

ATEROSCLEROSI

- **L'aterosclerosi coronarica** è di gran lunga la **causa più frequente** di cardiopatia ischemica e da un punto di vista pratico essa può esserne considerata la causa esclusiva.
- Studi epidemiologici hanno consentito di individuare alcune variabili individuali che si associano a un maggior rischio di malattia; queste variabili sono state definite fattori di rischio coronarico.

CIRCOLAZIONE CORONARIA

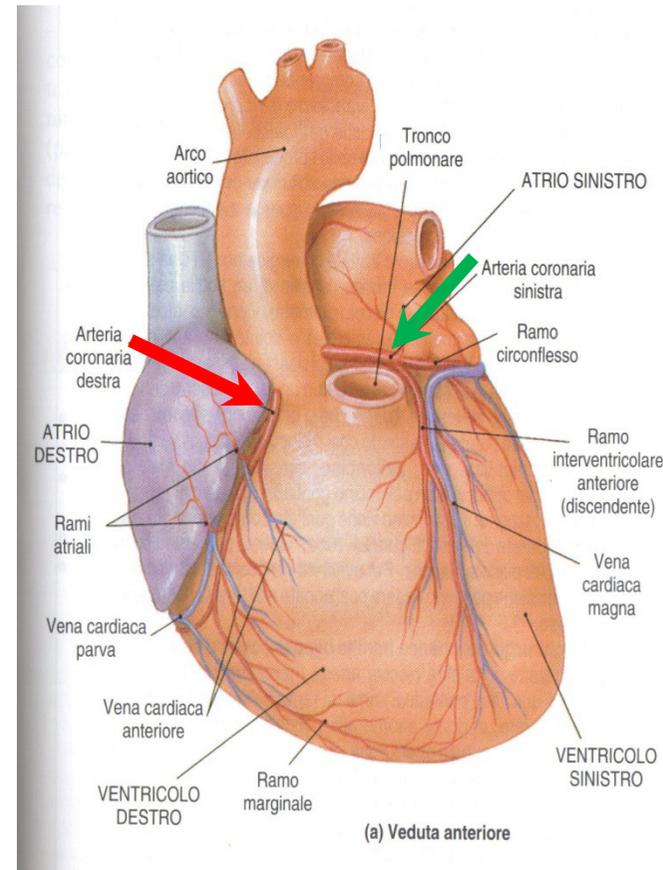
Sopperisce all'elevata domanda di ossigeno e nutrienti da parte del muscolo cardiaco.

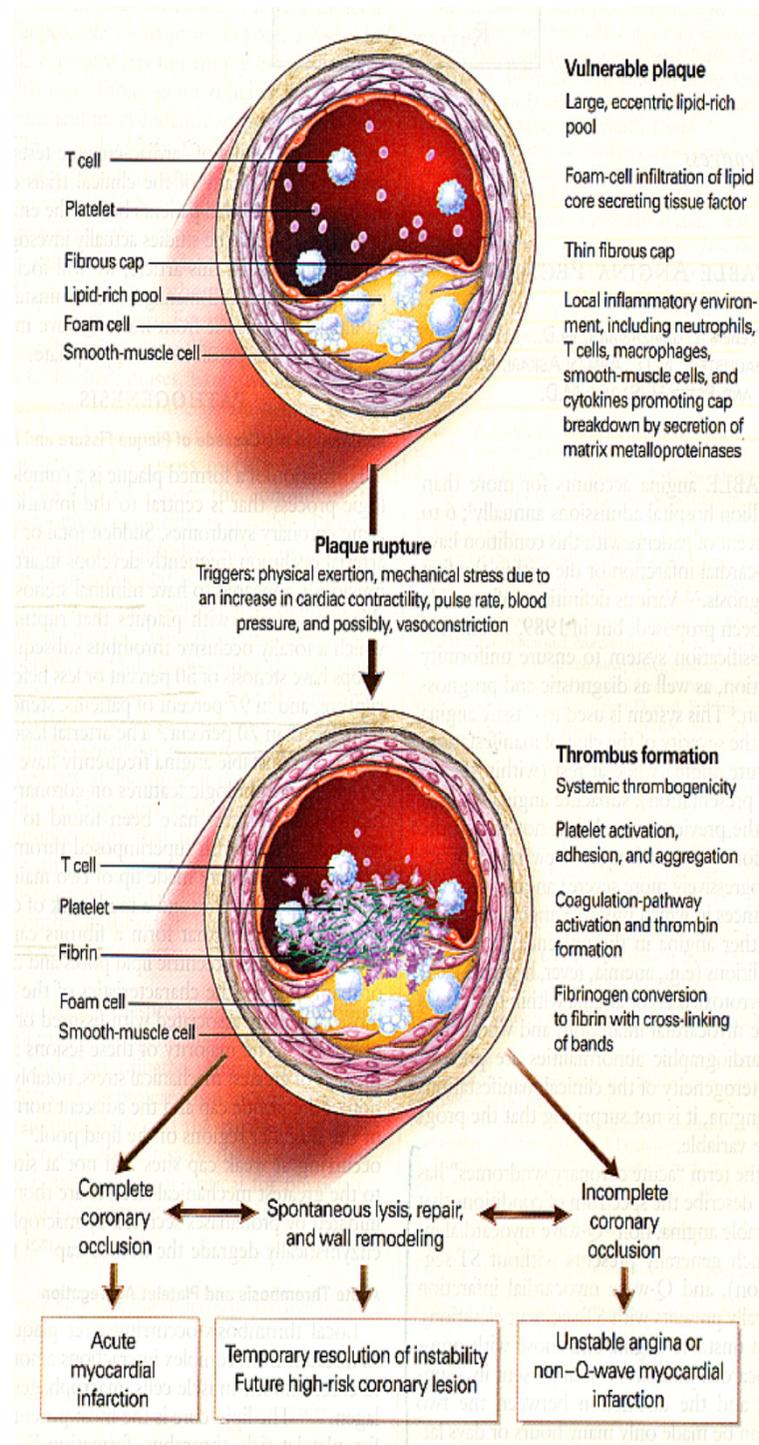
Le arterie coronarie destra e sinistra si originano alla base dell'aorta ascendente, rappresentando il primo ramo di questo vaso

La pressione ematica è più elevata qui che in tutta la circolazione sistemica → assicurato un flusso di sangue continuo

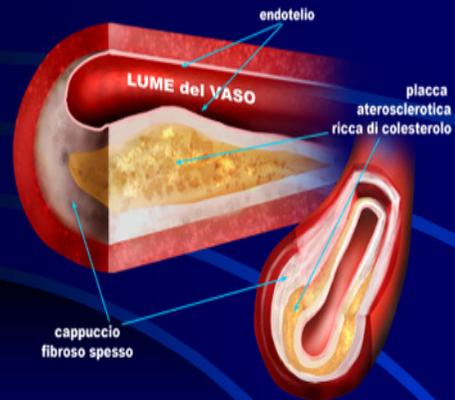
L'arteria coronaria destra che segue il solco coronario intorno al cuore fornisce il sangue all'atrio destro, a parte del sistema di conduzione del cuore inclusi i nodi senoatriali e atrioventricolari e parte di entrambi i ventricoli.

L'arteria coronaria sinistra fornisce sangue al ventricolo sinistro, all'atrio sinistro e al setto interventricolare



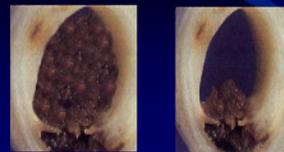
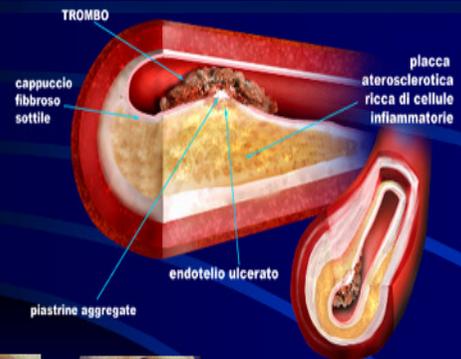


Placca aterosclerotica "stabile"



da: F. Bellotto, 2005

Placca aterosclerotica "instabile"



F. Bellotto, 2005

ATEROSCLEROSI

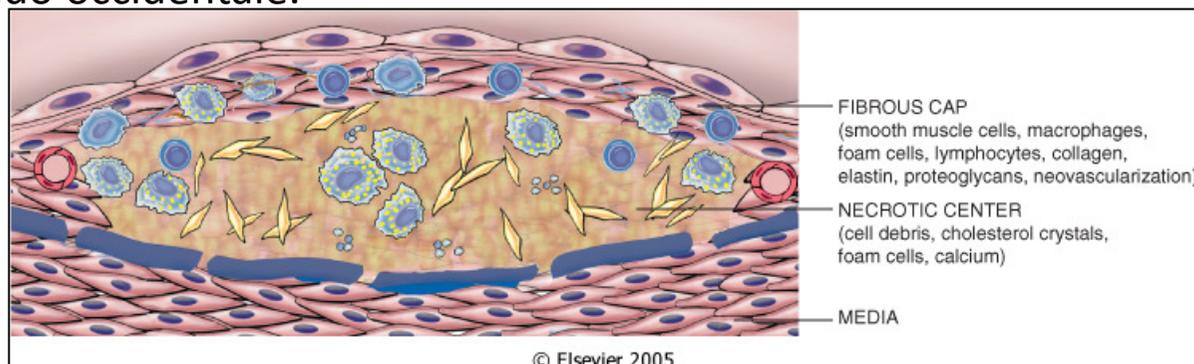
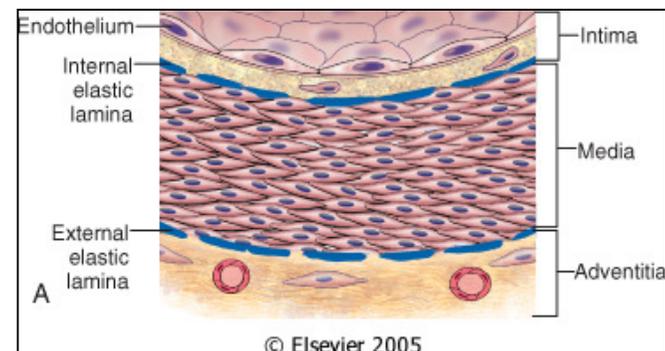
Il termine **arteriosclerosi** significa letteralmente “indurimento delle arterie”, ma più esattamente indica un gruppo di tre condizioni patologiche che hanno in comune l’ispessimento e la perdita di elasticità delle pareti arteriose.

L’**aterosclerosi** è caratterizzata dalla formazione intimale di placche fibrose che spesso presentano un nucleo centrale lipidico chiamate ateromi o placche fibro-lipidiche.

Tali placche protrudono nel lume indebolendo la sottostante tonaca media e vanno incontro ad una serie di complicazioni.

La malattia inizia spesso nell’infanzia, ma i sintomi sono evidenti durante l’età media o più tardi quando le lesioni arteriose determinano danni organici.

L’aterosclerosi rappresenta la causa più frequente di morte e di morbidità nel mondo occidentale.



ATEROSCLEROSI: aspetti clinici

L'aterosclerosi interessa principalmente le arterie elastiche (aorta, carotidi, iliache...) e le arterie muscolari di grande e medio calibro (coronarie, poplitee...).

Anche se tutti gli organi e tessuti possono essere interessati, la malattia aterosclerotica sintomatica si localizza preferenzialmente nelle arterie che irrorano

- **il cuore,**
- **l'encefalo**
- **i reni**
- **gli arti inferiori**
- **il piccolo intestino**

L'infarto miocardico, l'infarto cerebrale (ictus) e l'aneurisma aortico sono le principali conseguenze di questa malattia.

Pertanto, i dati epidemiologici sull'aterosclerosi sono di solito espressi come incidenza o numero di morti dovuti a malattia ischemica cardiaca.

L'aterosclerosi determina anche altre conseguenze acute o croniche, dovute alla diminuita perfusione arteriosa, come la gangrena degli arti inferiori...

Epidemiologia e fattori di rischio

L'aterosclerosi ha una distribuzione ubiquitaria tra la popolazione del Nord America, Europa, Australia, Nuova Zelanda, Russia e altre nazioni industrializzate. La prevalenza è << nell'America Centrale e Meridionale, Africa e Asia. (Es. tasso di mortalità in USA 6x< che in Giappone, ma Giapponesi immigrati in USA acquistano la predisposizione a sviluppare la malattia aterosclerotica).

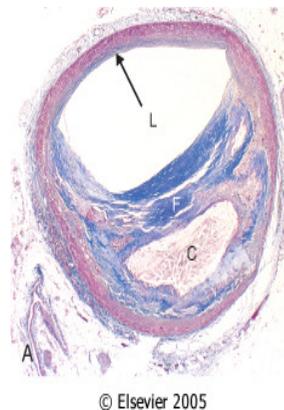
- **Età.**
- **Sesso:** uomini molto più soggetti delle donne (dopo menopausa parità nei sessi).
- **Fattori genetici: esiste predisposizione familiare probabilmente di tipo poligenico. Alterazioni specifiche del metabolismo delle lipoproteine (ipercolesterolemia familiare).**
- **Iperlipidemia.** E' fra i maggiori fattori di rischio. In particolare l'ipercolesterolemia.
- **Iperensione.** Dopo i 45 anni rappresenta un fattore di rischio molto più grave dell'ipercolesterolemia.
- **Fumo di sigaretta.**
- **Diabete.** Induce ipercolesterolemia.
- **Elevazione dell'omocisteina plasmatica.** In omocistinuria, errore congenito del metabolismo che determina elevati livelli di omocisteina circolante e nelle urine. Omocisteina può causare disfunzione endoteliale attraverso la produzione di RL dell'ossigeno.
- **Fattori che agiscono sull'emostasi e sulla coagulazione.** Studi epidemiologici indicano che vari *markers* della funzione emostatica, in particolare quelli correlati alla fibrinolisi, siano potenziali fattori di rischio per eventi aterosclerotici.
- **Fattori di rischio "minori":** insufficiente attività fisica, stress, obesità (perché determina ipertensione, diabete, ipertrigliceridemia, riduzione HDL).
- La concomitanza di molteplici fattori produce un effetto sinergico, > della semplice somma dei fattori. (2 fattori aumentano il rischio 4x, se 3 di 7X rispetto alla condizione in cui nessuno di questi fattori è presente).

ATEROSCLEROSI: ateroc

Gli ateromi hanno dapprima distribuzione focale ma, aumentando rapidamente di numero man mano che la malattia progredisce, giungono a interessare l'intera circonferenza delle arterie più severamente colpite.

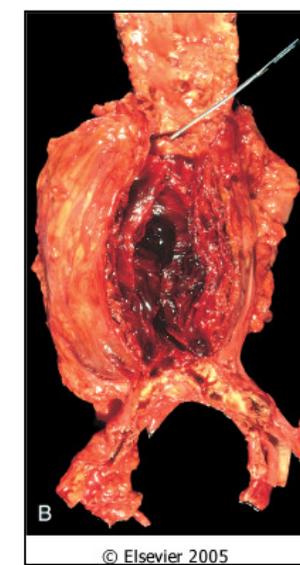
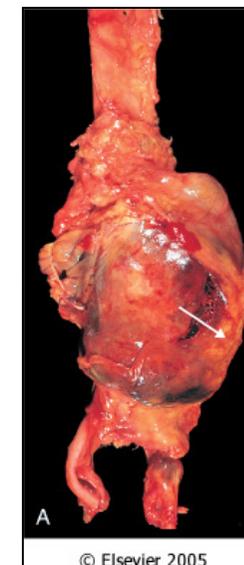
Le placche si accrescono ed invadono progressivamente il lume dell'arteria, estendendosi nella tonaca media sottostante:

- a livello delle piccole arterie gli ateromi hanno un effetto **occlusivo** e compromettono il flusso ematico negli organi distali causando lesioni ischemiche;
- nelle arterie di grandi dimensioni, distruggono le pareti arteriose, indebolendole, con formazione di **aneurismi** o rottura della parete o favorendo la formazione di trombi.



Aterosclerosi nell'aorta:

A:placca fibrosa, B: lesioni complicate

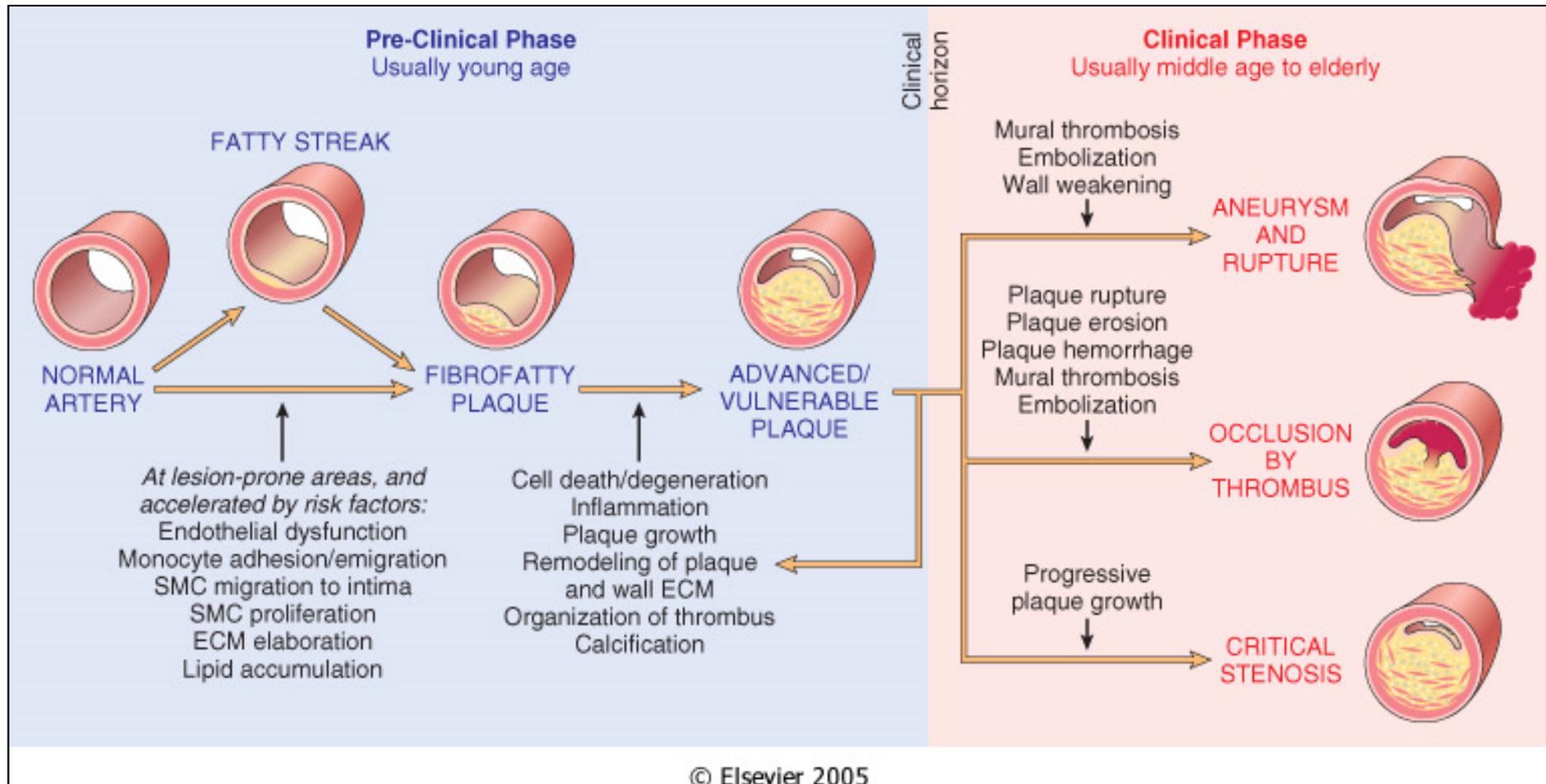


Aneurisma aortico addominale

Classificazione della **American Heart Association** divide le lesioni aterosclerotiche in 6 tipi a partire da cellule schiumose isolate attraverso lo stadio della stria lipidica,

del l'ateroma, del fibro-ateroma fino alle lesioni complicate.

Terminologia and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
Type I (initial) lesion Isolated macrophage foam cells		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 and small extracellular lipid pools				
Type IV (atheroma) lesion Type II changes and core of extracellular lipid		Accelerated smooth muscle and collagen increase	From fourth decade	Clinically silent or overt
Type V (fibroatheroma) lesion Lipid core and fibrotic layer, or multiple lipid cores and fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic		Thrombosis, hematoma		
Type VI (complicated) lesion Surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus				



Le strie lipidiche

Le strie lipidiche non sporgono nel lume in maniera significativa → non determinano ostacoli del flusso sanguigno ma sono considerate i precursori della placca ateromatosa. Le lesioni iniziano come macchie giallastre multiple (<1mm) che confluiscono a formare strie allungate (>1mm).

Le strie lipidiche sono costituite da cellule che hanno fagocitato lipidi, < quantità di linfociti T e lipidi extracellulari.

Le strie lipidiche compaiono nell'aorta di tutti i bambini dopo i 10 anni.

La relazione tra strie lipidiche e placche ateromatose è molto dibattuta:

le strie lipidiche compaiono precocemente, spesso in tratti del vaso in cui difficilmente si sviluppano placche ateromatose → non tutte le strie lipidiche sono destinate a trasformarsi in placche.



A: aorta con strie lipidiche (freccie)
B: aorta (ipercolesterolemia sperim. coniglio), strie lipidiche. Lipidi evidenziati da Sudan red.



Le lesioni complicate dell'aterosclerosi hanno > rilevanza sul piano clinico:

- Gli ateromi negli stadi avanzati della malattia vanno quasi sempre incontro a **calcificazione**, le arterie diventano tubi rigidi e l'aorta assume la fragilità di un guscio d'uovo.
- Sia la rottura localizzata che l'estesa ulcerazione della superficie luminale delle placche provoca la formazione di trombi o l'immissione in circolo di **emboli di colesterolo**.
- All'interno delle placche ateromasiche possono verificarsi delle **emorragie**, ne risulta un ematoma che può provocare la rottura della placca stessa.
- La **trombosi** si sovrappone frequentemente a lesioni ulcerate e costituisce la complicanza più temuta. I trombi possono determinare occlusione parziale del lume o venire incorporati nel contesto della placca intimale (organizzazione).
- Nelle arterie di maggiori dimensioni, la tonaca media sottostante va incontro ad un processo di atrofia (ischemica o da compressione) e alla perdita della componente elastica, con un tale indebolimento della parete da consentire la **dilatazione aneurismatica del vaso**.

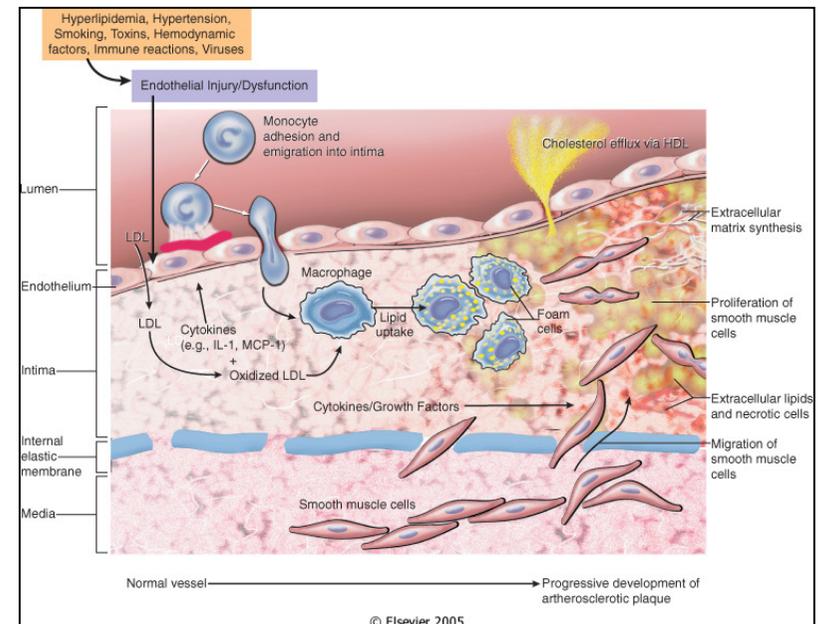
PATOGENESI:

atherosclerosis is an inflammatory disease

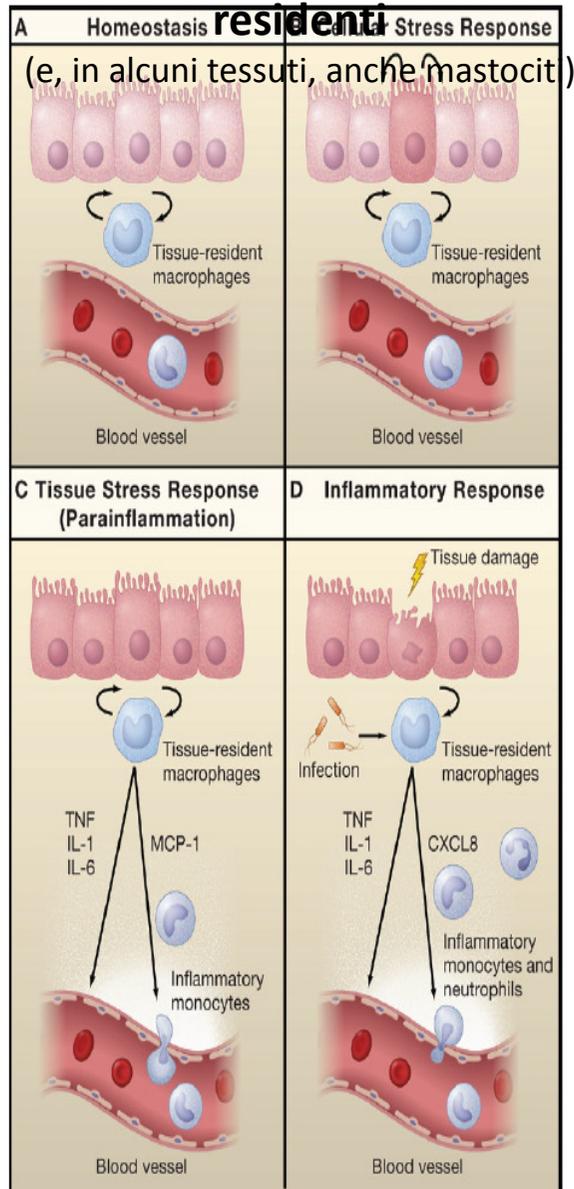
Ipotesi patogenetica della reazione al danno, che considera l'aterosclerosi come una risposta infiammatoria della parete vascolare dovuta ad un danno all'endotelio.

La lesione dell'aterosclerosi risulterebbe da un'esagerata risposta infiammatoria-fibroproliferativa a varie forme di insulto all'endotelio e della muscolatura liscia della parete vascolare.

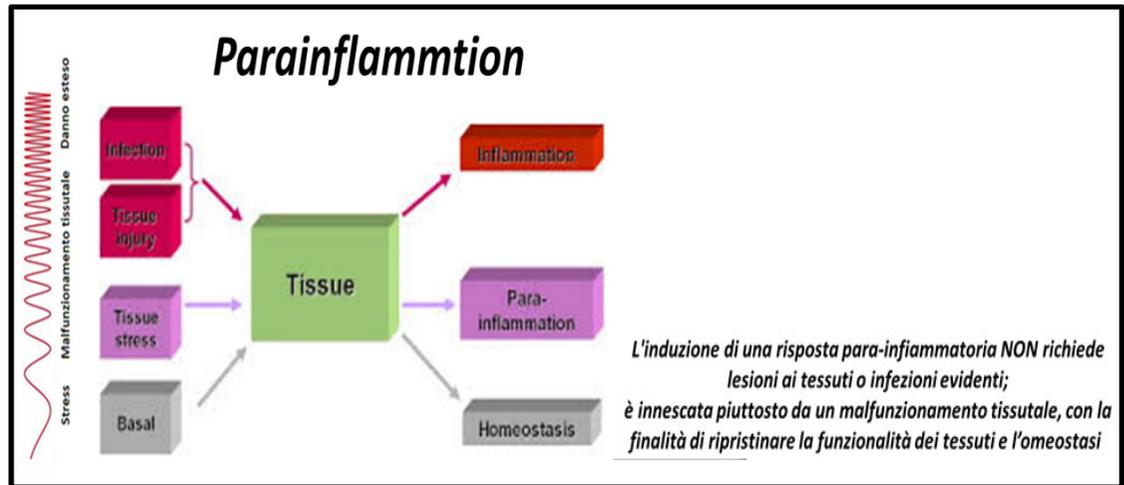
Questa lesione iniziante per essere



Lo stato delle cellule e dei tessuti è probabilmente monitorato principalmente dai macrofagi



Inflammation and the Stress Response



Se il malfunzionamento dei tessuti persiste la para-infiammazione può diventare cronica....

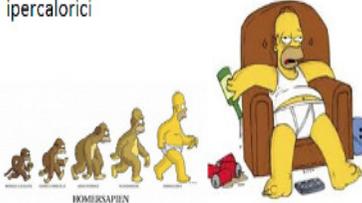
La persistenza del malfunzionamento può essere dovuta a:

- mutazioni,
- fattori ambientali
- tratti *mal adattativi* che sono responsabili delle malattie umane moderne



Infatti molte malattie infiammatorie croniche che **NON** sono causate da infezioni o lesioni e sembrano essere associate a condizioni che non erano presenti durante la prima evoluzione degli esseri umani:

- disponibilità continua di nutrienti ipercalorici
- basso livello di attività fisica
- esposizione a composti tossici e
- età avanzata

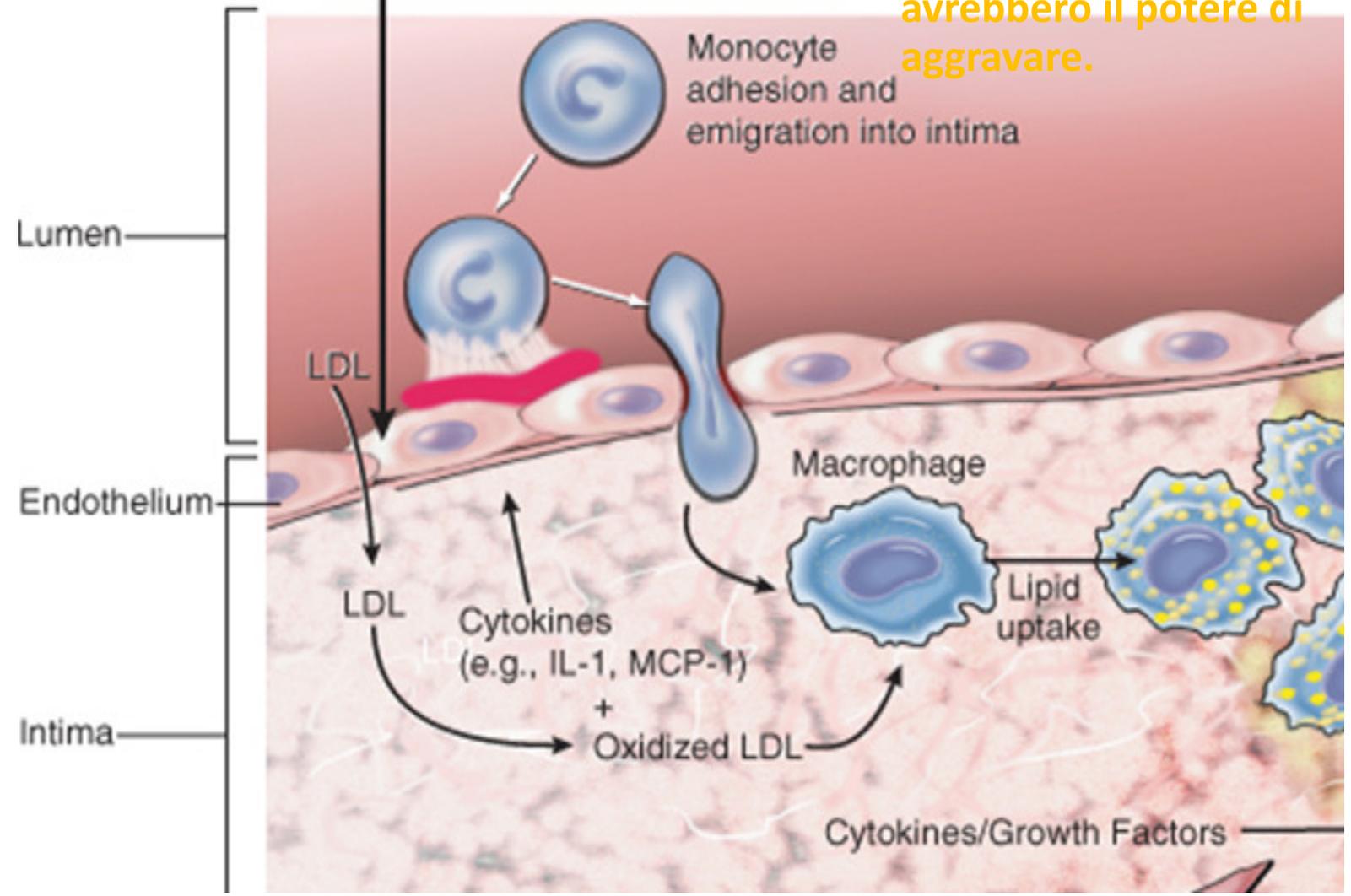


L'infiammazione cronica è coinvolta nella patogenesi dell'insulino-resistenza, del diabete mellito di tipo 2, dell'aterosclerosi, della neurodegenerazione e della crescita neoplastica

Hyperlipidemia, Hypertension, Smoking, Toxins, Hemodynamic factors, Immune reactions, Viruses

Endothelial Injury/Dysfunction

Questa lesione iniziante per essere scatenante deve realizzarsi in condizioni favorevoli che a loro volta avrebbero il potere di aggravare.



Hyperlipidemia, Hypertension, Smoking, Toxins, Hemodynamic factors, Immune reactions, Viruses

Endothelial Injury/Dysfunction

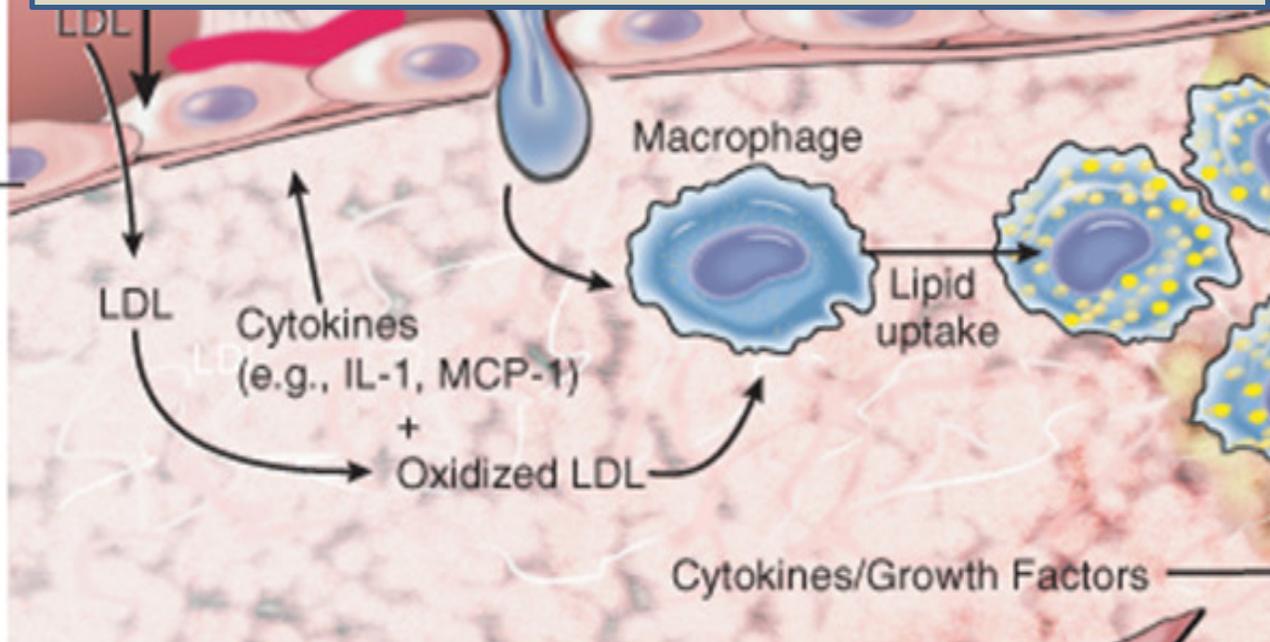
Questa lesione iniziante per essere scatenante deve realizzarsi in condizioni favorevoli che a loro volta avrebbero il potere di aggravare.

Ipotesi patogenetica della reazione aterosclerotica
L'aterosclerosi come una risposta infiammatoria della parete vascolare dovuta ad un danno all'endotelio.
La lesione dell'aterosclerosi risulterebbe da un'esagerata risposta infiammatoria-fibroproliferativa a varie forme di insulto all'endotelio e della muscolatura liscia della parete vascolare.

Lumen

Endothelium

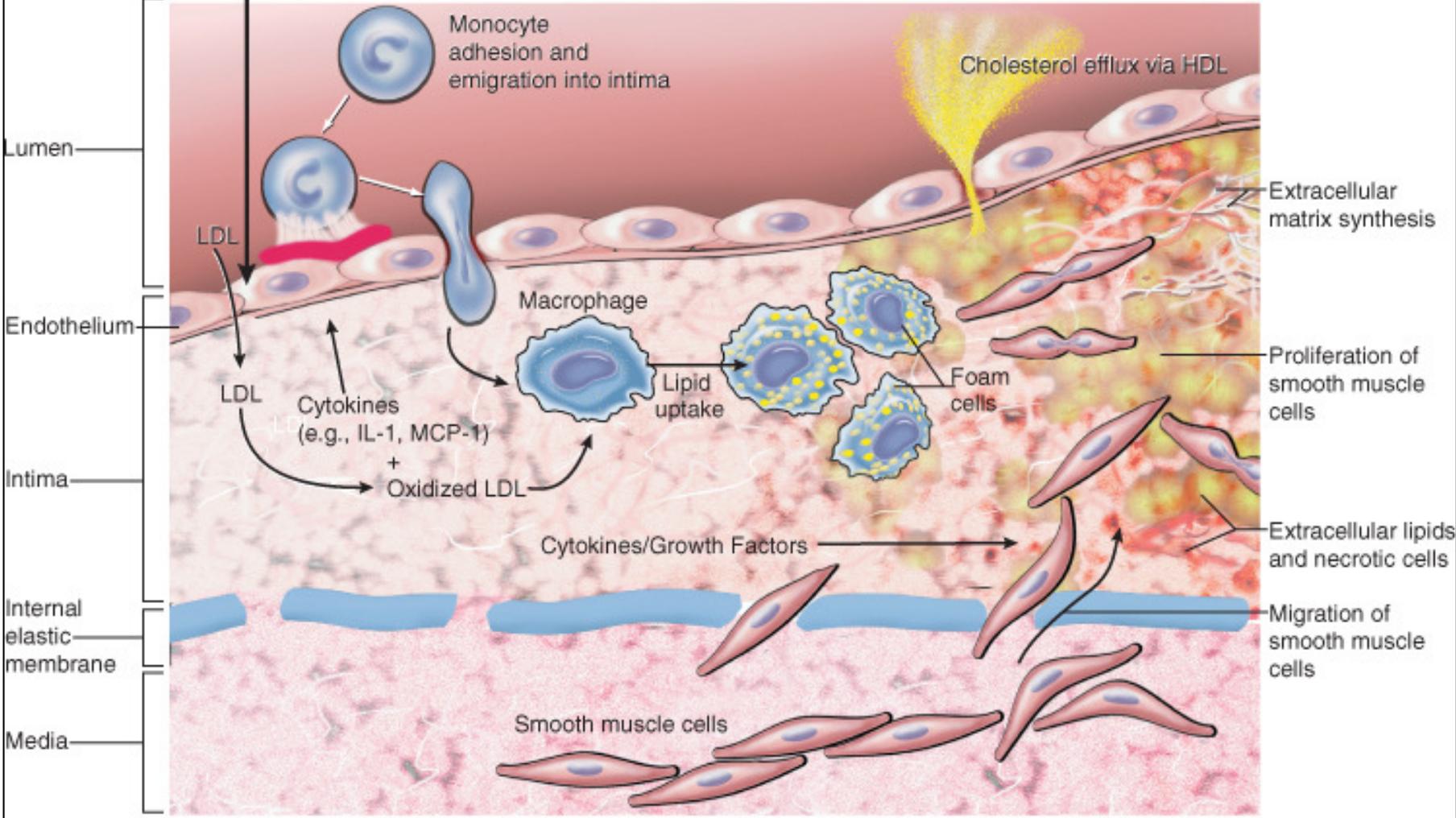
Intima



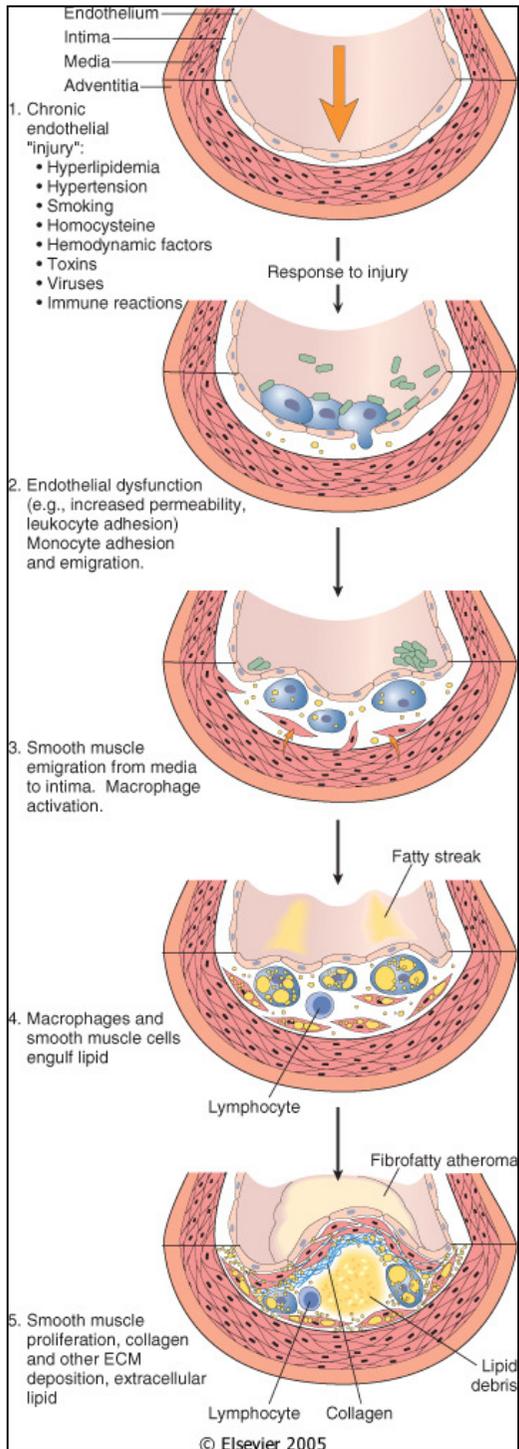
Hyperlipidemia, Hypertension,
Smoking, Toxins, Hemodynamic
factors, Immune reactions, Viruses

PATOGENESI

Endothelial Injury/Dysfunction



Normal vessel → Progressive development of atherosclerotic plaque



Danno endoteliale

Sviluppo di un danno cronico endoteliale, solitamente localizzato e senza denudazione, con conseguente disfunzione endoteliale da cui deriva l'aumento della permeabilità a vari costituenti del plasma e l'adesione dei leucociti.

Le due cause principali di danno endoteliale (che forse agiscono in concerto), sono:

➤ **disturbi emodinamici** che accompagnano una normale funzione circolatoria.

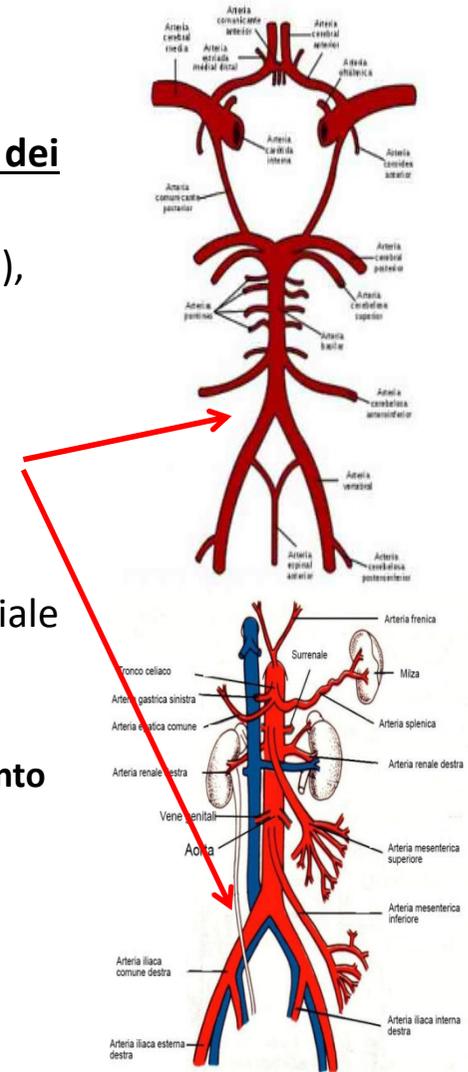
Tendenza delle placche a insorgere a livello degli osti, e dei **punti di biforcazione** dei vasi.

Si ritiene che il flusso turbolento causi focali aree di disfunzione endoteliale e predisponga allo sviluppo di lesioni in queste sedi.

Attivati geni proinfiammatori e proaterogenici, da cui produzione di citochine, molecole di adesione, proteine della coagulazione, inoltre possono causare **aumento di permeabilità endoteliale, del turnover cellulare e dell'endocitosi di LDL.**

➤ **effetti nocivi dell'ipercolesterolemia**

➤ ma anche la **nicotina, elevati livelli di glucosio plasmatici (AGE)...**



Activators

Cytokines
Bacterial products
Hemodynamic forces
Lipid products
Advanced glycosylation
end products
Viruses
Complement products
Hypoxia

Induced Genes

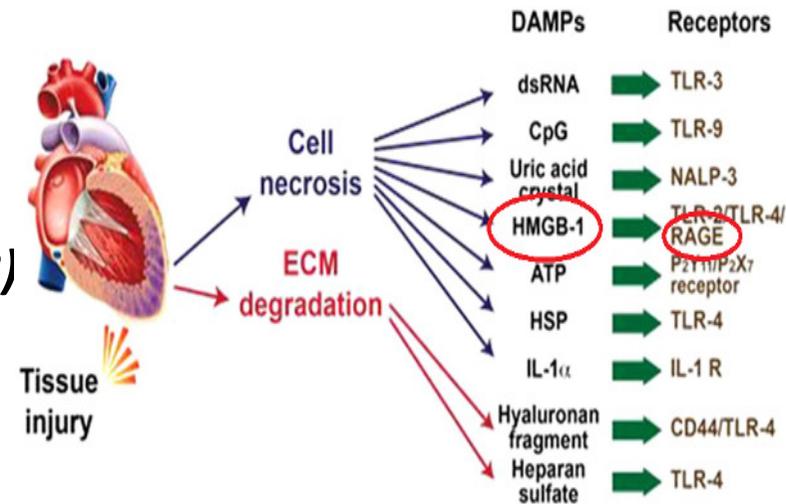
Adhesion molecules
Cytokines/chemokines
Growth factors
Vasoactive mediators
Coagulation proteins
MHC molecules
Others

AGE!!!



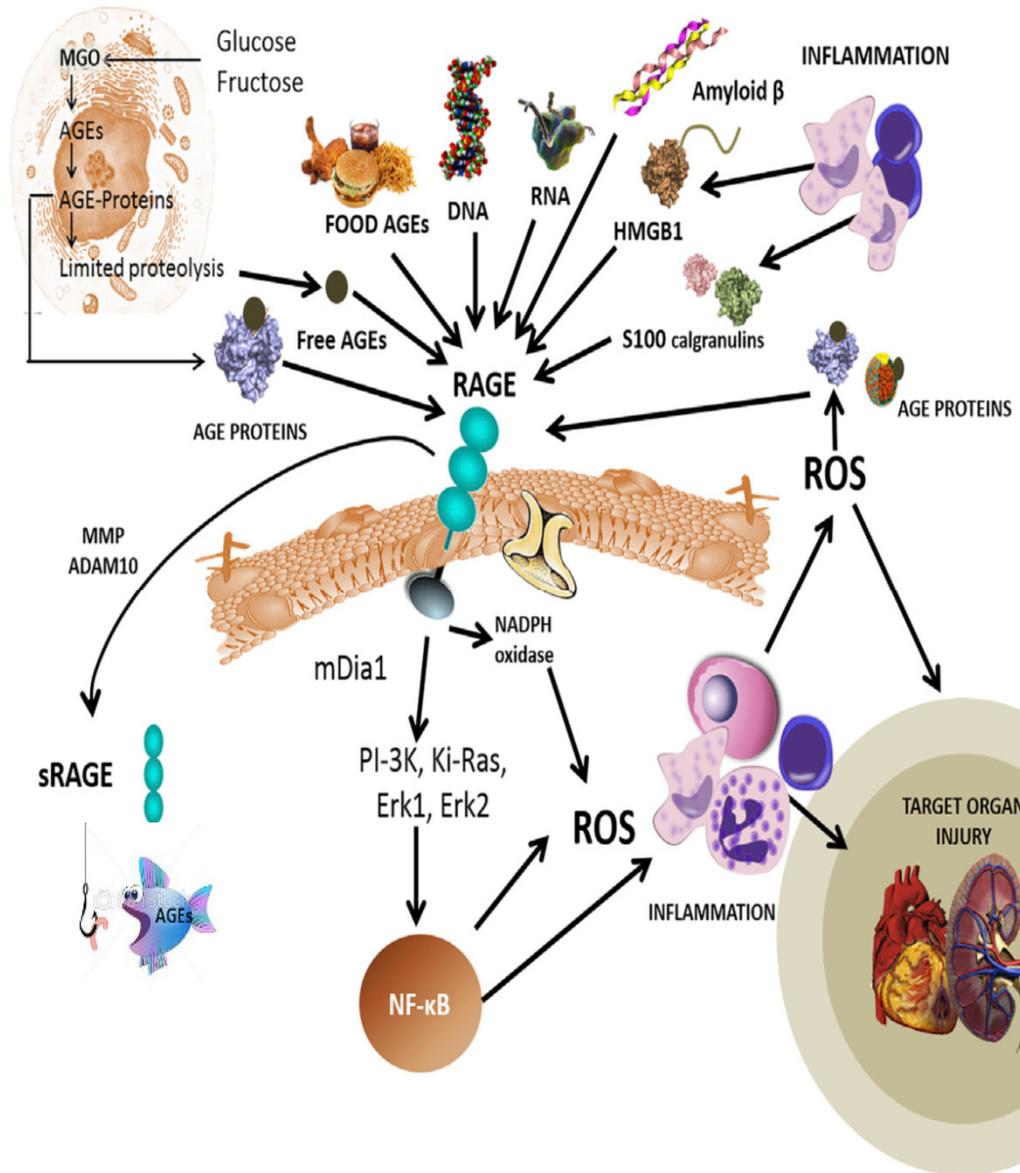
RAGE can also be activated by other molecules such as:

-
- **high-mobility group box-1 (HMGB1) proteins** secreted by certain cells when they are stimulated in stressful conditions.



Low levels of RAGE are present in various adult tissues, the exception being lung and skin tissues, where it is highly expressed





The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)

Is a Key Pathway for Inflammatory Complications in Aging and Chronic Disease

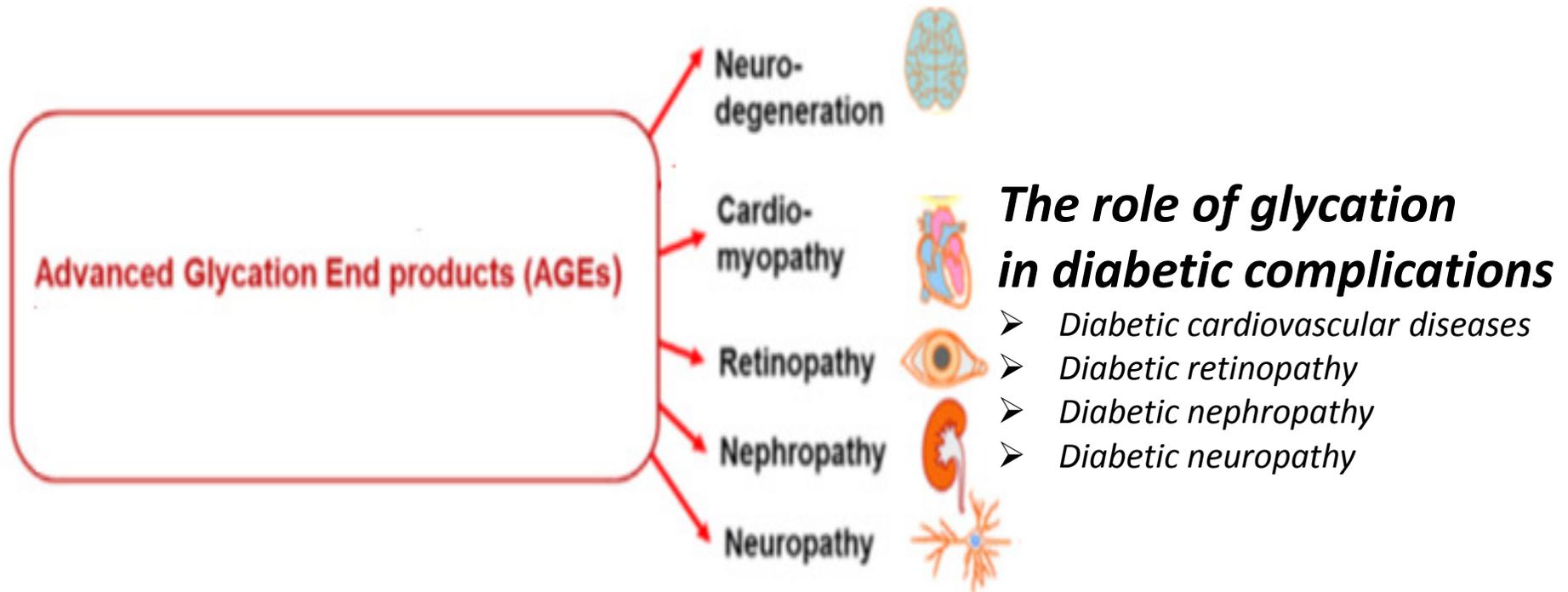
As shown in the top part of the figure, RAGE is a pattern recognition receptor that participates in primary immunity and has a variety of ligands.

RAGE activation

*leads to a signaling cascade that produces NF-κB coordinated **inflammatory responses** that can **lead to target tissue injury**.*

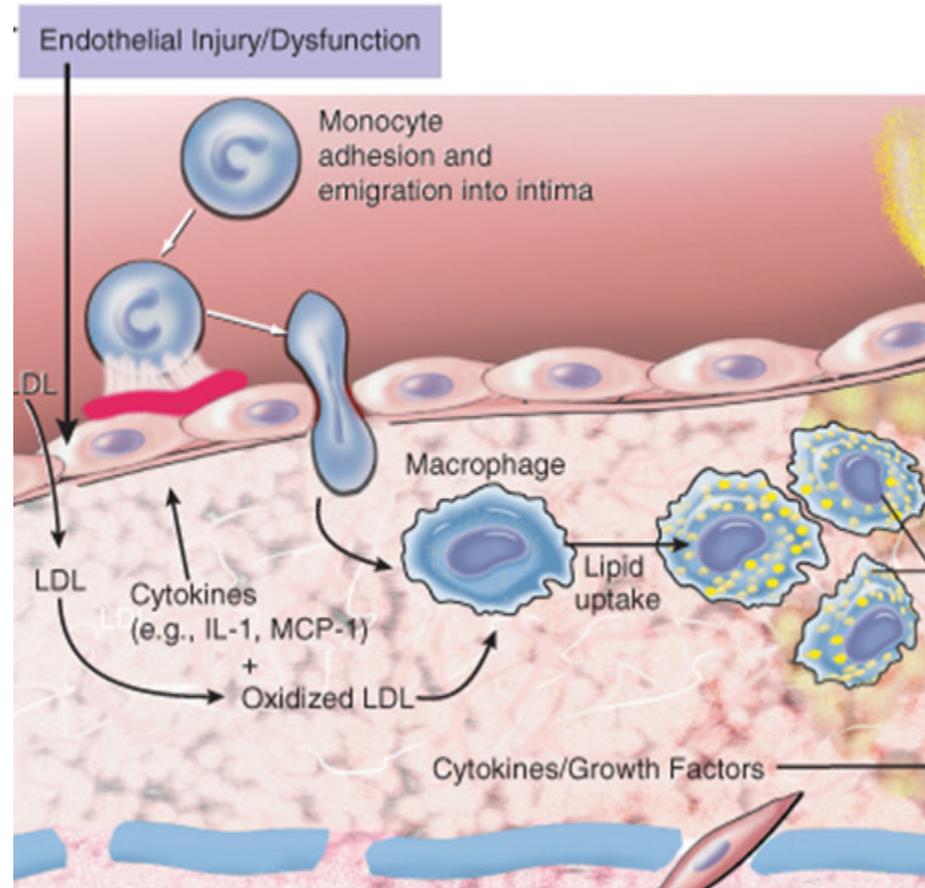
Endogenous glycation and aging

- *Glycation and skin aging*
- *Glycation and cerebral aging*



Disfunzione endoteliale

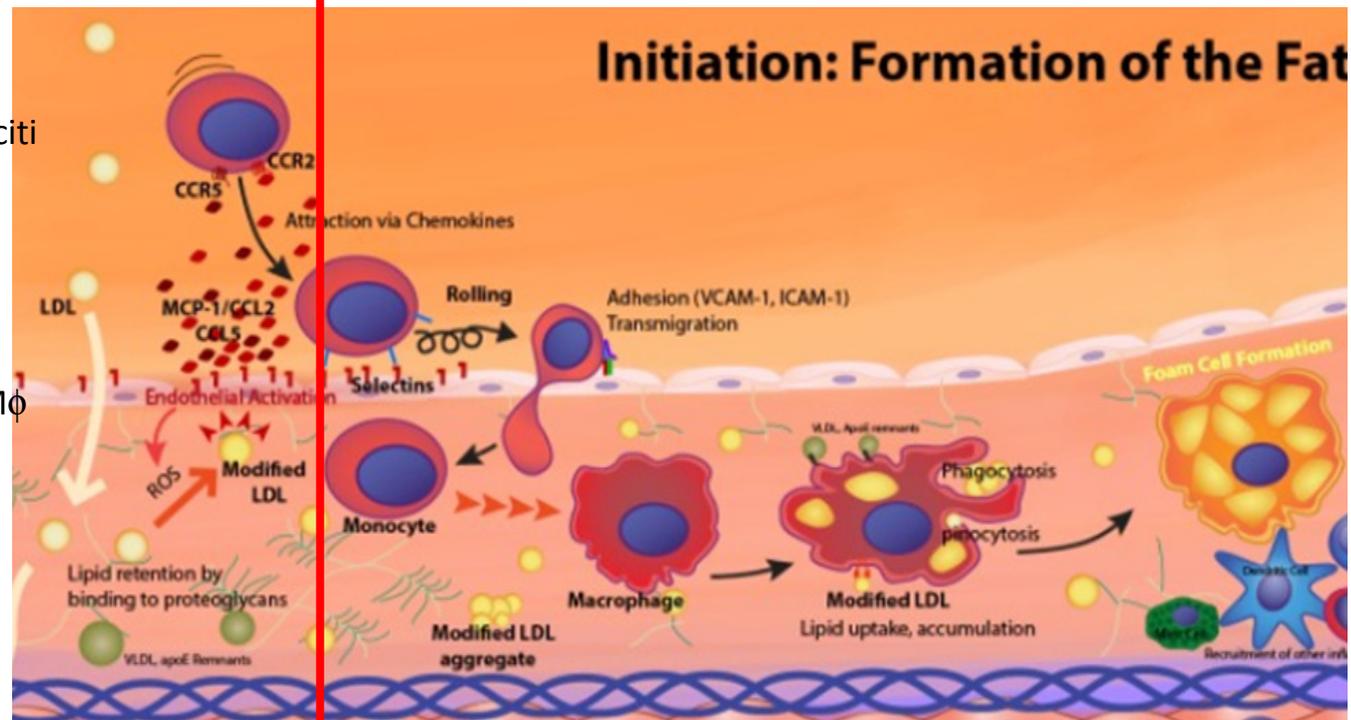
1. Insudazione di lipoproteine nella parete vasale, soprattutto **LDL** e modificazioni di queste dall'ossidazione (oxLDL).
2. Adesione dei monociti ematici (e di altri leucociti) all'endotelio, seguito dalla loro migrazione nell'intima e trasformazione in macrofagi (M ϕ) e cellule schiumose.



L'iperlipidemia contribuisce all'aterogenesi:

- L'iperlipidemia cronica (ipercolesterolemia) può da sola alterare la funzione endoteliale.
- Durante l'iperlipidemia cronica le lipoproteine si accumulano nell'intima laddove è **aumentata la permeabilità endoteliale**.
- Modificazioni ossidative delle LDL indotte dai RL prodotti dai M ϕ e dalle cellule endoteliali portano alla formazione di LDL ossidate (oxLDL) che vengono fagocitate dai M ϕ tramite il recettore *scavenger* → cellule schiumose;

- **Le oxLDL** sono chemiotattiche per i monociti circolanti;
- aumentano l'adesione dei monociti (induzione di molecole di adesione endoteliali);
- inibiscono la mobilità dei M ϕ presenti nella lesione;
- stimolano il rilascio di GF e citochine;
- **sono citotossiche** per le cellule endoteliali e CML;
- sono immunogene.

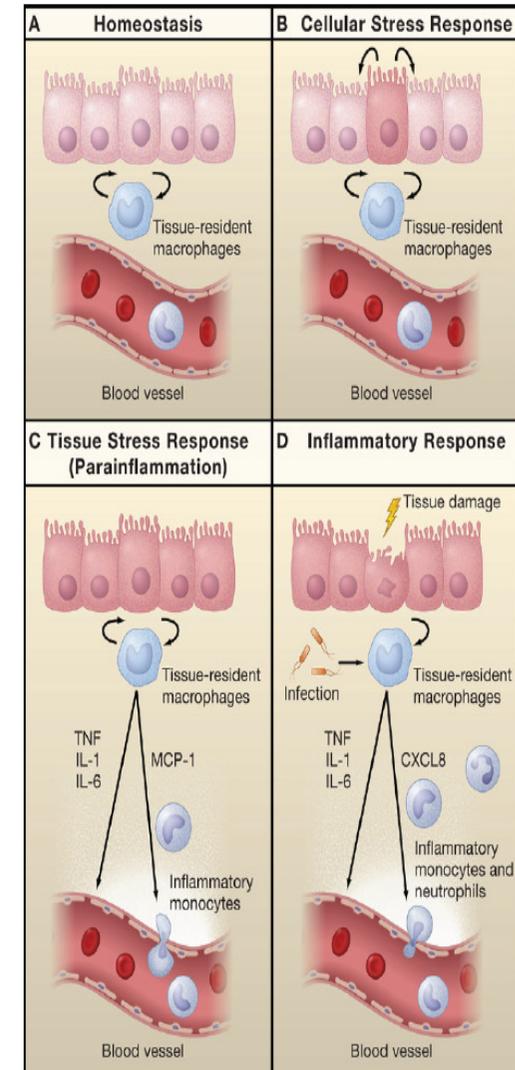
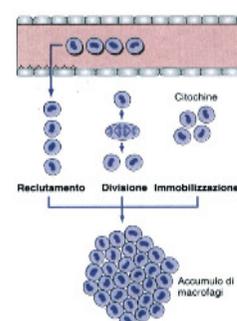


Adesione dei monociti (e di altri leucociti) all'endotelio, seguito dalla loro migrazione nell'intima e trasformazione in M ϕ e cellule schiumose

I M ϕ hanno un ruolo multifattoriale nella progressione delle lesioni aterosclerotiche grazie alla secrezione di un gran numero di proteine e alle loro attività biologiche:

- producono IL-1 e TNF che aumentano l'adesione dei leucociti, MCP-1= proteina richiamante i monociti;
- producono RL dell'ossigeno che ossidano le LDL;
- elaborano GF per la proliferazione delle CML=Cellule Muscolari Lisce (PDGF, FGF, TGF- α ...).

➤ **Inoltre nell'intima i M ϕ prolifereranno**



Inflammation and the Stress Response