

Luigi M. Biasucci  
Giovanna Liuzzo  
Filippo Crea

# Aterosclerosi

1

## Definizione

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica delle arterie di grande e medio calibro. Il termine aterosclerosi deriva dal greco e si riferisce all'ispessimento dell'intima delle arterie (*sclerosis*, indurimento) e all'accumulo di lipidi (*athere*, pappa, materiale grasso, poltaceo) che caratterizzano le lesioni tipiche. 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 coronarie, dove l'affezione condiziona lo svilupparsi di cardiopatia ischemica, cioè di una sofferenza del miocardio conseguente all'ipossimica determinata dal ridotto flusso sanguigno nei vasi aterosclerotici.

## Epidemiologia

L'aterosclerosi rappresenta la principale causa di morte e disabilità nelle società sviluppate. Nei soli Stati Uniti 13 milioni di persone sono affette da cardiopatia ischemica. Inoltre, le stime attuali suggeriscono che anche per l'anno 2020 le malattie cardiovascolari, che rappresentano le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi, saranno la più comune causa di morte in tutto il mondo. Negli Stati Uniti e in Europa l'incidenza delle malattie cardiovascolari, in particolare della cardiopatia ischemica, è in aumento soprattutto nei gruppi a basso reddito, ma non nei gruppi a reddito più elevato (che adottano stili di vita più salutari).

Se si guarda più specificamente ai Paesi europei, esistono marcati gradienti nella morbilità e nella mortalità per malattie cardiovascolari, in gran parte spiegati da differenze nei fattori di rischio e in misura minore da una diversa suscettibilità geneticamente determinata. Infine, la prevalenza dei fattori di rischio per aterosclerosi sta vertiginosamente aumentando nei Paesi in via di sviluppo che stanno assumendo uno stile di vita "occidentale" senza avere ancora messo a punto i sistemi di prevenzione già in atto nei Paesi occidentali.

## Fattori di rischio

L'importanza di identificare i fattori di rischio per l'aterosclerosi è emersa da un'ampia mole di studi sperimentali, così come da studi epidemiologici. Il Framingham Heart Study fu il primo a fornire un rigoroso supporto al concetto che ipercolesterolemia, ipertensione, fumo,

diabete, età e sesso predicono il rischio cardiovascolare, consentendo così di definire il concetto di "fattori di rischio" per le malattie cardiovascolari. Da un punto di vista pratico, i fattori di rischio cardiovascolare rientrano in due categorie: a) fattori di rischio non modificabili come età, sesso e familiarità precoce per malattie cardiovascolari; b) fattori di rischio modificabili dallo stile di vita e/o dal trattamento farmacologico (Tab. 4.1).

Più recentemente è stato dimostrato che nove fattori di rischio facilmente misurabili e potenzialmente modificabili (fumo, profilo lipidico, ipertensione, diabete, obesità, dieta povera di frutta e verdura, sedentarietà, nessun consumo di alcol e fattori psicosociali) predicono nel loro insieme circa il 90% del rischio di infarto miocardico.

**Tabella 4.1** Fattori di rischio cardiovascolare

| Modificabili                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Non modificabili                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Fattori di rischio tradizionali               <ul style="list-style-type: none"> <li>Elevati livelli ematici di colesterolo LDL</li> <li>Bassi livelli ematici di colesterolo HDL*</li> <li>Ipertensione arteriosa</li> <li>Fumo di sigaretta</li> <li>Diabete mellito</li> <li>Obesità</li> </ul> </li> <li>Fattori di rischio emergenti               <ul style="list-style-type: none"> <li>Marcatori dell'infiammazione</li> <li>Omocisteina</li> <li>Lipoproteina (a)</li> <li>Fattori della coagulazione</li> <li>Fattori psicosociali</li> </ul> </li> <li>Fattori protettivi               <ul style="list-style-type: none"> <li>Dieta ricca di frutta e verdura</li> <li>Moderata assunzione di alcol</li> <li>Attività fisica regolare</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Età</li> <li>Sesso</li> <li>Storia familiare precoce di cardiopatia ischemica in parenti di primo grado:               <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;55 anni se di sesso maschile</li> <li>&lt;65 anni se di sesso femminile</li> </ul> </li> </ul> |

**Nota:** I vari fattori di rischio interagiscono, pertanto il rischio cardiovascolare globale di un individuo non è dato dalle semplice somma dei singoli fattori di rischio.

\*Il colesterolo HDL  $\geq 60$  mg/dL conta come un fattore di rischio "negativo"; la sua presenza rimuove un fattore di rischio dalla conta totale. LDL=Low-Density Lipoprotein; HDL=High-Density Lipoprotein.

L'effetto di questi fattori di rischio è simile negli uomini e nelle donne, in diverse regioni geografiche e in diversi gruppi etnici, indicando la loro globalità.

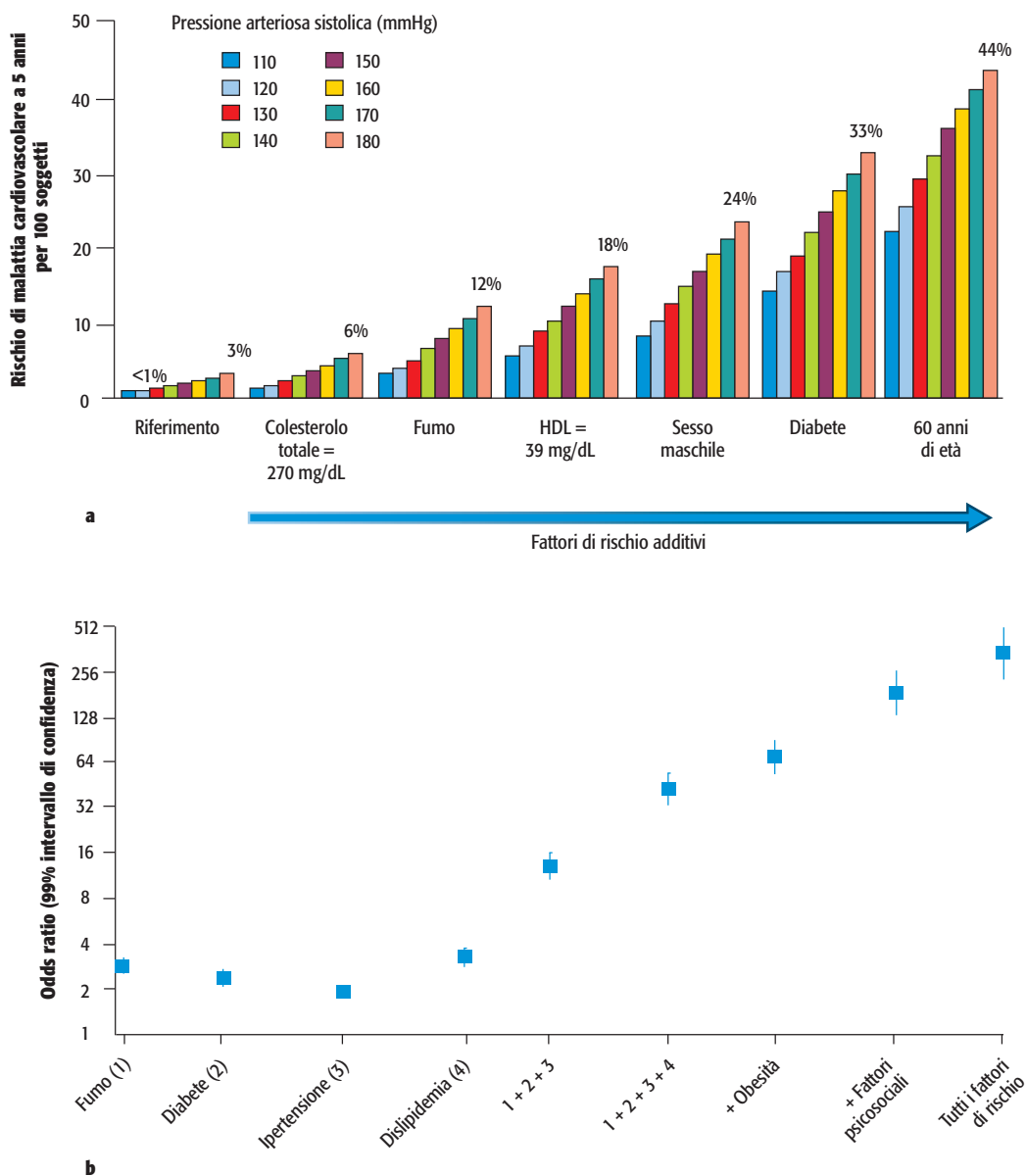
È estremamente importante valutare l'effetto cumulativo dei fattori di rischio (Fig. 4.1). I fattori di rischio più importanti sono fumo, ipercolesterolemia, ipertensione e diabete. Quando sono presenti simultaneamente aumentano il rischio di infarto di circa 16 volte. L'aggiunta di obesità addominale e dei fattori psicosociali aumenta il rischio di circa 60 volte. La contemporanea presenza dei nove fattori di rischio prima menzionati aumenta il rischio di infarto miocardico di circa 300 volte (si veda Fig. 4.1). In contrasto, un'attività fisica regolare, una dieta ricca di frutta e verdura e un consumo moderato di vino sono associati a una sensibile riduzione del rischio cardiovascolare.

## Età

L'incidenza della malattia cardiovascolare aumenta con l'età, soprattutto al di sopra dei 45 anni negli uomini e al di sopra dei 55 anni nelle donne. Alcuni dei fattori di rischio modificabili, quali il fumo, un alterato profilo lipidico, l'ipertensione e il diabete, hanno un maggiore effetto negativo sul rischio cardiovascolare negli individui più giovani rispetto agli individui di età più avanzata.

## Sesso maschile

Studi osservazionali eseguiti nel corso di decine di anni hanno verificato un eccesso di rischio cardiovascolare negli uomini rispetto alle donne prima della menopausa. La relativa protezione verso le malattie cardiovascolari nelle donne prima della menopausa deriva dagli effetti protettivi del cosiddetto "ombrello estrogenico"



**Figura 4.1**  
Effetto additivo  
dei fattori di  
rischio.

(a) Rischio assoluto di malattie cardiovascolari a 5 anni calcolato sulla base dei dati forniti dallo studio di Framingham. (b) Rischio di infarto del miocardio associato con l'esposizione a fattori di rischio multipli calcolato sulla base dei dati dello studio INTERHEART.

che determina, soprattutto, un profilo lipidico più favorevole. Pertanto, prima dei 50 anni, l'incidenza di malattia cardiovascolare è marcatamente più alta negli uomini che nelle donne; successivamente aumenta progressivamente anche nelle donne, avvicinandosi a quanto osservato negli uomini intorno all'ottava decade di vita.

### Familiarità precoce per malattie cardiovascolari

Si considera familiarità precoce la presenza di malattie cardiovascolari comparsa nel padre prima dei 55 anni di età e nella madre prima dei 65 anni, anche se tali limiti di età sono arbitrari. L'associazione fra familiarità per malattie cardiovascolari e malattie cardiovascolari ha tre componenti: 1) una maggiore suscettibilità, geneticamente determinata, ai fattori di rischio cardiovascolare; 2) una maggiore prevalenza dei fattori di rischio dovuta al fatto che alcuni di essi (in particolare dislipidemia e ipertensione) hanno una componente genetica; 3) una tendenza all'aggregazione familiare dei fattori di rischio legati allo stile di vita (attività fisica, tabagismo, dieta incongrua).

Numerosi polimorfismi di geni candidati che codificano per proteine della coagulazione così come dell'infiammazione, oltre che del metabolismo lipidico, sono stati correlati al rischio di infarto miocardico, specialmente a esordio giovanile, ma spiegano soltanto una minoranza dei casi. L'applicazione di tecniche biomolecolari di avanguardia che consentono il confronto di numerosissimi geni (e non solo di un gene candidato alla volta) dovrebbe aiutare a identificare nuovi polimorfismi legati al rischio cardiovascolare e potrebbe eventualmente fare luce su nuovi meccanismi fisiopatologici.

### Dislipidemie

Esiste un'associazione lineare fra livelli di colesterolemia e incidenza delle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi coronarica (infarto miocardico, angina pectoris, morte improvvisa). In particolare, esiste un rapporto diretto fra valori ematici di colesterolo LDL (Low-Density Lipoprotein) o "colesterolo cattivo" e rischio cardiovascolare, mentre l'associazione fra valori ematici di colesterolo HDL (High-Density Lipoprotein) o "colesterolo buono" e rischio cardiovascolare è inversa, cioè maggiori sono questi valori minore è il rischio. Inoltre, numerosi studi clinici hanno dimostrato che una riduzione dei livelli di colesterolo LDL determina una riduzione del rischio cardiovascolare, da cui si evince che il colesterolo LDL non è un semplice fattore di rischio, ma un vero e proprio stimolo aterogeno, che contribuisce a determinare la progressiva formazione delle placche aterosclerotiche. L'associazione fra altre componenti lipidiche, come lipoproteina a e trigliceridi, e rischio cardiovascolare è più complessa e anche più controversa (si veda il Capitolo 71).

### Ipertensione

Numerosi studi epidemiologici dimostrano l'esistenza di una relazione lineare tra livelli di pressione arteriosa e rischio cardiovascolare. Svariati studi clinici hanno rivelato che il trattamento farmacologico dell'ipertensione determina una riduzione del rischio di infarto e

ictus, dimostrando che anche l'ipertensione arteriosa non è un semplice fattore di rischio, ma un vero e proprio stimolo aterogeno che contribuisce a determinare la progressiva formazione delle placche aterosclerotiche (si veda il Capitolo 2).

### Diabete mellito, insulino-resistenza e sindrome metabolica

L'obesità dilagante negli Stati Uniti e in Europa è il principale responsabile dell'attuale epidemia di diabete mellito di tipo 2. Il profilo lipoproteico alterato associato con il diabete di tipo 2, noto come dislipidemia diabetica, spiega parte dell'elevato rischio cardiovascolare osservato in questi pazienti. Mentre i pazienti diabetici hanno spesso livelli di colesterolo LDL vicini alla normalità, le particelle LDL tendono a essere più piccole e dense e pertanto più aterogene. Un'altra caratteristica della dislipidemia diabetica include bassi livelli di HDL e livelli elevati di trigliceridi. Negli ultimi anni si è notato che alcuni fattori di rischio comprendenti obesità addominale, intolleranza al glucosio, bassi livelli ematici di colesterolo HDL ed elevati livelli di trigliceridi e ipertensione tendono ad aggregarsi, determinando la cosiddetta "sindrome metabolica" (Tab. 4.2). Le cause di questa aggregazione sono tuttora poco chiare, anche se l'insulino-resistenza sembra avere un ruolo centrale. La sindrome metabolica, a sua volta, è un potente fattore di rischio cardiovascolare e un predittore ancora più potente di diabete.

Si noti che l'efficacia del trattamento dell'iperglicemia nel ridurre il rischio di complicanze macrovascolari del diabete (infarto e ictus) è minore della sua efficacia nel ridurre le complicanze microvascolari, come la retinopatia o la malattia renale. Ciò dipende dal fatto che, come notato, nei diabetici si osserva tipicamente un'aggregazione di fattori di rischio, pertanto il trattamento globale di tutti i fattori di rischio associati, e non solo dell'iperglicemia, si traduce in una riduzione del rischio di infarto e ictus (si veda il Capitolo 68).

**Tabella 4.2** Identificazione clinica della sindrome metabolica\*

| Fattori di rischio              | Livelli diagnostici |
|---------------------------------|---------------------|
| Obesità addominale <sup>§</sup> |                     |
| • Uomini (circonferenza vita)   | > 102 cm            |
| • Donne (circonferenza vita)    | > 88 cm             |
| Trigliceridi                    | > 150 mg/dL         |
| Colesterolo HDL                 |                     |
| • Uomini                        | < 40 mg/dL          |
| • Donne                         | < 50 mg/dL          |
| Pressione arteriosa             | ≥ 130/85 mmHg       |
| Glicemia a digiuno              | > 110 mg/dL         |

\*La diagnosi è basata sulla presenza di almeno tre dei seguenti fattori di rischio.

<sup>§</sup>Aumento del peso e obesità sono associati all'insulinoresistenza e alla sindrome metabolica. Tuttavia, la presenza di obesità addominale è più strettamente correlata con i fattori di rischio metabolici di quanto lo sia un elevato indice di massa corporea (BMI, Body-Mass Index). Pertanto, la semplice misura della circonferenza vita è raccomandata per identificare la componente del BMI che fa parte della sindrome metabolica.

### Fumo

Le cause della relazione tra fumo di sigaretta e aterosclerosi sono complesse. I fumatori sono caratterizzati da elevati livelli ematici di fibrinogeno, associato a una più alta incidenza di eventi cardiovascolari, probabilmente per un effetto protrombotico, e da iperreattività piastrinica. Inoltre, i fumatori sono più frequentemente soggetti a infezioni delle vie respiratorie, che possono aumentare il rischio di eventi vascolari potenziando l'attivazione delle cellule infiammatorie. Si noti che anche in questo caso la relazione fra tabagismo e rischio cardiovascolare è lineare e anche solo 3-4 sigarette al giorno raddoppiano il rischio di infarto.

### Obesità

L'obesità è determinata dalla mancanza di attività fisica e dall'assunzione di una dieta ipercalorica.

Indagini epidemiologiche recenti hanno quantificato l'impatto del sovrappeso e dell'obesità su mortalità prematura, malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 2, neoplasie, malattie croniche respiratorie e altre ancora. Esiste una associazione lineare fra rischio cardiovascolare e indice di massa corporea (BMI, Body-Mass Index) (peso in chilogrammi/altezza al quadrato in metri), e un'associazione ancora più stretta con l'obesità addominale (circonferenza addominale misurata subito al di sotto delle coste).

L'obesità aumenta il rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari, in parte perché associata ad altri fattori di rischio quali ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, iperglicemia, in parte per un effetto aterogeno diretto. Infatti, soprattutto il grasso viscerale è caratterizzato dalla presenza di cellule infiammatorie attivate che sintetizzano citochine proaterogene (interleuchina [IL]-6 e TNF (Tumor Necrosis Factor)- $\alpha$ ) e di adipociti che sintetizzano adipochine (come leptina e resistina), anch'esse caratterizzate da un potente effetto proaterogeno.

### Sedentarietà

L'inattività fisica rappresenta un altro potente fattore di rischio cardiovascolare. La sedentarietà aumenta il rischio in parte perché è associata alla presenza di altri fattori

di rischio quali ipertensione, obesità e diabete, in parte perché viene a mancare l'effetto protettivo dell'attività fisica. Infatti, l'aumento della velocità di scorrimento del sangue nelle arterie durante l'attività fisica promuove la sintesi di proteine che aumentano la biodisponibilità di ossido nitrico, il quale, come si vedrà in seguito, ha una potente azione antiaterogena. Un'attività fisica regolare riduce anche il rischio di diabete.

### Infiammazione

Diversi studi clinici hanno dimostrato che i livelli ematici di numerosi marcatori dell'attivazione delle cellule infiammatorie sono linearmente associati al rischio di eventi cardiovascolari. Il più studiato di questi marcatori è la proteina C reattiva (PCR).

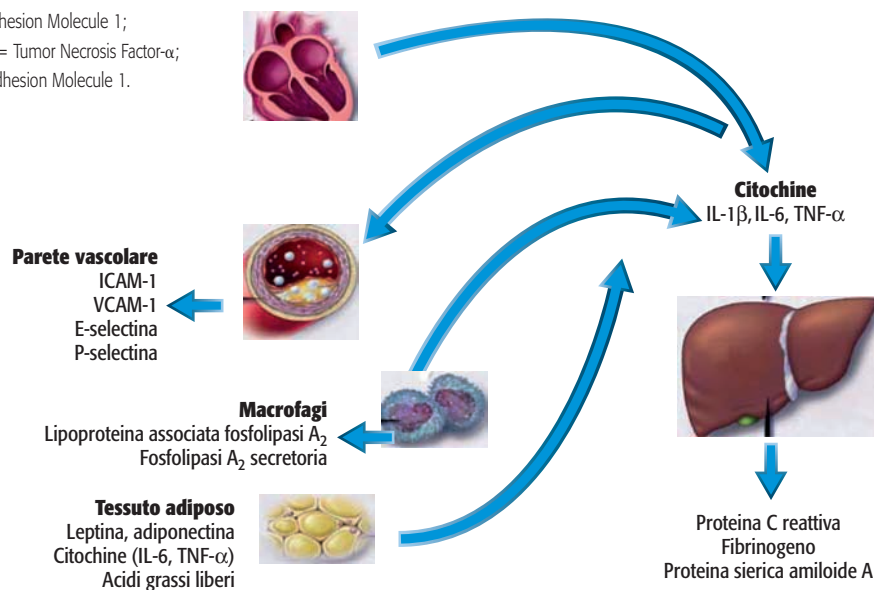
Essendo la PCR una proteina di fase acuta sintetizzata principalmente dagli epatociti stimolati da citochine proinfiammatorie, in IL-6, elevati livelli di PCR potrebbero semplicemente riflettere un processo infiammatorio in atto piuttosto che implicare un ruolo eziologico diretto di tale proteina nella malattia arteriosa coronarica. L'aumento di proteine di fase acuta come la PCR potrebbe riflettere l'estensione della malattia aterosclerotica di per sé (o meglio la presenza di processi infiammatori particolarmente attivi a livello delle lesioni aterosclerotiche) e/o la presenza di infiammazione extravascolare che potenzia l'aterosclerosi e le sue complicanze. Con molta probabilità, sia fattori vascolari sia fattori extravascolari contribuiscono all'aumento dei marker di infiammazione osservati nei pazienti a rischio di eventi cardiovascolari (Fig. 4.2). Per esempio, il tessuto adiposo viscerale rilascia citochine proinfiammatorie che stimolano la sintesi di PCR epatica e può rappresentare un importante stimolo proinfiammatorio extravascolare nei soggetti obesi. In effetti, i livelli di PCR aumentano con il BMI e la perdita di peso riduce i livelli di PCR.

### Altri fattori di rischio

Sono stati descritti più di cento predittori indipendenti di malattie cardiovascolari, fra cui iperomocisteinemia, iperfibrinogenemia, valori ematici elevati di fattore VII,

ICAM-1 = InterCellular Adhesion Molecule 1;  
IL = interleuchina; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ;  
VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion Molecule 1.

**Figura 4.2**  
Marcatori sistemici di infiammazione. Fattori vascolari e fattori extravascolari contribuiscono all'aumento dei marcatori di infiammazione.



di fattore di von Willebrand, di attivatore tissutale del plasminogeno e di molti altri fattori della coagulazione, oltre che di marcatori di stress ossidativo. Non è ancora chiaro se questi fattori di rischio emergenti siano semplici marcatori di malattia o veri stimoli aterogeni. La loro rilevanza clinica è comunque del tutto trascurabile.

## Patogenesi

Tutti i fattori di rischio, in particolare dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo e diabete, determinano, con vari meccanismi, un'alterazione della funzione endoteliale, seguita da una complessa serie di eventi che portano alla formazione della placca aterosclerotica (Fig. 4.3).

### Disfunzione endoteliale

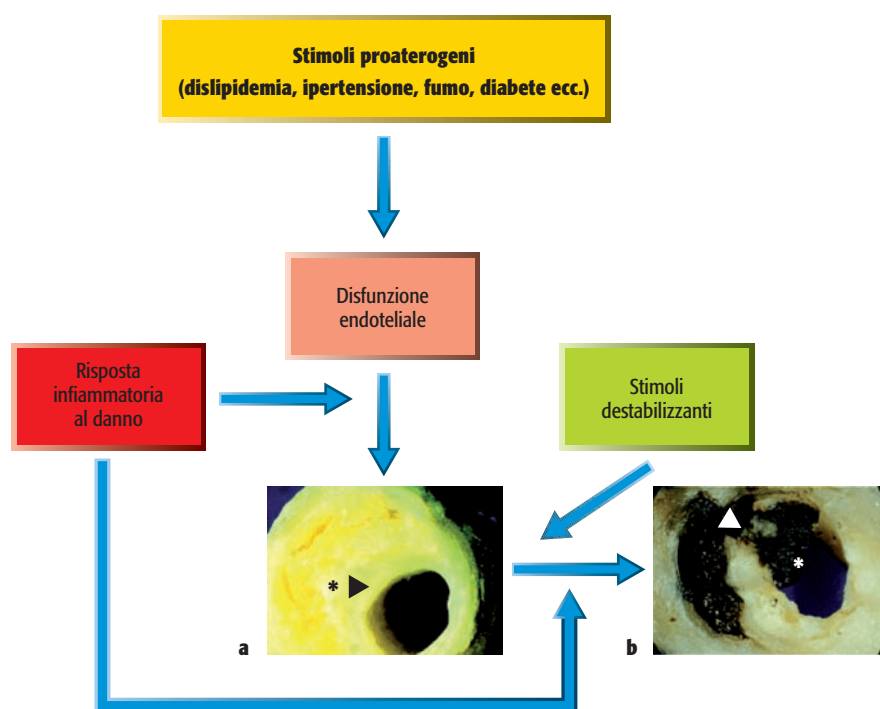
In condizioni fisiologiche l'endotelio ha proprietà vasodilatatrici, antitrombotiche e antiproliferative, contribuisce al processo infiammatorio coinvolto nella normale difesa dell'ospite da agenti patogeni e regola la permeabilità vascolare.

Le cellule endoteliali producono vasodilatatori come prostaciclina, fattore iperpolarizzante e ossido nitrico (NO), e vasocontrittori come endotelina e angiotensina. In circostanze fisiologiche prevalgono gli effetti vasodilatatori (Fig. 4.4). Inoltre, le cellule endoteliali producono sostanze antitrombotiche come l'NO e la prostaciclina, che in aggiunta alle loro proprietà vasodilatatrici limitano l'attivazione e l'aggregazione piastrinica. Inoltre la trombomodulina espressa sulla superficie delle cellule endoteliali lega la trombina a basse concentrazioni e inibisce la coagulazione attraverso l'attivazione della via della proteina C, che aumenta il catabolismo dei fattori della coagulazione Va e VIIIa. La superficie delle cellule endoteliali esprime

anche i glicosaminoglicani di eparan solfato, che costituiscono un rivestimento endogeno antitrombotico del vaso. Le cellule endoteliali partecipano inoltre alla regolazione della fibrinolisi. Esprimono infatti recettori per gli attivatori del plasminogeno e producono l'attivatore tissutale del plasminogeno, che, a sua volta, catalizza la formazione di plasmina, la quale ha la capacità di lisare i trombi nascenti. Pertanto, in condizioni fisiologiche prevale l'attività antiplastrinica e antitrombotica.

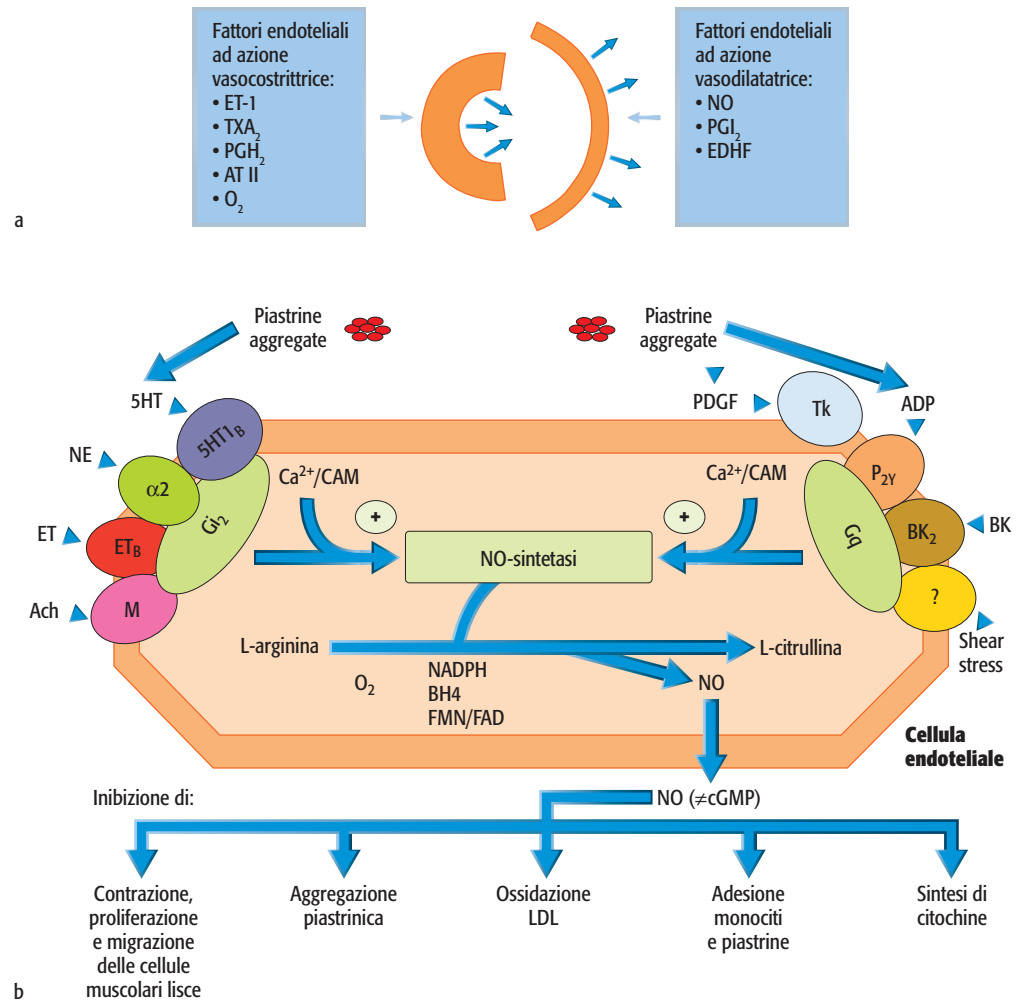
Le cellule endoteliali regolano anche la crescita delle sottostanti cellule muscolari lisce. In particolare, l'eparan solfato dei glicosaminoglicani inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce, mentre l'angiotensina la promuove.

Infine, le cellule endoteliali contribuiscono al processo infiammatorio coinvolto nella normale difesa dell'ospite dagli agenti patogeni. Quando attivate da prodotti batterici, quali l'endotossina o le citochine proinfiammatorie rilasciate durante le infezioni, le cellule endoteliali esprimono una varietà di molecole di adesione che legano i leucociti. Le cellule endoteliali reclutano diverse classi di leucociti in varie condizioni patologiche. Le molecole di adesione e le chemochine prodotte durante le infezioni batteriche acute tendono a reclutare granulociti. Nelle malattie infiammatorie croniche, come la tubercolosi e l'aterosclerosi, le cellule endoteliali esprimono molecole di adesione che favoriscono il reclutamento di leucociti mononucleati. Quando attivate dalle citochine infiammatorie – in risposta a stimoli quali l'endotossina batterica –, le cellule endoteliali possono produrre notevoli quantità del maggiore inibitore della fibrinolisi, l'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno 1 (PAI-1). Così, in circostanze patologiche, le cellule endoteliali possono promuovere la crescita del trombo, invece che combatterlo.



(a) Placca matura con cappuccio fibroso spesso (freccia nera) e nucleo lipidico (asterisco nero); (b) placca complicata da rottura del cappuccio fibroso (freccia bianca) e formazione del trombo (asterisco bianco).

**Figura 4.3**  
Evoluzione  
dell'aterosclerosi.

**Figura 4.4**

(a) Fattori vasoattivi prodotti dall'endotelio;  
(b) meccanismi di sintesi dell'NO endoteliale e azioni antiaterogene.

AT II = angiotensina II; EDHF = Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor; ET1 = endotelina 1; NO = ossido nitrico; O<sub>2</sub> = radicali liberi dell'ossigeno (anione superossido); PGH<sub>2</sub> = prostaglandina H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub> = prostaciclina; TXA<sub>2</sub> = trombossano; ADP = adenosina difosfato; Ach = acetilcolina; M = recettori muscarinici; α<sub>2</sub> = α<sub>2</sub>-adrenocettori; BK = bradichinina; BK<sub>2</sub> = BK<sub>2</sub>-recettore chinergico; cGMP = guanosina monofosfato ciclico; 5HT = serotonina; 5HT<sub>1B</sub> = recettore serotoninergico; Gi e Gq = proteine Gi e Gq; PDGF = Platelet Derived Growth Factor; Tk = recettore per il PDGF accoppiato con la tirosin-chinasi.

Gli stimoli infiammatori inducono anche l'espressione di fattore tissutale, un fattore procoagulante così potente da contribuire alla coagulazione intravascolare disseminata osservata, per esempio, nella sepsi.

#### **Effetto degli stimoli aterogeni sulla funzione endoteliale**

Stimoli aterogeni quali ipercolesterolemia, ipertensione e iperglicemia danneggiano la funzione delle cellule endoteliali probabilmente alterando lo stato redox intracellulare con produzione di radicali liberi dell'ossigeno. Questa catena di eventi determina una profonda alterazione fenotipica, caratterizzata da uno sbilanciamento in senso vasoconstrictore, protrombotico, proliferativo e infiammatorio (caratterizzato dall'espressione di molecole di adesione). Un ruolo chiave nel determinare la disfunzione endoteliale scatenata dagli stimoli aterogeni è rappresentato da una ridotta biodisponibilità dell'NO. Quest'ultimo è prodotto nelle cellule endoteliali per ossidazione della L-arginina da parte dell'enzima NO-sintetasi (eNOS). L'attività dell'eNOS è stimolata da mediatori specifici come acetilcolina e bradichinina, o da forze meccaniche come lo shear stress. Una volta prodotto nell'endotelio, l'NO diffonde rapidamente

nello spazio intercellulare verso le cellule muscolari lisce, nelle quali provoca rilasciamento cellulare e conseguente vasodilatazione per aumento delle concentrazioni intracellulari di cGMP. Oltre all'azione vasodilatatrice, l'NO possiede altre importanti attività; infatti, è un potente antiossidante, antiaggregante piastrinico e antitrombotico, inibisce la contrazione, migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce, inibisce l'espressione delle molecole di adesione (si veda Fig. 4.4). L'NO è dunque il più potente agente antiaterogeno di origine endoteliale. Pertanto, la riduzione della sua biodisponibilità determinata dagli stimoli aterogeni ha un ruolo fondamentale nella progressiva evoluzione della placca aterosclerotica.

#### **Fasi iniziali della formazione della placca aterosclerotica**

##### **Accumulo subintimale delle LDL ossidate e formazione delle cellule schiumose**

Una visione integrata dei risultati degli studi sperimentali e anatomopatologici nell'uomo suggerisce che le "strie lipidiche" (*fatty streaks*) rappresentino le lesioni iniziali dell'aterosclerosi. I siti di predilezione per le lesioni aterosclerotiche iniziali sono spesso caratterizzati da un

flusso alterato. Il normale shear stress laminare pulsatile del flusso ematico aumenta la produzione di NO da parte delle cellule endoteliali ed esalta inoltre le funzioni antiossidanti della tioredoxina e della superossido-dismutasi. Pertanto, un'alterazione delle forze emodinamiche fornisce una potenziale spiegazione per la localizzazione preferenziale dell'aterosclerosi nelle sedi con shear stress alterato, quali le biforcazioni e le curvature dei vasi.

Queste lesioni precoci derivano dall'aumento del contenuto di lipoproteine, in particolare LDL, nello spazio subintimale, causato da un'aumentata permeabilità endoteliale. Le lipoproteine trasportano lipidi come il colesterolo e i trigliceridi in associazione con proteine e fosfolipidi che rendono i lipidi solubili nel plasma (si veda il Capitolo 71). Le LDL sono particolarmente ricche di colesterolo.

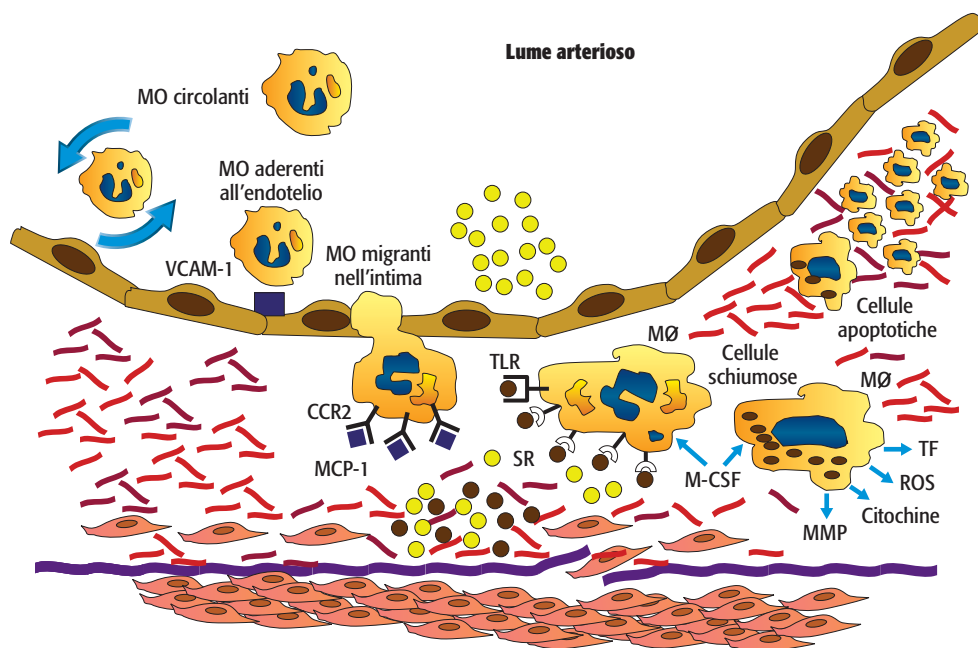
Le lipoproteine presenti nello spazio subintimale, particolarmente quelle legate alle macromolecole della matrice extracellulare, vanno incontro a importanti modificazioni chimiche. Due tipi di alterazioni sono di particolare interesse: glicazione non enzimatica e ossidazione. Nei diabetici è importante la glicazione non enzimatica delle apolipoproteine e di altre proteine della parete arteriosa, che può alterare la funzione di queste componenti e la loro propensione ad accelerare l'aterogenesi. In pazienti sia diabetici sia non diabetici ha un ruolo patogenetico fondamentale l'ossidazione delle LDL. Infatti, le lipoproteine sequestrate dal plasma nello spazio extracellulare dell'intima sono separate dalle sostanze antiossidanti del plasma e diventano particolarmente suscettibili alle modificazioni ossidative. L'ossidazione delle LDL è dovuta a enzimi e metaboliti ossidanti prodotti soprattutto dalle cellule infiammatorie.

A questo punto è importante ricordare che una citochina prodotta nell'intima, il Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF), induce la differenziazione dei monociti penetrati nella placca in macrofagi. Questo passaggio è critico nello sviluppo dell'aterosclerosi ed è associato all'aumentata espressione di Pattern-Recognition

Receptors (PRR) dell'immunità innata, che includono Scavenger Receptors (SR) e Toll-Like Receptors (TLR). Infatti, gli SR internalizzano un ampio spettro di molecole e particelle che esprimono pattern molecolari simili a quelli espressi dai patogeni, fra cui le LDL ossidate. I TLR legano anch'essi molecole con pattern molecolari simili a quelli espressi dai patogeni, e quindi le LDL ossidate, ma a differenza degli SR possono iniziare una cascata di segnali interni che portano all'attivazione cellulare, cioè alla sintesi di citochine proinfiammatorie, molecole di adesione, proteasi e radicali dell'ossigeno citotossici.

Poiché gli SR e i TLR, diversamente dai recettori delle LDL (che legano le normali LDL non ossidate), non sono soggetti a regolazione da feedback negativo, la conseguenza della formazione subintimale di LDL ossidate e della presenza di macrofagi che esprimono tali recettori è l'accumulo intracellulare di esteri del colesterolo, responsabile della loro trasformazione in cellule schiumose, un elemento cellulare tipico della placca aterosclerotica fin dalla sua nascita (Fig. 4.5).

Si noti che le cellule endoteliali legano le LDL ossidate attraverso una via recettoriale che non coinvolge gli SR; infatti, è stato recentemente identificato il primo recettore delle cellule endoteliali per le LDL ossidate, denominato LOX-1 (Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor 1). Le LDL ossidate, oltre a determinare la formazione delle cellule schiumose, possiedono importanti attività biologiche dirette, inclusa un'azione citotossica. Inoltre, nelle cellule endoteliali le LDL ossidate inducono l'espressione di molecole di adesione per i leucociti, stimolano la produzione di sostanze chemiotattiche (che in parte rimangono legate alla superficie endoteliale e in parte sono rilasciate nello spazio subintimale) e favoriscono la sintesi di fattori di crescita per i monociti/macrofagi e per le cellule muscolari lisce. Stimolano infine la sintesi di PAI-1 e di fattore tissutale, promuovendo la coagulazione, e la sintesi di endotelina, mentre inibiscono quella di NO.



**Figura 4.5**  
Rappresentazione schematica dei processi cellulari e molecolari che portano alla formazione di una placca aterosclerotica.

CCR-2 = recettore per la MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1); M-CSF = Macrophage Colony-Stimulating Factor; MMP = metalloproteasi; MO = monociti; MØ = macrofagi; ROS = specie reattive dell'ossigeno; SR = Scavenger Receptors; TF = fattore tissutale; TLR = Toll-Like Receptors; VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion Molecule 1.

### Reclutamento di leucociti e piastrine

Poiché gli stimoli aterogeni, specialmente le LDL ossidate accumulate nella placca, stimolano l'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale, la formazione delle lesioni aterosclerotiche iniziali è caratterizzata da un progressivo accumulo di leucociti, in particolare di linfociti oltre che, come già visto, di monociti-macrofagi (si veda Fig. 4.5). Di particolare rilevanza, a tale riguardo, sono le molecole di adesione Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) e InterCellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), membri della superfamiglia delle immunoglobuline, e la P-selectina, membro di una famiglia distinta di recettori leucocitari, noti come selectine. Inoltre, chemochine come la Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) dirigono la migrazione dei leucociti verso la parete arteriosa. Anche le piastrine vengono catturate dall'endotelio, in quanto le glicoproteine piastriniche Ib e IIb/IIIa si legano a molecole di superficie espresse sulle cellule endoteliali.

Una volta catturati sulla superficie delle cellule endoteliali dalle molecole di adesione, monociti, linfociti e piastrine penetrano l'endotelio e si stabiliscono nell'intima. In aggiunta alle LDL ossidate, anche le citochine rilasciate dalle cellule infiammatorie possono potenziare l'espressione delle molecole di adesione coinvolte nel loro reclutamento. Per esempio, l'IL-1 o il TNF- $\alpha$  inducono l'espressione di molecole di adesione leucocitaria sulle cellule endoteliali. Pertanto, gli effetti delle LDL ossidate e delle citochine proinfiammatorie rilasciate dalle cellule infiammatorie residenti nella placca si potenziano vicendevolmente amplificando la complessa cascata di eventi che determina l'ulteriore sviluppo della placca aterosclerotica.

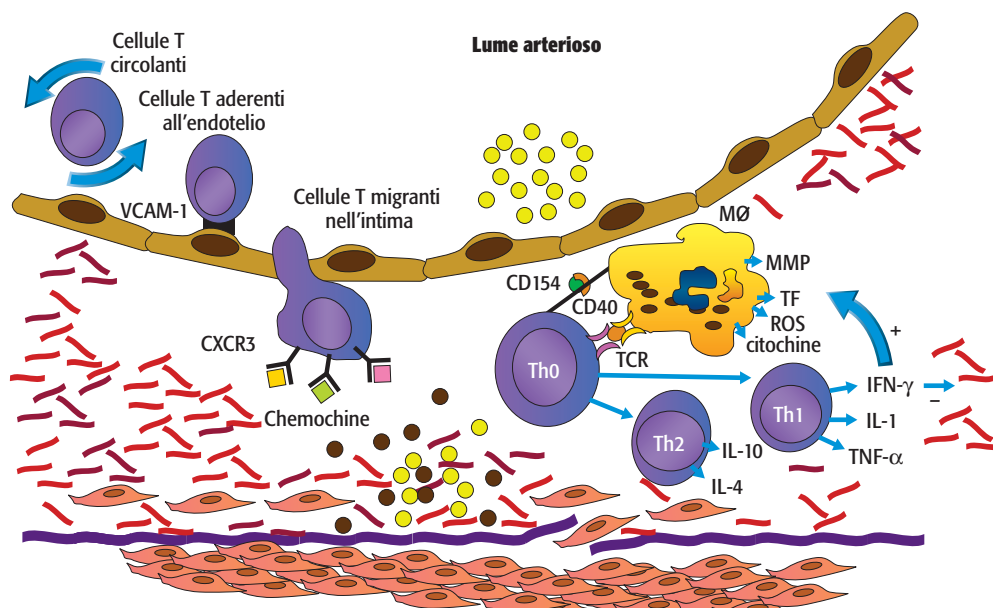
### Reclutamento delle cellule muscolari lisce

Le cellule muscolari lisce rappresentano un altro tipo cellulare reclutato nelle placche aterosclerotiche iniziali (si veda Fig. 4.5). Infatti, le citochine trovate nella placca, includendo IL-1 e TNF- $\alpha$ , possono indurre la produzione

locale di fattori di crescita, quali il Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), il Fibroblast Growth Factor (FGF) e altri, che possono contribuire all'evoluzione e alle complicanze della placca. Per esempio, il PDGF sintetizzato da piastrine, macrofagi e cellule endoteliali attivate può stimolare la migrazione delle cellule muscolari lisce normalmente residenti nella tunica media verso l'intima, e stimolare la proliferazione sia delle cellule muscolari lisce che sono migrate dalla media sia di quelle originariamente residenti nell'intima. Inoltre, il Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) stimola potentemente la produzione del collagene interstiziale da parte delle cellule muscolari lisce, mentre altre citochine, primariamente l'interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) derivato dalle cellule T attivate nelle lesioni, limitano la sua sintesi. Le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce della parete vascolare non solo rispondono a queste citochine, ma producono esse stesse IL-1, IL-6 e altre citochine, amplificando così la cascata infiammatoria che ha luogo nella placca aterosclerotica.

Nell'insieme, queste alterazioni della funzione delle cellule muscolari lisce, stimulate dai mediatori sopracitati, possono condurre alla trasformazione della stria lipidica in una lesione fibroadiposa, ricca di cellule muscolari lisce e matrice extracellulare.

Nelle strie lipidiche avanzate e nelle lesioni fibroadipose iniziali possono avvenire microscopiche interruzioni nell'integrità endoteliale. In queste zone di denudazione endoteliale, che comporta l'esposizione della matrice extracellulare altamente trombogena della sottostante membrana basale, si possono formare microtrombi piastrinici. Le piastrine attivate rilasciano numerosi fattori, tra cui PDGF e TGF- $\beta$ . La trombina stessa genera fibrina, che può indurre la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la produzione di matrice extracellulare. Molti microtrombi arteriosi murali si risolvono senza manifestazioni cliniche, mediante processi locali di fibrinolisi, riassorbimento e riparazione dell'endotelio, ma



**Figura 4.6**

Ruolo dell'immunità adattativa nel processo di formazione della placca aterosclerotica.

CXC-R3 = recettore chemiotattico linfocitario; TCR = recettore per l'antigene delle cellule T; Th0 = linfocita T helper non stimolato; Th1 = linfocita T helper di tipo 1; Th2 = linfocita T helper di tipo 2; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ .

contribuiscono alla progressione della lesione stimolando le funzioni profibrotiche delle cellule muscolari lisce.

### **Ruolo dell'immunità adattativa**

Oltre a monociti, macrofagi e mastociti, nella placca aterosclerotica sono anche presenti linfociti T, responsabili dell'immunità adattativa antigene-specifica (Fig. 4.6). L'infiltrato linfocitario è costituito prevalentemente da linfociti T CD4+, che riconoscono antigeni proteici presentati loro come frammenti legati alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, Major Histocompatibility Complex) di classe II. Nelle lesioni iniziali è presente un'altra sottopopolazione di cellule T, le natural killer, che riconoscono antigeni lipidici. I linfociti T CD8+, che riconoscono antigeni presentati loro mediante l'MHC di classe I, e che tipicamente sono attivati da antigeni virali e hanno azione citotossica, causando la morte di cellule della parete arteriosa, sono meno rappresentati. Quando il recettore per l'antigene delle cellule T CD4+ si lega all'antigene specifico presentato dai macrofagi, inizia una cascata di eventi che dà vita a due differenti tipi di risposta. La risposta delle cellule T helper di tipo 1 (Th1) è simile a quella che si ha nell'ipersensibilità ritardata e ha la funzione di difendere l'ospite dai patogeni intracellulari, mentre una risposta di tipo 2 (Th2) dà vita a una reazione infiammatoria di tipo allergico. Le cellule T attivate nelle lesioni aterosclerotiche si differenziano tipicamente in effettori Th1 e producono la citochina IFN- $\gamma$ , che a sua volta attiva i macrofagi, migliora l'efficacia della presentazione dell'antigene e aumenta la sintesi delle citochine proinfiammatorie TNF- $\alpha$  e IL-1. Agendo sinergicamente, queste citochine stimolano la produzione di numerose molecole proinfiammatorie e citotossiche nei macrofagi e nelle cellule vascolari. Tutte queste azioni tendono a promuovere l'aterosclerosi. Si noti che citochine della via Th2 possono promuovere reazioni immunitarie antiaterosclerotiche. Tuttavia, potrebbero anche contribuire alla formazione degli aneurismi vascolari inducendo la produzione di enzimi elastolitici.

Gli autoantigeni meglio caratterizzati sono le LDL ossidate, di cui si è già estesamente parlato. Una seconda categoria di autoantigeni è costituita dalle HSP indotte dallo stress, la cui funzione principale è quella di agire come *chaperon* che facilitano il ripiegamento delle proteine denaturate nelle cellule stressate. La HSP-60 è espressa dalle cellule della parete vascolare in risposta a infezioni, febbre, stress ossidativo, citochine, danno meccanico. Una possibile spiegazione per lo sviluppo di risposte autoimmuni contro la HSP-60 umana endogena è il fenomeno della *molecular mimicry* con HSP simili espresse da patogeni quali *Chlamydia pneumoniae* ed *Helicobacter pylori*.

Una terza categoria di antigeni che possono essere coinvolti nell'aterosclerosi è espressa dalle cellule morenti. La morte cellulare nelle placche aterosclerotiche può avvenire per apoptosi, un processo fisiologico controllato che consente alle cellule danneggiate di essere rimosse senza evocare una risposta infiammatoria, o per necrosi che evoca, al contrario, una risposta infiammatoria. L'uptake delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi e di alcuni sottogruppi di cellule dendritiche induce una risposta antinfiammatoria e gioca un ruolo importante nel mantenere la tolleranza immunitaria. Al contrario, l'uptake

di cellule necrotiche, o anche un ritardo nell'uptake delle cellule apoptotiche, può portare allo sviluppo di risposte di tipo autoimmunitario.

Una quarta categoria di antigeni è costituita dagli agenti infettivi. Diversi studi hanno associato le infezioni all'aterosclerosi e alla cardiopatia ischemica. Per esempio, titoli anticorpali elevati contro *C. pneumoniae* sono stati ritrovati in pazienti con cardiopatia ischemica ed è stato ipotizzato che questo microbo possa contribuire a causare l'aterosclerosi. Tuttavia, l'infezione da *C. pneumoniae* non causa l'aterosclerosi nei modelli animali e recenti studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di antibiotici contro *C. pneumoniae* non riduce il rischio di eventi cardiovascolari. Considerazioni simili si applicano al citomegalovirus, che, pur essendo spesso presente nella placca, non sembra avere un ruolo patogenetico. È comunque possibile che altri agenti infettivi non ancora identificati abbiano un ruolo patogenetico nella progressione e nelle complicanze della placca aterosclerotica discusse in seguito.

### **Modulazione della risposta infiammatoria**

Potenti regolatori della risposta immunitaria agiscono come fattori protettivi dell'aterosclerosi. Essi includono, tra l'altro, tre citochine antinfiammatorie, IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$ , la risposta anticorpale e una sottopopolazione linfocitaria rappresentata dalle cellule T CD4+ CD25+, cosiddette cellule CD4 regolatrici (Treg). Le cellule B che producono anticorpi, sebbene non molto numerose nelle lesioni, contribuiscono all'attività antiaterosclerotica, probabilmente come risultato dell'azione di anticorpi specifici diretti contro antigeni della placca o dell'azione di citochine antinfiammatorie, come IL-4 e IL-10. Le cellule B della milza sono particolarmente efficaci nell'inibire l'aterosclerosi in modelli sperimentali, probabilmente perché anticorpi naturali prodotti da alcune di queste cellule riconoscono la fosforilcolina, una molecola presente nelle LDL ossidate e nelle membrane delle cellule apoptotiche. Questi anticorpi possono contribuire all'eliminazione delle LDL ossidate e di cellule apoptotiche.

### **Evoluzione della placca aterosclerotica**

Sebbene le strie lipidiche precedano comunemente lo sviluppo di placche aterosclerotiche più avanzate, non tutte le strie lipidiche progrediscono verso la formazione di una placca aterosclerotica matura. Una quota dei macrofagi che hanno accumulato lipidi può abbandonare la parete arteriosa, rimuovendo così le lipoproteine dalle lesioni in via di sviluppo. La placca aterosclerotica si sviluppa solo se la quantità di lipidi che entrano nella parete arteriosa eccede la quantità rimossa dai macrofagi con il meccanismo descritto o rimossa utilizzando altri meccanismi come il trasporto inverso dei lipidi (si veda il Capitolo 71).

Se la placca continua a svilupparsi e a trasformarsi, come si è visto, in placca fibroadiposa, alcune delle cellule schiumose all'interno della lesione intima in espansione muoiono per apoptosi e i lipidi così rilasciati formano il nucleo lipidico, spesso osservato nelle placche aterosclerotiche mature.

La crescita della lesione aterosclerotica è anche associata allo sviluppo di plessi di microvasi in connessione con i *vasa vasorum* dell'arteria. I neovasi possono contribuire in diversi modi alle complicanze delle lesioni. Questi vasi forniscono un'estesa area di superficie per il traffico di

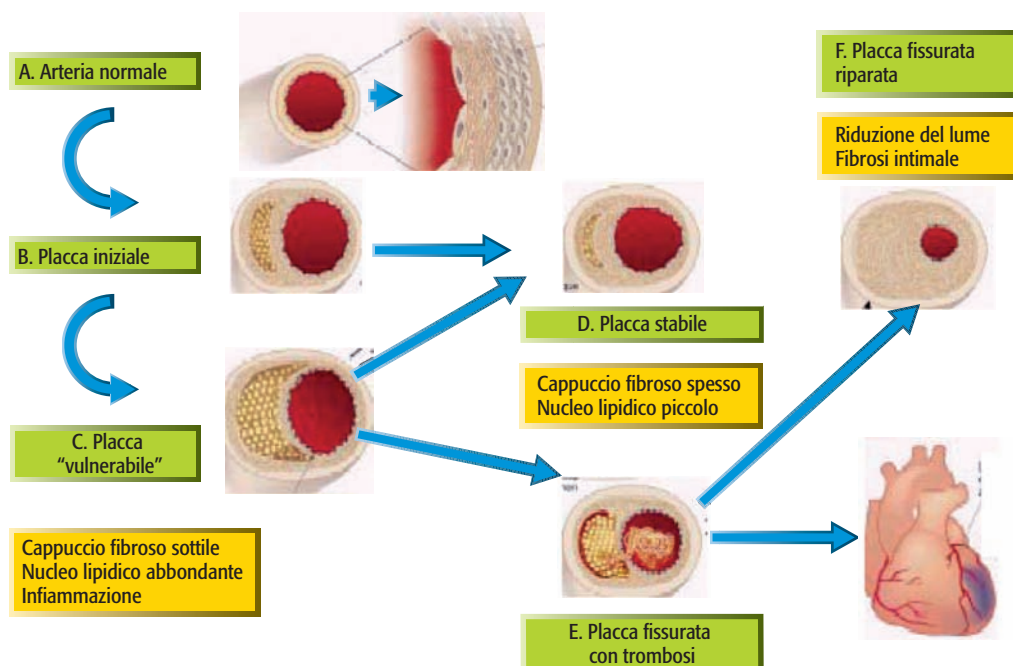
leucociti da e verso la placca aterosclerotica. I microvasi possono anche fornire foci per emorragie intrapacca; come i neovasi della retina dei diabetici, i microvasi della placca aterosclerotica sono friabili e predisposti alla rottura e possono determinare emorragie focali che stimolano la fibrosi e anche la generazione di trombina, con la possibile formazione di trombi. Le placche aterosclerotiche spesso contengono emosiderina, che segnala la presenza di emorragie avvenute in precedenza.

Le placche aterosclerotiche, man mano che progrediscono, accumulano anche calcio e proteine che comunemente si trovano nell'osso, come l'osteocalcina, l'osteopontina e la proteina morfogenetica ossea. La mineralizzazione della placca aterosclerotica ricapitola molti aspetti dell'osteogenesi. È importante notare che la crescita della placca inizialmente non riduce il lume arterioso, perché la parete arteriosa aumenta la sua area, in particolare quella contenuta all'interno della lamina elastica esterna. Pertanto all'inizio la placca aterosclerotica rimane "inclusa" nella parete arteriosa senza ridurne il lume. Questo rimodellamento della parete arteriosa, detto "glagoviano" dal nome del patologo Glagov che per primo lo descrisse, diventa tuttavia progressivamente insufficiente a mano a mano che la placca aterosclerotica continua a crescere, finché essa finisce con il ridurre effettivamente il lume arterioso (Fig. 4.7).

#### Complicanze della placca aterosclerotica: fissurazione ed erosione

Studi anatomopatologici hanno fornito importanti informazioni sui meccanismi responsabili delle complicanze della placca aterosclerotica, che a loro volta sono responsabili delle sindromi vascolari acute. Questi studi hanno dimostrato che un'erosione superficiale dell'endotelio o una fissurazione del cappuccio fibroso che separa il nucleo lipidico dal lume arterioso determina la formazione di un trombo che, se non viene rapidamente lisato dalla fibrinolisi endogena, provoca una riduzione critica del flusso ematico con conseguente ischemia del tessuto a valle, il quale di-

venta necrotico se l'ipoperfusione è di durata sufficiente. Si noti che la trombosi può essere anche totalmente silente, se la fibrinolisi spontanea è rapida ed efficace; in questo caso il trombo viene invaso da tralci di collagene e diventa fibrotico; questo è un frequente meccanismo di crescita accelerata delle placche aterosclerotiche. La figura 4.7 mostra come il destino di una lesione aterosclerotica sia imprevedibile, potendo condurre, a un estremo dello spettro, a una placca "stabilizzata" con lume arterioso preservato che non dà manifestazioni cliniche, oppure, all'altro estremo dello spettro, a una placca fissurata con trombosi occlusiva e conseguente infarto miocardico acuto. Nella figura 4.7 a si apprezza l'arteria normale, nella 4.7 b la lesione iniziale, che può evolvere in una placca stabile (si veda Figura 4.7 d) caratterizzata da un cappuccio fibroso spesso e un nucleo lipidico piccolo. È importante notare che la crescita della placca inizialmente non riduce il lume arterioso, perché la parete arteriosa aumenta la sua area, in particolare quella contenuta all'interno della lamina elastica esterna (rimodellamento glagoviano). Questo meccanismo diventa però progressivamente insufficiente a mano a mano che la placca aterosclerotica continua a crescere, finché quest'ultima finisce con il ridurre effettivamente il lume arterioso. D'altro canto, la lesione iniziale può evolvere in placca vulnerabile (si veda Figura 4.7 c) caratterizzata da un cappuccio fibroso sottile, un nucleo lipidico grande e un abbondante infiltrato di cellule infiammatorie. La placca "vulnerabile" può ancora andare incontro a stabilizzazione (si veda Figura 4.7 d) oppure complicarsi con la fissurazione associata a trombosi occlusiva (si veda Figura 4.7 e), responsabile di infarto miocardico acuto. Tuttavia la fissurazione della placca e la conseguente trombosi possono anche essere totalmente silenti se la fibrinolisi spontanea è rapida ed efficace; in questo caso il trombo viene invaso da tralci di collagene e diventa fibrotico: questo è un frequente meccanismo di crescita accelerata delle placche aterosclerotiche e porta a una placca fissurata riparata (si veda Figura 4.7 f), caratterizzata da ulteriore restringimento del lume e fibrosi dell'intima.



**Figura 4.7**  
Storia naturale  
di una lesione  
aterosclerotica  
coronarica.

Non tutti gli ateromi presentano la stessa propensione alla fissurazione. Studi anatomopatologici hanno individuato diversi elementi associati alla fissurazione. Le placche a rischio di rottura tendono ad avere un cappuccio fibroso sottile, un nucleo lipidico abbondante, poche cellule muscolari lisce e un alto contenuto di cellule infiammatorie, in particolare macrofagi e linfociti T, ma anche mastociti.

Le cellule infiammatorie che si concentrano nelle sedi di erosione o fissurazione della placca esprimono marcatori di attivazione, come l'antigene maggiore di istocompatibilità di classe II, HLA-DR, che indica un processo infiammatorio attivo al livello del sito di rottura della placca. In aggiunta, pazienti con sindrome coronarica acuta mostrano segni di infiammazione attiva in tutto l'albero coronarico e anche nel miocardio; inoltre, presentano livelli elevati di marcatori sistemici di infiammazione come la PCR e la mieloperossidasi.

Le cause dell'improvvisa attivazione delle cellule infiammatorie nei pazienti con sindromi vascolari acute sono ancora sostanzialmente sconosciute. Recentemente è stata documentata una profonda perturbazione dei linfociti T. Infatti, da una parte si ha l'emergenza di linfociti T effettori con proprietà tali da favorire il danno vascolare (per esempio, perché producono elevate quantità di IFN- $\gamma$  e hanno azione citotossica diretta su cellule endoteliali e muscolari lisce); dall'altra, si ha una riduzione del numero e della funzione dei linfociti T regolatori (che dovrebbero spegnere i processi immunitari e infiammatori che rendono la placca instabile).

### Correlazioni fra aterosclerosi e manifestazioni cliniche

Sebbene l'aterosclerosi sia un processo sistemico, le sue manifestazioni cliniche sono diverse nei vari pazienti e dipendono dal particolare distretto arterioso interessato e dal tipo di alterazione della parete arteriosa. L'aterosclerosi può causare stenosi, aneurismi e, più raramente, emboli.

#### Stenosi

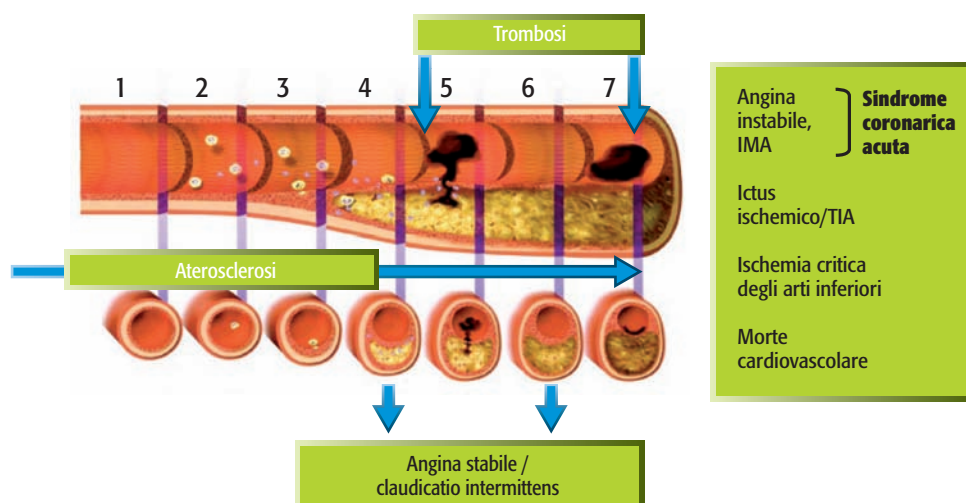
Le conseguenze cliniche più frequenti dell'aterosclerosi sono legate alla riduzione del calibro delle arterie interessate dalla malattia e al conseguente ridotto apporto

di ossigeno ai tessuti che da tali vasi dipendono per il fabbisogno energetico. La situazione che si viene a creare viene definita ischemia, intendendo con questo termine una disponibilità di ossigeno inferiore alle esigenze di quel determinato organo in una situazione data.

L'aterosclerosi coronarica può causare angina pectoris, infarto miocardico e morte improvvisa (si veda il Capitolo 5), quella carotidea può causare ischemia cerebrale transitoria e ictus ischemico, quella delle arterie degli arti inferiori può causare claudicatio intermittens e ischemia critica (si veda il Capitolo 14), quella delle arterie mesenteriche può causare angina abdominis e infarto intestinale (si veda il Capitolo 14), quella delle arterie renali, infine, può causare ipertensione e insufficienza renale (si vedano i Capitoli 2 e 14). Si noti che la presenza di manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi in un particolare territorio aumenta da 2 a 4 volte il rischio futuro di manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi in un altro territorio.

Nell'ambito di un determinato distretto arterioso, le stenosi causate dalle placche aterosclerotiche tendono a essere focali e a interessare tipicamente alcune regioni. Nella circolazione coronarica, per esempio, il tratto prossimale dei principali rami epicardici presenta una particolare predisposizione per lo sviluppo della malattia aterosclerotica. L'aterosclerosi interessa preferenzialmente anche il tratto prossimale delle arterie renali e la biforcazione carotidea.

È importante tenere presente che la crescita delle placche aterosclerotiche non avviene in modo lineare, continuo, ma piuttosto in modo discontinuo. Pertanto, l'espressione clinica dell'aterosclerosi può essere cronica, come nel caso dell'angina stabile (si veda il Capitolo 5) o della claudicatio intermittens (si veda il Capitolo 14), se la progressione della malattia porta alla formazione di stenosi critiche che limitano il flusso di sangue e che rimangono stabili nel tempo. Tuttavia, eventi clinici acuti e drammatici, come un infarto miocardico, un ictus o la morte improvvisa cardiaca, possono essere il primo segnale della presenza di aterosclerosi, se una placca aterosclerotica si complica improvvisamente con la formazione di un trombo occlusivo o subocclusivo (Fig. 4.8). Fasi acute e stabili della malattia aterosclerotica possono alternarsi in vario modo nei diversi pazienti.



**Figura 4.8**

Inizio, progressione e complicanze di una placca aterosclerotica e manifestazioni cliniche, dall'arteria normale (1) alla formazione di una placca che causa manifestazioni cliniche (4-7).

Si noti che l'occlusione totale o subtotale di un'arteria, se non è improvvisa ma avviene con sufficiente gradualità, può essere clinicamente silente; infatti, lo stimolo iposico causato da ripetuti episodi ischemici spesso induce la formazione di circoli collaterali provenienti da arterie non stenotiche, le quali garantiscono una pressione di perfusione sufficiente a evitare la necrosi nel territorio precedentemente perfuso dall'arteria occlusa. All'estremo opposto, la maggior parte delle sindromi vascolari acute, specialmente nella circolazione coronarica, è causata da complicanze trombotiche a livello di placche aterosclerotiche che non determinano stenosi limitanti il flusso e, quindi, fino ad allora clinicamente silenti. Questo spiega l'alta frequenza dell'infarto miocardico quale prima manifestazione clinica della malattia coronarica (cosa che accade almeno in due terzi dei casi negli uomini e in un terzo dei casi nelle donne). Come osservato in precedenza, le cause dell'improvvisa instabilità transitoria delle placche aterosclerotiche sono ancora poco conosciute.

### **Aneurismi**

Anche se nella trattazione dell'aterosclerosi sono stati maggiormente evidenziati i meccanismi che portano alla formazione delle stenosi e delle loro complicanze, è importante ricordare che l'aterosclerosi è anche una causa frequente di aneurismi. Gli aneurismi consistono in una dilatazione circoscritta e permanente di un'arteria dovuta a indebolimento della sua parete. La sede maggiormente colpita da aneurismi di origine aterosclerotica è rappresentata dal tratto addominale dell'aorta, più frequentemente al di sotto delle arterie renali. La distruzione delle fibre elastiche causata dall'aterosclerosi favorisce, sotto la spinta dell'onda sfigmica, una progressiva dilatazione e tensione del lume arterioso, con pericolo ingravescente di fissurazione del vaso (si veda il Capitolo 14).

### **Emboli di colesterolo**

Questa manifestazione clinica dell'aterosclerosi è di gran lunga meno frequente delle precedenti ed è di solito iatrogena. Infatti è favorita da due circostanze: 1) chirurgia vascolare, in particolare su aneurismi aortici; 2) cateterismo dell'aorta e dei suoi rami in occasione di un'angiografia o di uno studio emodinamico del ventricolo sinistro. Dal punto di vista anatomopatologico l'embolia di colesterolo determina la formazione nella parete delle arteriole di un granuloma macrofagico, contenente i cristalli di colesterolo, cui consegue un ispessimento fibrotico dell'intima.

Il quadro clinico dipende dal sito di origine delle embolie di colesterolo. Se questo si trova nell'aorta, e ciò avviene più spesso nell'aorta addominale, gli emboli di colesterolo si localizzano prevalentemente agli arti inferiori, dando origine a lesioni cutanee dolenti, eritematose e infiltrate del diametro di qualche centimetro che possono evolvere in necrosi, o a dolore e arrossamento diffuso di qualche dito dei piedi. Se il punto di partenza è in un ramo dell'aorta, le manifestazioni possono essere viscerali, in pratica in qualunque sede, ma in forma più importante a carico dei reni (insufficienza renale rapidamente progressiva) e del cervello (amaurosi fugace, emianopsia o quadrantopsia, allucinazioni visive, accidenti vascolari cerebrali, encefalopatia diffusa per embolie ripetute).

Quando le embolizzazioni di colesterolo sono multiple, si verificano alterazioni dei segni di laboratorio di fase acuta (aumento della velocità di eritrosedimentazione, della proteina C reattiva, leucocitosi con neutrofilia e talora eosinofilia) e a volte anche alcune modificazioni che suggeriscono una malattia immunopatologica, quali la diminuzione nel siero delle frazioni complementari C3 e C4 e una positività degli anticorpi antinucleo.

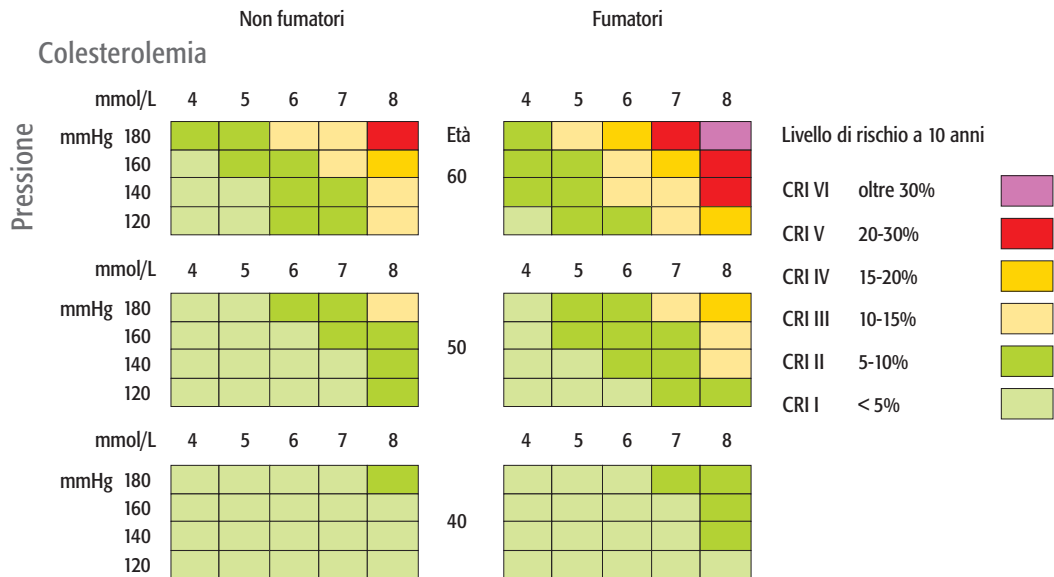
Sul piano clinico la presenza di lesioni infiammatorie discrete, prevalentemente cutanee e agli arti inferiori, insieme a segni di laboratorio di fase acuta, può suggerire l'esistenza di una vasculite (si veda il Capitolo 74). Si deve sospettare l'embolia di colesterolo quando il quadro clinico interviene in un soggetto nel quale sono già state riconosciute alterazioni aterosclerotiche e che di recente è andato incontro, a fini diagnostici o terapeutici, a una delle circostanze favorevoli l'embolia di colesterolo prima ricordate.

La terapia dell'embolia di colesterolo è poco soddisfacente ed è basata sull'utilizzo di farmaci antiplastrinici. I fenomeni infiammatori possono essere ridotti con l'impiego della colchicina o dei corticosteroidi.

## **Prevenzione dell'aterosclerosi**

### **Valutazione del rischio di malattie cardiovascolari**

La stima del rischio di malattie cardiovascolari causate dall'aterosclerosi (in particolare cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari e malattia arteriosa degli arti inferiori) può aiutare il medico ad attuare una prevenzione efficace. Lo strumento più diffuso a livello globale per calcolare il rischio è il Framingham Risk Score. Il concetto chiave alla base di questo strumento di valutazione è che il livello di rischio globale del paziente è in funzione di fattori di rischio multipli, che operano in maniera incrementale. Questo approccio implica che un trattamento preventivo deve essere calibrato sulla base del rischio globale così calcolato. I componenti del Framingham Risk Score sono età, sesso, colesterolo LDL, colesterolo HDL, pressione arteriosa, diabete, fumo. Il punteggio così ottenuto consente di stimare il rischio di eventi coronarici nei 10 anni successivi. Questo punteggio in Italia può essere più opportunamente ottenuto utilizzando le Carte del Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità e calibrate sulla base della prevalenza delle malattie cardiovascolari in Italia (Fig. 4.9). Il rischio così ottenuto è alto se la probabilità di un evento cardiovascolare grave (morte coronarica, infarto o ictus) nei successivi 10 anni supera il 20%, intermedio se è compreso tra il 10 ed il 20%, basso se è inferiore al 10%. Per i soggetti ad alto rischio è raccomandato un trattamento intensivo dei fattori di rischio modificabili basato su una correzione dello stile di vita e sull'utilizzo di farmaci. Per i soggetti a basso rischio è raccomandata un'opportuna correzione, laddove necessaria, dello stile di vita. Per i soggetti a rischio intermedio è opportuna una riclassificazione che tenga presente fattori di rischio non contenuti nelle carte, come familiarità precoce per malattie cardiovascolari, presenza di sindrome metabolica e arteriopatía periferica subclinica o valori elevati di PCR.



Fonte: Istituto Superiore di Sanità. CRI = categoria di rischio.

### Modificazioni dello stile di vita e terapia farmacologica

La prevenzione dell'aterosclerosi è una sfida a lungo termine per tutti gli operatori in campo sanitario così come per le politiche di sanità pubblica. Lo sforzo consiste nell'ottimizzare il profilo di rischio dei singoli individui prima che la malattia aterosclerotica divenga manifesta.

Uno stile di vita ottimale per minimizzare il rischio di malattie cardiovascolari è basato su tre principi fondamentali:

- astensione completa dal fumo;
- assunzione di una dieta che mantenga l'indice di massa corporea fra 20 e 25 kg/m<sup>2</sup> e il girovita <102 cm negli uomini e <88 cm nelle donne;
- un'attività fisica moderata-intensa di almeno 30 minuti almeno 5 volte alla settimana.

Una dieta ottimale dovrebbe prevedere un'adeguata assunzione di frutta, verdura e pesce. Anche una moderata assunzione di vino (un bicchiere di vino a pasto) è associata a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Infine, non vi è alcuna evidenza che l'assunzione di integratori alimentari e, in particolare, di vitamine riduca il rischio di eventi cardiovascolari (in alcuni casi potrebbero addirittura aumentarlo).

L'educazione sanitaria a uno stile di vita ottimale, iniziando in età pediatrica, non solo riduce il rischio di eventi cardiovascolari gravi, ma anche la necessità di interventi farmacologici.

La terapia farmacologica delle dislipidemie, dell'ipertensione e del diabete è discussa nei Capitoli 71, 2 e 68, rispettivamente.

### Bibliografia

- Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003;108:161-5.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
- Caligiuri G, Nicoletti A. Lymphocyte responses in acute coronary syndromes: lack of regulation spawns deviant behaviour. *Eur Heart J* 2006;27:2485-6.
- Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
- Hanson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434-41.
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-25.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Trota G et al. Unusual CD4+CD28null T lymphocytes and recurrence of acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1450-8.
- Miller DT, Ridker PM, Libby P et al. Atherosclerosis: The path from genomics to therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1589-99.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S et al. (INTERHEART Study Investigators). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

