule schiumose e salvaguardarsi: la risposta infiammatoria di per sé è un meccanismo di difesa, che però diventa un processo patologico diventando essa stessa un danno per l'organismo.

Domanda: tipo la poliomielite con le ossa?

Risposta: la poliomielite è un'altra cosa, questa è una flogosi endogena. Come abbiamo detto le cause dell'infiammazione possono essere esogene ed endogene, in questo caso vi è una risposta da parte dell'organismo per isolare/eliminare il danno. Ma non ci riesce, in effetti la flogosi continua, il meccanismo si perpetua, quello che dovrebbe essere un meccanismo riparativo diventa un elemento di patologia perché, come vedremo, c'è tutta una progressione che innesca un quadro patologico.

Le cellule muscolari lisce, una volta pervenute nell'intima, sono in grado non solo di rigenerarsi, ma anche di generare delle sostanze proteiche di collagene (e quant'altro) in modo **che si passa dalla stria lipidica alla stria glicolipidica e poi alla lesione intermedia**, fino poi alla vera e propria placca. Immaginate queste cellule che migrano, cominciano a produrre materiale (tessuto fibroso) che inglobano questo nucleo di lipidi.

--	--	--

--	--	--

Dalla stria lipidica alla placca stabile

Se lo stimolo flogogeno persiste, la stria lipidica procede verso la placca fibrolipidica:

- Prima tappa: stria lipidica
- Seconda tappa: placca fibrolipidica
- Ultima tappa: Ateroma

Nella prima fase le cellule protagoniste sono i monociti, come i macrofagi, che danno l'avvio anche alla seconda fase perché stimolano le cellule muscolari a migrare. Poi la stria fibrolipidica (ricorda, la lesione semplice o stria lipidica non protrude nel lume vascolare) comincia il cammino della placca come protrusione all'interno del lume vasale.

--	--	--

		PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI		
NOMENCLATURA E SIGNIFICATO ISTOLOGICO		INIZIO	PRINCIPALE MECCANISMO DI CRESCITA	SEGNI CLINICI
DISFUNZIONE ENDOTELIALE	Lesione iniziale - istologicamente normale - infiltrazione di macrofagi - cellule schiumose isolate	dal primo decennio	addizione lipidica	silenti
	Stria grassa - accumulo intracellulare di lipidi			
	Lesione intermedia - accumulo intracellulare di lipidi - depositi lipidici esterni	dal secondo decennio		
	Ateroma - accumulo intracellulare di lipidi - nuclei lipidici extracellulari			
	Fibroateroma - nuclei lipidici semplici o multipli - strati fibrotici o calcificazioni	dal terzo decennio	aumento del muscolo liscio e del collagene	silenti o manifesti
	Lesione complicata - difetti di superficie - emorragie o ematomi - trombosi		trombosi e / o ematoma	

PAUSA

Le cellule muscolari che hanno portato alla progressione della placca, andando a formare collagene (cappuccio fibroso o fibromuscolare), possono andare incontro ad apoptosi. Quest'ultima rende la placca instabile, ovvero può andare incontro ad eventi che possono precipitare il quadro clinico, sia perché l'apoptosi è in grado di innescare e perpetuare i processi infiammatori, sia perché può generare dei meccanismi di trombosi che possono indurre l'occlusione acuta del vaso.

In effetti la placca può rimanere stabile, oppure dar vita ad un'occlusione critica del vaso. Se per esempio si forma una placca che restringe il lume, (come per l'arteriopatia obliterante periferica [su internet ho trovato

--	--	--

anche "obliterante degli arti inferiori"], cioè l'aterosclerosi colpisce le arterie delle gambe) può succedere che fino a quando il paziente è a riposo non ha nessun disturbo (perché la quantità di sangue che arriva è in grado di fornire materiale sufficiente per nutrizione e ossigenazione dei tessuti muscolari), ma nel momento in cui deve fare uno sforzo fisico i muscoli richiedono maggiore apporto di ossigeno, e se la lesione costituisce una **stenosi significativa del vaso**, non si è in grado di aumentare l'afflusso di ossigeno ai muscoli, si ha il dolore da sforzo (sofferenza ischemica). Il meccanismo patogenetico dell'angina da sforzo è proprio questo, **il soggetto ha una placca aterosclerotica sulle coronarie, a riposo non vi è dolore, in caso di sforzo si ha dolore.**

Nel momento in cui si destabilizza, succede che il più delle volte si ulcera, ovvero, **il cappuccio fibroso si erode, e la placca viene esposta al flusso, e ciò innesca il processo trombotico.** Infatti, l'organismo percepisce l'ulcera come una lesione da riparare, avvia **il processo trombotico**, si forma sulla placca ulcerata un coagulo (piastrine) che è in grado di determinare l'ostruzione acuta del vaso, quindi la necrosi del tessuto a valle. Sono proprio i macrofagi che portano avanti il processo infiammatorio. Le prime lesioni sono silenziose, le fasi di progressione possono essere sintomatiche in alcune condizioni (soprattutto se realizzano stenosi significativa), ma gli eventi complicanti sono dovuti alle manifestazioni trombotiche che occludono il vaso.

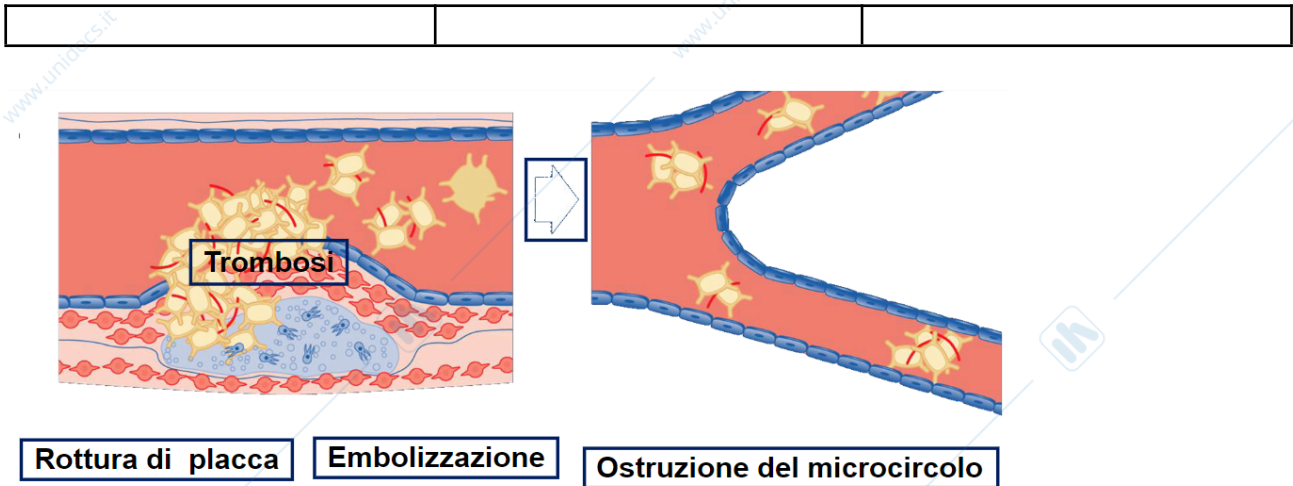
In sintesi, **il trombo è un deposito di fibrina**, ovvero la formazione di un coagulo all'interno del circolo microvascolare. Normalmente il sangue circola in forma liquida nel lume vascolare, nel momento in cui coagula si definisce come risposta anormale della coagulazione del sangue, di norma è un meccanismo di difesa ove subentra una lesione. Il trombo è la conseguenza di una coagulazione patologica. Esso può dare ischemia, oppure può frammentarsi e portare embolia, così succede ad esempio in caso di tromboembolismo venoso (il trombo che si forma nelle vene si può frammentare in emboli, e questi possono chiudere i vasi più piccoli a valle). Quindi il danno dovuto ad un processo trombotico può avvenire sia nella sede di formazione del trombo sia a valle (embolizzazione).

In condizioni fisiologiche le piastrine, che viaggiano nel flusso ematico, quando vedono una lesione la leggono come danno basale, si forma il trombo bianco ovvero l'aggregazione di più piastrine. Stessa cosa avviene per la riparazione della placca ulcerata, aderiscono a tale zona e danno il via al processo coagulativo. Tale processo all'inizio coinvolge solo piastrine, ecco perché in molti processi aterosclerotici la terapia di base sono antiaggreganti piastrinici (rallentano l'adesione piastrinica). Quando le piastrine aderiscono alla zona lesa, non solo possono richiamare altre piastrine, ma sono in grado di attivare la **cascata coagulativa** ove il fibrinogeno (che circola nel sangue) precipita in fibrina e si forma il coagulo vero e proprio detto trombo rosso. **Perché il trombo non rimane così ma si embolizza?** Perché contemporaneamente al processo trombotico di genesi di fibrina, vengono attivati i processi di fibrinolisi, ovvero dissoluzione del trombo. In pratica la formazione del trombo, in sintesi, è dovuta al danno endoteliale, le fasi sono:

- Fase vasoattiva: se ci facciamo un taglietto, c'è un attimo in cui non esce sangue perché c'è una fase di vasocostrizione, ovvero fenomeno vasoattivo
- Attivazione piastrinica
- Attivazione della cascata coagulativa

Questo si realizza quando la placca è instabile, ovvero il cappuccio fibroso si assottiglia, le cellule infiammatorie aumentano e la placca si ulcera, si forma quindi il trombo. Dove si forma principalmente l'ateroma? Nelle sedi di biforcazione, arterie di grosso calibro (elastiche o resistenti), in sostanza a livello dell'aorta (arteria elastica), delle coronarie (cardiopatia ischemica), delle carotidi (vasculopatie cerebrali), delle arterie degli arti.

--	--	--



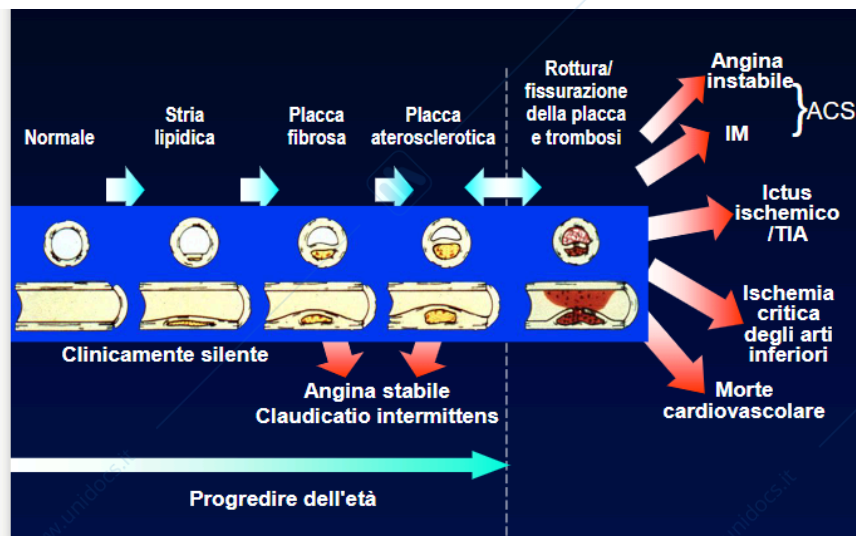
Domanda: Nell'aorta è difficile che il trombo sia occlusivo?

Risposta: lì hai processi di embolizzazione. Quando un paziente ti porta un ecodoppler delle carotidi o altra indagine, **un buon referto ti dice se la placca è stabile o instabile**. Se le placche sono instabili, presentano una superficie soffice nel senso che la superficie del cappuccio può essere erosa, vuol dire che a quel punto la placca può fare piccoli trombi ed embolizzare a valle. **Nel caso dell'aorta non hai la chiusura del vaso, ma il pericolo è l'embolizzazione**. Il messaggio che deve passare è che l'aterosclerosi non è un processo unico, il mio obbligo come medico è tener presente che un processo aterosclerotico non è localizzato ad un solo vaso, ci può essere il rischio che siano interessati i vasi in altri distretti. Infatti, una paziente ha avuto un infarto miocardico, la prof visitandola ha cercato aterosclerosi in altre sedi, aveva un soffio carotideo, fatto ecodoppler risultava stenosi nella carotide, ha dovuto subire un processo di tromboendoarteriectomia perché ad alto rischio infarto (e qui flexa che i medici in cardiologia non ci hanno pensato e lei è l'eroina della situazione).

Quali sono le manifestazioni cliniche di aterosclerosi?

Angina pectoris ed infarto del miocardio, ischemia cerebrale e ictus, arteriopatia obliterante periferica (che si può manifestare con claudicatio intermittens finanche alla gangrena), ma anche a carico di vari organi e apparati. Ad esempio, a carico dei vasi che irrorano l'intestino possiamo avere angina abdominis o infarto intestinale. O ancora interessamento delle arterie renali, con sviluppo di quadri drammatici. Quindi **l'aterosclerosi è un processo multidistrettuale pericoloso che si può tradurre in un ampio spettro di manifestazioni cliniche, anche letali**. I pazienti con arteriopatia obliterante periferica hanno una cattiva qualità di vita, ma in genere muoiono per altre patologie. Perché? Se hanno le placche a livello degli arti inferiori, possono averle a livello cardiaco o carotideo, muoiono di ictus o infarto. In questo caso, a parte la terapia per l'arteriopatia, va valutato per aterosclerosi a carico di altri distretti (coronarico e cerebrovascolare).

L'altro aspetto dell'aterosclerosi aortica non è tanto l'ischemia, piuttosto è che, per via di degenerazione di parete, può determinare aneurisma dell'aorta. Quand'è che l'aterosclerosi aortica può determinare ischemia di per sé? Quando c'è un'occlusione oppure una stenosi a livello della biforcazione, lì possiamo avere quadri di ischemia legati alla presenza della placca. Però in genere tutti quegli aneurismi di cui si sente parlare sono tutti su base aterosclerotica. In conclusione noi parliamo di aterosclerosi e di aterotrombosi quando è implicata la formazione di un trombo. Si forma aterotrombosi quando si ha instabilizzazione acuta di placca e quindi la formazione di un trombo che occlude un vaso per deposito di un coagulo al di sopra della placca ulcerata. Quindi l'aterotrombosi è il minimo comune denominatore di tutte le patologie che abbiamo detto. Come già detto, se un paziente ha una manifestazione aterotrombotica a un determinato livello, va studiato anche per altri livelli che possono essere interessati contemporaneamente.



Rischio cardiovascolare globale

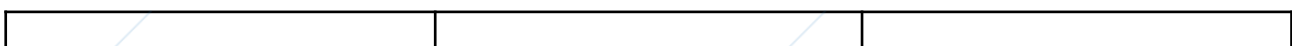
Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte. Muoiono sia uomini che donne. Il primo protagonista sono dislipidemia e colesterolo quindi, l'obiettivo è correggere questo colesterolo in primis, e poi tutti i fattori di rischio cardiovascolari. In realtà i più recenti studi dimostrano che la mortalità per malattie cardiovascolari è in leggero declino, nei paesi occidentali, perché si è avviata la sensibilizzazione per correggere i fattori di rischio, anche se non è bastato per correggere l'alta mortalità che ancora oggi si verifica nei paesi occidentali. Perché nei paesi occidentali? Per via delle abitudini sbagliate. In passato si moriva molto meno per via delle malattie cardiovascolari, c'era meno diabete, meno obesità.

Domanda: l'etnia africana è più soggetta?

Risposta: non sempre, possono essere più soggetti per alcune forme di ipertensione arteriosa, ma da un punto di vista genetico sono meno predisposti. Se si pensa, ad esempio, agli indiani d'America, in passato erano meno predisposti ad ammalarsi rispetto agli occidentali, però attualmente hanno la stessa incidenza e prevalenza di malattie cardiovascolari perché hanno acquisito le nostre abitudini, sono più spesso obesi, con problemi di colesterolo.

L'aterosclerosi, quindi il rischio cardiovascolare, si può tradurre in diverse patologie. Normalmente si può esprimere come malattia aterosclerotica quella centrale (aortica, delle coronarie) e quella periferica (carotidi, arti inferiori, circolo carotideo). Tutte le linee guida attuali mettono al primo step per il trattamento, la prevenzione, bisogna agire quindi sulla prevenzione del rischio cardiovascolare globale. Che cos'è? Ma prima di parlarne, una domanda: quanti tipi di prevenzione cardiovascolare conosciamo?

- Primaria: in soggetti che non hanno mai avuto evento cardiovascolare
- Secondaria: in soggetti che hanno già avuto evento cardiovascolare



--	--	--

Nei soggetti che hanno, ad esempio, avuto un infarto si suggerisce una particolare linea di condotta volta a prevenire la recidiva. Perché una volta che si è verificato un evento, la probabilità che si ripresenti è molto più spiccata rispetto ad un soggetto che non ha mai avuto un evento cardiovascolare.

Quindi, domanda d'esame, **cos'è il rischio cardiovascolare?** Intendiamo la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare in un determinato periodo di tempo, tenendo conto dei vari fattori di rischio. La prof ad esempio, che è ipertesa, ha una certa età, eccetera, che probabilità ha che nei prossimi anni si verifichi un evento cardiovascolare? Tale probabilità viene calcolata in base a studi di popolazione. Quando valutiamo un paziente, dobbiamo stabilire il suo rischio cardiovascolare globale ossia qual è il rischio potenziale che tale soggetto abbia un evento, ad esempio nei 10 anni successivi, tenendo presente tutti i fattori di rischio a lui legati. (a questo punto la chiamano a telefono, lei si scusa per la perdita di tempo, tra tutti si sente Angela "MA NON VI PREOCCUPATEEEEE!")

Una volta stabilito il fattore di rischio, bisogna predisporre eventi di correzione perché si è dimostrato che l'azione di più fattori di rischio ha un'azione moltiplicativa. Nel senso, se sono iperteso ho una certa predisposizione, se però sono iperteso, fumatore, diabetico, il rischio ha un andamento esponenziale. Bisogna quindi intervenire sui fattori di rischio su più fronti, ovvero cercare di intervenire a 360° sulla gestione del rischio, sulla gestione delle problematiche che possono comportare una predisposizione.

Domanda d'esame: **come classifichiamo i fattori di rischio?** Così:

- Modificabili: dieta errata, ipertensione, diabete mellito, dislipidemia, obesità, inattività fisica, fumo
- Non modificabili: età, sesso, familiarità

I suddetti sono i più noti. A proposito di **ipertensione arteriosa, quand'è che i valori pressori si definiscono alti?** Esistono dei livelli variabili a seconda del grado di rischio. In un soggetto normale, senza patologia, il livello massimo accettabile è 140/90, in un soggetto diabetico è 130/80.

Tabella 1. Fattori di rischio.

Modificabili		Non modificabili										
Maggiori	Minori o non convenzionali											
<ul style="list-style-type: none"> • Pressione arteriosa sistolica • Colesterolo totale • Diabete mellito • Fumo di sigaretta 	<ul style="list-style-type: none"> • Pressione arteriosa diastolica • Colesterolo HDL • Trigliceridi • Sindrome metabolica • Obesità addominale • Sedentarietà • Stress emotivo e/o fisico • Iperuricemia • Indici di flogosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Età • Sesso • Etnia • Familiarità per malattie cardiovascolari 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Emergenti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sindrome Metabolica</td> </tr> <tr> <td>Marker di flogosi</td> </tr> <tr> <td>Proteina C Reattiva</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogeno</td> </tr> <tr> <td>Omocisteina</td> </tr> <tr> <td>Lp (a)</td> </tr> <tr> <td>Fattori psicosociali</td> </tr> <tr> <td>Stato infettivo</td> </tr> </tbody> </table>	Emergenti	Sindrome Metabolica	Marker di flogosi	Proteina C Reattiva	Fibrinogeno	Omocisteina	Lp (a)	Fattori psicosociali	Stato infettivo
Emergenti												
Sindrome Metabolica												
Marker di flogosi												
Proteina C Reattiva												
Fibrinogeno												
Omocisteina												
Lp (a)												
Fattori psicosociali												
Stato infettivo												

--	--	--