- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

Frequenza cardiaca, aterosclerosi e rottura di placca: aspetti fisiopatologici

Antonio Franco Folino, Sabino Iliceto

Clinica Cardiologica, Università degli Studi, Padova

Key words:
Atherosclerosis; Heart rate; Plaque; Plaque rupture.

Several epidemiological studies showed that an elevated heart rate is an independent risk factor for total and cardiovascular mortality. The explanation of these results is complex and is related to the role of heart rate in different pathophysiological mechanisms. First of all, elevated heart rate is a negative factor for cardiac performance by a reduction of heart cycle and the consequent decrease of myocardial perfusion, and by a simultaneous increase of oxygen consumption.

Moreover, heart rate contributes as a modulating factor on the different mechanical forces applied on the artery. These are mainly related to two hemodynamic components, arterial blood pressure and blood viscosity. The first induces compressive and strain forces, whereas the second generates a shear stress on endothelial surface, not only promoting the initial formation of the plaque and its progression, but also plaque disruption and the consequent artery thrombosis and occlusion.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-7): 12S-19S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Antonio Franco Folino
Clinica Cardiologica
Università degli Studi
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
E-mail:
franco.folino@unipd.it

Introduzione

Le osservazioni sul mondo animale hanno portato a dimostrare nei mammiferi una stretta correlazione tra massa corporea, frequenza cardiaca e sopravvivenza. Gli animali più grandi hanno una frequenza cardiaca inferiore e sono quelli che sopravvivono più a lungo.

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato anche nell'uomo una maggiore mortalità in soggetti con frequenza cardiaca elevata[1-5]. La spiegazione di questo fenomeno è complessa e legata al coinvolgimento di questo parametro in differenti processi fisiopatologici cardiovascolari, più o meno integrati fra loro.

La frequenza cardiaca elevata è di per sé un fattore negativo per la performance cardiaca: la riduzione del ciclo cardiaco porta ad una riduzione della diastole e quindi ad una riduzione del tempo di perfusione miocardica, mentre, al tempo stesso, ha come conseguenza un più elevato consumo di ossigeno.

Va peraltro considerato che l'aumento della frequenza cardiaca è dovuto essenzialmente ad un incremento di attività del sistema simpatico. Questo, a sua volta, agisce in differenti altri modi favorendo processi patologici cardiovascolari: aumentando al contempo la pressione arteriosa, favorendo l'insulino-resistenza, l'iperglicemia e l'ipertrigliceridemia[6]. Pare comunque evidente che se da un lato l'aumento della frequenza cardiaca si comporta come una causa diretta di processi patologici, che con differenti meccanismi portano ad un incremento della mortalità, dall'altro in molte occasioni deve essere anche considerata come il risultato di un'attivazione simpatica riflessa, legata all'esistenza di situazioni patologiche in atto, che a loro volta possono essere le determinanti principali dell'aumento del rischio.

Tra le altre cause che possono spiegare come una frequenza cardiaca elevata sia un fattore prognostico sfavorevole, vi è il coinvolgimento diretto di questa nei processi patogenetici che portano alla malattia aterosclerotica.

Aterosclerosi e frequenza cardiaca

La malattia aterosclerotica è il risultato di processi metabolici, biologici e meccanici che hanno come conseguenza la formazione di lesioni sulla parete dei vasi arteriosi. In questo processo vengono coinvolte tutte le componenti cellulari della parete del vaso, dall'endotelio alle cellule muscolari lisce.

Se nella patogenesi dell'aterosclerosi vi sono da un lato fattori favorenti di tipo metabolico, quali l'ipercolesterolemia, dall'altro si associano in senso sinergico le sollecitazioni meccaniche che investono la parete vasale. Queste sono dovute preva-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

lentemente a due componenti determinanti, la pressione arteriosa e la viscosità del sangue. La frequenza cardiaca agisce poi come terzo fattore che opera come indice moltiplicatore delle forze meccaniche applicate.

La pressione arteriosa esercita sul vaso una forza che si dirige perpendicolarmente sulla sua superficie e causa uno stress meccanico sull'intero spessore della parete, sia in senso compressivo sia di stiramento circonferenziale. Per stress intendiamo una forza esercitata su un'unità di superficie. Nel caso di un vaso, la componente di stiramento è espressa dalla formula $\sigma = Pr/h$, dove P è la pressione radiale, r il raggio del lume del vaso e h lo spessore della parete del vaso (Figura 1).

Un'altra componente meccanica che agisce sul vaso è quella dello stress da frizione, conosciuto come *shear stress*, dovuto allo scorrere all'interno del vaso di un liquido come il sangue, dotato di una caratteristica viscosità. La stessa sollecitazione, ad esempio, che si applica sull'interfaccia tra un oggetto che cerchiamo di far scorrere sulla scrivania e la superficie della scrivania stessa (Figura 2).

Infine, la frequenza cardiaca rappresenta in sostanza un fattore che agisce modulando il numero delle volte in cui vengono applicate tutte le sollecitazioni meccaniche che si esercitano sul vaso, di qualsiasi tipo esse siano. Esattamente come quando pieghiamo un pezzo di carta più volte nello stesso punto. Più volte eseguiamo questa operazione più si indebolisce la parte di foglio a livello della piega, fino e causarne una rottura. Così il ripetersi ciclico, frequente, delle sollecitazioni meccaniche sulla superficie dell'endotelio e su tutte le altre strutture dell'arteria, facilita la formazione e l'evoluzione della placca e successivamente si comporta, come vedremo, anche come un fattore determinante per la sua rottura (Figura 3).

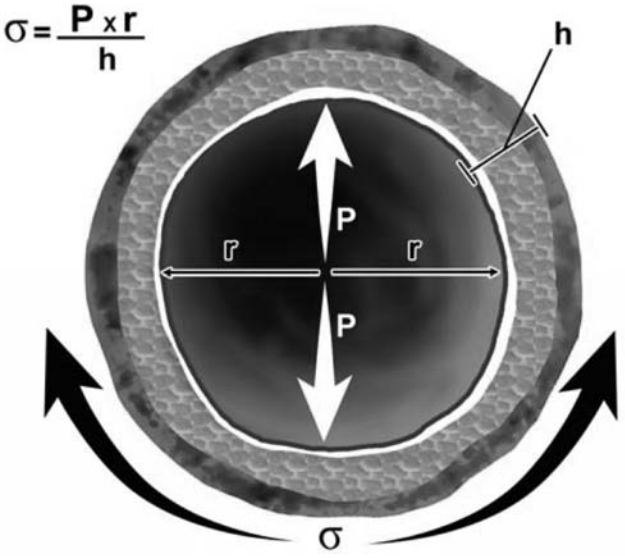

Figura 1. *La pressione arteriosa agisce sul vaso con una forza compressiva sulla sua superficie, causando uno stiramento circonferenziale della sua parete (σ). h = spessore della parete del vaso; P = pressione radiale; r = raggio del lume del vaso.*

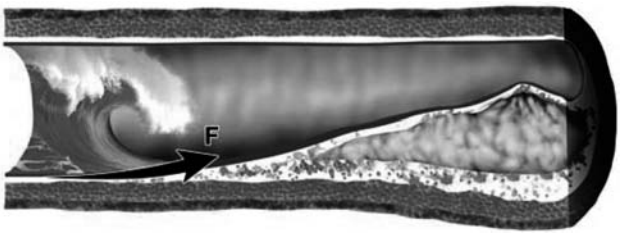

Figura 2. *Lo scivolamento del sangue sulla superficie endoteliale causa a questo livello uno stress meccanico da frizione (F).*

Per cercare di dimostrare quali sono i fattori favorenti l'aterosclerosi, e in particolare il ruolo determinante di un incremento di attività del sistema simpatico, e quindi anche quello dell'incremento della frequenza cardiaca, i primi studi sull'argomento sono stati condotti su modelli animali.

Già nel 1982 Kaplan et al.[7] studiarono un gruppo di scimmie maschio sottoposte a dieta moderatamente aterogena, dividendoli in due gruppi. Nel primo, definito a "condizioni instabili", la scimmia veniva continuamente reinserita in gruppi differenti di simili. Successivamente una femmina veniva introdotta nel nuovo gruppo di appartenenza nella parte conclusiva del periodo di presenza, fornendo un ulteriore elemento di competizione tra i maschi. Il secondo gruppo di soggetti studiati viveva in condizioni "stabili", cioè senza che vi fossero cambiamenti negli animali di appartenenza e senza l'introduzione di nuovi soggetti femminili. Dopo 2 anni di follow-up è stata valutata l'estensione dell'aterosclerosi coronarica. Gli animali vissuti in condizioni "instabili" evidenziarono il doppio dell'aterosclerosi rispetto ai soggetti vissuti in condizioni "stabili", ma solo se si trattava di soggetti dominanti. Al contrario, soggetti subordinati dimostrarono un grado di aterosclerosi coronarica confrontabile con quella di soggetti dominanti appartenenti al gruppo "stabile".

Nello stesso periodo un altro studio[8] ha valutato i livelli di frequenza cardiaca, in scimmie esposte a differenti situazioni ambientali, dimostrando come soggetti che vivevano nelle vicinanze di altri simili avevano una frequenza cardiaca ridotta rispetto ad animali che vivevano più distanti dai propri simili. La differenza tra soggetti dominanti o subordinati era modesta quando gli animali vivevano vicini, ma la frequenza cardiaca si faceva distintamente più elevata nei soggetti dominanti tenuti a distanza dai loro simili.

Il confronto di questi due studi permetteva di ipotizzare come l'incremento della frequenza cardiaca in soggetti dominanti, particolarmente in situazioni sociali instabili, poteva essere responsabile della più marcata propensione a sviluppare lesioni aterosclerotiche. A conferma di questa ipotesi veniva poi dimostrata l'efficacia di un trattamento con propanololo, delle scimmie vissute in condizioni sociali instabili, nell'inibire lo sviluppo di aterosclerosi coronarica, attraverso una documentata significativa riduzione della frequenza car-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

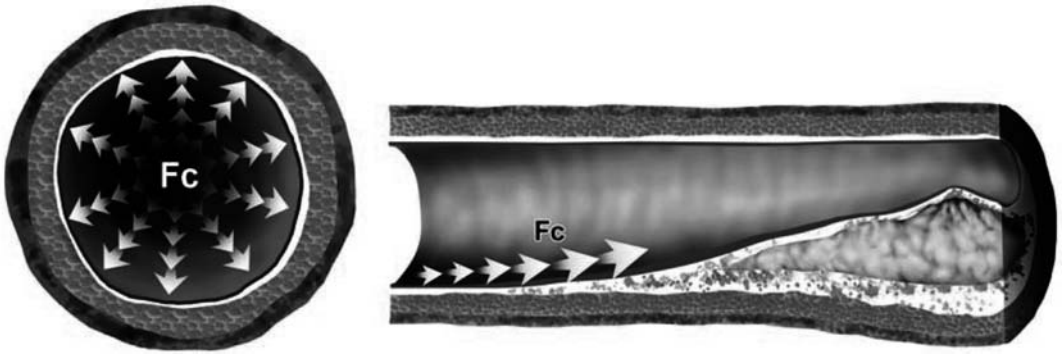

Figura 3. *La frequenza cardiaca (Fc) agisce come un fattore moltiplicante su tutte le forze meccaniche che normalmente agiscono sul vaso.*

diaca[9]. Successivamente fu dimostrata una correlazione tra frequenza cardiaca elevata e maggiore progressione dell'aterosclerosi coronarica[10].

Inoltre, analizzando la progressione delle lesioni nei confronti di altri fattori di rischio, veniva evidenziata una significativa associazione con la concentrazione di lipoproteine ad alta densità (HDL): le scimmie con più bassa frequenza avevano valori più elevati di HDL. Anche valutando la concentrazione di HDL come covariante, l'incremento del rischio nel gruppo con elevata frequenza cardiaca rimaneva peraltro significativo.

Per ottenere sicure informazioni sul puro effetto indotto dai differenti valori della frequenza cardiaca, al di fuori di quanto potenzialmente dovuto ad altri effetti dell'iperattività simpatica, Beere et al.[11] hanno confrontato l'evoluzione della placca in primati con o senza ablazione del nodo senoatriale, confrontando così scimmie che avevano una frequenza cardiaca normale < 130 b/min, e scimmie con frequenza > 150 b/min. Come risultato dimostrò una maggiore aterosclerosi coronarica nei soggetti di quest'ultimo gruppo. Lo stesso autore evidenziò poi lo stesso fenomeno anche a carico del circolo periferico, con un incremento dell'aterogenesi anche a livello della biforcazione carotidea, sempre prevalente nel gruppo di soggetti con frequenza cardiaca elevata[12].

Alcuni studi hanno valutato l'evoluzione della placca in relazione ai livelli di frequenza cardiaca anche sull'uomo. Perski et al.[13] hanno valutato l'evoluzione della placca in soggetti con precedente infarto del miocardio, dimostrando come una più elevata frequenza cardiaca minima, calcolata durante il monitoraggio Holter delle 24 h, era un indice predittivo di rapida progressione delle lesioni coronariche.

Un'interessante osservazione emerge da uno studio eseguito per valutare le modificazioni della distensibilità di arterie carotidi e femorali di ratto in funzione di differenti frequenze cardiache ottenute mediante stimolazione elettrica[14]. Il risultato è che all'aumentare della frequenza di stimolazione si riduce in modo significativo l'indice di distensibilità del vaso carotideo, mentre pur con simili modificazioni l'arteria femorale non evidenzia variazioni statisticamente significative. Sembra, quindi, che l'aumento della frequenza cardiaca induca una reazione immediata su alcune arterie, che ne altera la normale compliance.

Possiamo supporre che a sua volta questo fenomeno sia potenzialmente implicato nella modulazione delle forze meccaniche applicate al vaso stesso.

Stimoli meccanici, frequenza cardiaca e disfunzione endoteliale

La disfunzione endoteliale riveste un ruolo fondamentale nelle fasi iniziali e nella progressione della placca aterosclerotica. Attraverso un'alterazione della superficie endoteliale, e il conseguente incremento della sua permeabilità alla componente a bassa densità delle lipoproteine plasmatiche, inizia il processo di formazione della placca aterosclerotica. È possibile che vi sia una predisposizione locale a sviluppare lesioni aterosclerotiche, come evidenziato dall'espressione sulla superficie endoteliale di specifiche molecole di adesione[15], ma un ruolo fondamentale è certamente giocato dalle forze meccaniche, emodinamiche, che agiscono sull'endotelio, nonché dai livelli della frequenza cardiaca.

Già nel XV secolo Leonardo Da Vinci considerava l'esistenza di un rapporto reciproco tra sangue circolante e vasi sanguigni osservando come il letto dei fiumi si modificava in rapporto alla quantità di acqua che veniva trasportata. Negli anni '30 questo fenomeno fu dimostrato con certezza[16], evidenziando come esista una vasodilatazione reattiva delle grandi arterie quando il flusso ematico aumenta. Risultato di un fenomeno regolatorio locale, non legato all'attività del sistema nervoso simpatico o di mediatori chimici.

Le forze meccaniche che costantemente influenzano il tessuto endoteliale sono il risultato del flusso sanguigno pulsatile. Tra queste, già descritte in precedenza, particolarmente importante è quella di frizione, lo *shear stress.*

Differenti studi hanno dimostrato come le forze meccaniche siano in grado di alterare la struttura e la funzione endoteliale, evidenziando un incremento del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

la permeabilità macromolecolare, un accumulo di lipoproteine, un danneggiamento e una riparazione delle cellule endoteliali, un incremento dell'adesività dei leucociti. Così come sono stati dimostrati cambiamenti dell'endotelio stesso in risposta a stress meccanici, come la modificazione di forma e orientamento assiale delle cellule endoteliali nella direzione di un flusso laminare, e lo scompaginamento di quest'ordine quando il flusso diventa turbolento[17]. Inoltre, è stato evidenziato come le alterazioni della morfologia vascolare a seguito di alterazioni circolatorie locali sono, almeno in parte, un fenomeno endotelio-dipendente[18-20].

Recentemente, lo *shear stress* si è dimostrato il più importante determinante della vasodilatazione flusso-mediata[21], nel corso di studi che hanno confrontato l'effetto indotto sull'endotelio da liquidi con differenti gradi di viscosità. Al contrario l'effetto della variazione della pressione arteriosa, mantenendo la perfusione con un liquido a viscosità costante, aveva solo effetti trascurabili.

Cercando di correlare stress meccanici, disfunzione endoteliale e aterogenesi, è stato dimostrato come la parete del vaso, e in particolare l'endotelio, sono direttamente aggrediti dallo stress emodinamico e dallo stiramento meccanico e che il tipo di flusso può modificare il trasporto di elementi ematici all'interno della parete del vaso stesso[22,23]. Interessante, inoltre, l'osservazione che la placca aterosclerotica può svilupparsi anche in regioni con valori bassi di *shear stress*, perché ancor più importante del valore assoluto di questo tipo di forza è il suo gradiente in due regioni contigue[24].

Si è visto come questo tipo di sollecitazione meccanica induca una risposta endoteliale rapidissima, attraverso lo spostamento di componenti cellulari superficiali, portando in pochi millisecondi all'iperpolarizzazione della membrana. Ciò causa a sua volta la generazione di un secondo messaggero e l'attivazione della cascata delle chinasi, con liberazione di sostanze vasoattive e conseguente vasodilatazione. Se il cambiamento del flusso ematico non regredisce, dopo circa 1 min il processo di attivazione prosegue con l'attivazione delle proteine G e con la fosforilazione multipla di altre proteine, così da indurre l'attivazione di fattori di trascrizione nel citoplasma. Si innesca quindi una vera e propria regolazione genica e, se lo stimolo si protrae oltre le 6 h, si giunge al rimodellamento del vaso. In questa cascata di eventi i mediatori che vengono attivati sono numerosi, ma il risultato finale è la riorganizzazione della morfologia cellulare che coinvolge il citoscheletro e i siti di adesione, portando ad un allineamento delle cellule nella direzione del flusso, che a sua volta causa una riduzione dello *shear stress*[25].

In vitro è stato confermato come la cessazione in breve tempo di queste forze meccaniche di frizione porti ad un ritorno delle cellule endoteliali alla loro primitiva disposizione spaziale e come queste stesse forze inducano l'espressione di differenti geni, importanti dal punto di vista fisiopatologico, tra cui quelli che codificano la tPA, il fattore di crescita tumorale-ß1 e le catene A e B del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF)[26].

L'espressione di questi e altri geni può essere evocata anche da forze meccaniche di tipo differente, quali lo stiramento ciclico, bidirezionale, delle cellule[27]. Le interazioni tra forze meccaniche e cambiamenti dell'espressione genetica sono molto complesse, tanto che forze dalle specifiche caratteristiche possono dimostrarsi più attive su determinati geni piuttosto che su altri, quale il risultato di una complessa interazione tra attivatori e inibitori trascrizionali meccanicamente indotti, così come effetti differenziali sulla stabilità dell'mRNA.

In particolare è stato rilevato come i livelli di mRNA risultino elevati appena dopo un'ora dall'applicazione di stimoli meccanici longitudinali e permangano così per diverse ore, portando all'attivazione del PDGF-B promoter. Con specifiche tecniche di analisi del DNA è poi stata identificata una specifica sequenza della catena nucleotidica all'interno del gene PDGF-B, definita come *shear stress response element* (SSRE) e una proteina correlabile a questo sito è stata rilevata già dopo 30 min dall'applicazione dello stress da frizione[26].

È stato peraltro dimostrato come differenti altri geni, non correlati al PDGF-B, si sono dimostrati sensibili allo *shear stress* quali il *macrophage chemoattractant protein*-1[28], il PDGF-A[29], il *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) e l'endotelina-1[26]. Al contrario dei precedenti, questi ultimi due geni dimostrano una "down regulation" quando esposti allo *shear stress*, dimostrando come lo stesso stimolo meccanico possa indurre differenti risposte positive e negative.

L'SSRE oltre ad indurre il gene PDGF-B è presente anche nel promoter del gene *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), che è in grado di regolare l'espressione di molecole di adesione per i leucociti sulla superficie endoteliale[30].

Studi su culture cellulari hanno evidenziato un incremento nei messaggeri per il gene ICAM-1 già 2 h dopo l'applicazione dello *shear stress*, mentre i messaggeri per i geni VCAM-1 e E-selectina non venivano stimolati, dimostrando l'esistenza di contrapposte reazioni a stimoli biomeccanici simili[31], e fornendo l'evidenza di come lo stress meccanico, associato a quello biochimico, possa regolare in modo differenziato l'espressione genetica di molecole di adesione per i leucociti, importanti per la modulazione dei processi di infiammazione e per quelli dell'aterogenesi[32].

Un coinvolgimento più specifico della frequenza cardiaca come determinante di disfunzione endoteliale, quale fattore moltiplicatore degli stimoli meccanici fu dimostrato fin dai primi anni '90. In popolazioni animali venne evidenziato come i betabloccanti fossero in grado di proteggere la struttura e la funzione endoteliale dallo stress creato da elevati livelli di frequenza cardiaca. Nei soggetti non trattati, che presentavano una frequenza cardiaca di 164 b/min, la percentuale di cellule endoteliale malfunzionanti fu circa l'1.7%, mentre

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

fu solo dello 0.6% nei soggetti trattati ed una frequenza cardiaca di 122 b/min[33].

Questi dati furono successivamente confermati da un altro studio, sempre condotto su primati sottoposti a stress psicologici, dove il numero delle cellule endoteliali danneggiate (IgG-positive) dell'aorta toracica discendente erano maggiori nei soggetti sottoposti a stress.

Anche in questo caso il pretrattamento con metoprololo preveniva lo sviluppo di queste lesioni[34].

La rottura di placca

Se in passato si credeva che la malattia aterosclerotica fosse un processo patologico progressivo, che portava lentamente alla chiusura del vaso e quindi all'evento acuto, anche fatale, è ormai ben chiaro come questa malattia progredisca a volte bruscamente, con improvvise occlusioni vasali, determinate nella maggioranza dei casi da fenomeni di rottura della placca aterosclerotica con una conseguente trombosi occlusiva del vaso.

Anche placche di dimensioni ridotte, che limitano solo marginalmente il flusso, possono quindi essere sede di occlusioni arteriose se la loro superficie endoteliale si danneggia.

È stato evidenziato come vi siano alcune caratteristiche strutturali che identificano le placche con un maggior rischio di rottura: un nucleo lipidico più grande, un cappuccio fibroso superficiale più sottile, la presenza di cellule infiammatorie attive nella placca, una ridotta concentrazione di cellule muscolari lisce e di collageno nello strato fibroso superficiale, un aumento dei vasa vasorum[35-38].

La composizione del nucleo lipidico è un ulteriore fattore importante. Se sono presenti in maggioranza esteri del colesterolo è di consistenza soffice, mentre se vi è colesterolo cristallino è più solido. Le placche che tendono a rompersi presentano più frequentemente un nucleo lipidico grande, spesso eccentrico e di consistenza soffice[38]. In questo tipo di placca le forze meccaniche sembrano concentrarsi sui suoi margini, proprio dove si verifica con maggior frequenza la rottura.

Allo stesso modo il cappuccio fibroso delle placche più propense alla rottura tende ad essere più sottile proprio nei margini della placca stessa e ad essere caratterizzato da poche cellule muscolari lisce, un basso contenuto di collagene e glicosaminoglicani e un maggior numero di cellule infiammatorie quali macrofagi, linfociti T e mastociti[36]. L'accentuata presenza di cellule infiammatorie è stata particolarmente valorizzata nel tempo quale elemento critico, centrale, nella fisiopatologia della rottura di placca. Uno dei meccanismi principali con cui favoriscono la rottura della placca è l'indebolimento del cappuccio fibroso, attraverso la secrezione di enzimi proteolitici quali le proteinasi e le metalloproteinasi.

In assenza di fenomeni degenerativi legati all'applicazione di forze meccaniche o all'instaurarsi di processi infiammatori, non si induce normalmente alcuna sintesi di matrice extracellulare. Nel caso contrario si verifica un'accelerazione dei processi degradativi e sintetici.

Se si riduce la sintesi del collagene da parte delle cellule muscolari lisce, che nelle placche andate in contro a rottura sono state evidenziate in numero ridotto, forse per fenomeni di apoptosi o necrosi[39], la resistenza del cappello fibroso si riduce, aumentando così il rischio di rottura della placca. Tra i fattori che stimolano la proliferazione di cellule muscolari lisce ricordiamo le piastrine e le citochine prodotte dai macrofagi[40].

Oltre a queste alterazioni strutturali biologiche, che predispongono alla rottura della placca, vanno considerate con uguale importanza le differenti forze meccaniche applicate alla placca stessa e che sono determinanti per la sua rottura[41-43].

Le stesse forze meccaniche che agiscono nelle fasi iniziali e nella progressione della placca sono coinvolte in modo determinante nella sua rottura; la compressione e lo stiramento esercitati dalla pressione arteriosa e lo *shear stress*. E anche in questo caso a tali forze si aggiunge il fattore frequenza cardiaca, che moltiplica lo stress generato dalle varie componenti meccaniche sulla placca. Dobbiamo, quindi, considerare la frequenza cardiaca come ulteriore fattore di "affaticamento" meccanico della placca, che si predispone alla rottura così come qualsiasi materiale sottoposto a ripetute sollecitazioni meccaniche.

È stato, infatti, dimostrato, anche clinicamente, come la ripetitività delle deformazioni indotte dallo stress ad ogni ciclo cardiaco rappresenti un importante fattore favorente la rottura della placca[44,45]. Così come è importante il valore assoluto dello stress applicato in un punto della placca, così lo è il numero delle volte che questo viene applicato. L'onda pulsatile che sollecita il vaso causa cambiamenti ciclici in dimensione e forma del lume, causando piegamenti e deformazioni della placca, specialmente in quelle con un nucleo ateromasico di cospicue dimensioni. In particolare, i piegamenti che si inducono avvengono soprattutto al confine tra la placca, rigida, e il confinante endotelio normale, indebolendo e predisponendo alla rottura proprio queste zone. Al contrario, nelle placche con minimo contenuto di lipidi, si è notato come la zona dove si concentra maggiormente lo stress sia esattamente sopra il centro della placca[46]. È possibile che quest'ultimo comportamento si spieghi con la mancanza di un effetto attenuante a cuscinetto esercitato normalmente dal contenuto lipidico della placca.

A rendere evidente quanto sia peraltro più complicato il modello meccanico di un vaso alterato dalla presenza di una placca, vi è il riscontro del fatto che non tutte le placche presentano rotture nei punti di maggiore stress[47]. Evidentemente vanno considerate con attenzione anche le caratteristiche di struttura della placca e quindi la potenziale presenza di punti di particolare fragilità. Queste osservazioni rendono conseguentemente ancor più complicato il tentativo di identificare in anticipo le placche più instabili.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

Come abbiamo già accennato in precedenza, la pressione arteriosa agisce causando uno stress da stiramento sulla parete del vaso proporzionale al raggio del suo lume. Ne consegue che placche molto grandi, subocculdenti, sono sottoposte ad uno stress inferiore rispetto a placche di minore dimensione[48].

Altre sollecitazioni meccaniche particolari possono intervenire favorendo la rottura della placca. Tra queste ricordiamo il vasospasmo, il collasso strutturale della placca o un'emorragia intraplacca da rottura dei vasa vasorum. Il vasospasmo agisce in realtà in due direzioni: da un lato riducendo il raggio del vaso fa ridurre lo stress circonferenziale, ma dall'altro incrementa la forza compressiva che si esercita sulla placca, sollecitando fino alla rottura il suo nucleo.

Lo *shear stress* rappresenta il terzo elemento principale di sollecitazione meccanica della placca. La frizione causata dallo scorrere del sangue sulla superficie della placca genera forze che sollecitano notevolmente la superficie endoteliale, a volte fino alla sua lacerazione.

Esistono infine stimoli situazionali che possono indurre una rottura di placca. Tra questi uno dei più importanti sembra essere lo sforzo fisico[49], che agisce verosimilmente attraverso un incremento dell'attività nervosa simpatica. L'attivazione di questa branca del sistema neurovegetativo induce vari fenomeni che possono influire non solo nella fisiopatologia della formazione della placca aterosclerotica, ma anche sulla sua rottura, principalmente mediante l'incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Anche il riscontro di una più elevata massa ventricolare sinistra in pazienti che vanno incontro a rotture di placca[45] potrebbe riflettere quale comune causa sottostante un incremento di attività simpatica, a conferma del quale vi è l'evidenza dell'effetto protettivo dei farmaci betabloccanti. Questo sembra però dovuto non solo all'incremento della performance miocardica, alla riduzione della pressione arteriosa e del consumo di ossigeno o alle proprietà antiaritmiche, ma anche ad un diretto effetto antiaterosclerotico[50,51], legato a complessi meccanismi dovuti ad un'azione protettiva sull'endotelio[52], all'incremento della produzione di prostacicline[50], all'inibizione dell'aggregazione piastrinica e alla ridotta affinità delle lipoproteine a bassa densità con i proteoglicani delle pareti vasali[54]. Tanto specifico e indipendente è questo effetto, che il trattamento con metoprololo può ridurre l'incremento delle placche aterosclerotiche carotidee in pazienti asintomatici, anche indipendentemente dall'uso di una terapia ipolipemizzante[55].

Riassunto

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato come un valore elevato di frequenza cardiaca sia un fattore di rischio indipendente di mortalità, sia totale sia cardiovascolare. La spiegazione di questi risultati è complessa e legata al ruolo della frequenza cardiaca in differenti processi fisiopatologici, più o meno integrati fra loro. Prima di tutto, la frequenza cardiaca elevata è di per sé un fattore negativo per la performance cardiaca; da un lato con l'accorciamento del ciclo cardiaco porta ad una riduzione del tempo di perfusione miocardica, dall'altro ha come conseguenza un più elevato consumo di ossigeno. Partecipa, inoltre, come fattore modulante sulle differenti forze meccaniche applicate sul vaso arterioso. Queste sono dovute prevalentemente a due componenti determinanti, la pressione arteriosa e la viscosità del sangue. La prima induce forze compressive e di stiramento sul vaso, mentre la seconda provoca uno stress meccanico di frizione sulla superficie endoteliale. Entrambe favoriscono non solo la formazione iniziale e la progressione delle placche aterosclerotiche, ma rivestono anche un ruolo fondamentale nella loro rottura e quindi nell'occlusione trombotica del vaso.

Parole chiave: Aterosclerosi; Frequenza cardiaca; Placca; Rottura di placca.

Bibliografia

1. Dyer AR, Perski V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1980; 112: 736-49.
2. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
3. Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991; 121: 172-7.
4. Shaper AG, Wannamethee G, MacFarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. Br Heart J 1993; 70: 49-55.
5. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967-74.
6. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant TO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. Hypertension 1993; 21: 618-23.
7. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB, Lusso FM, Taub DM. Social status, environment, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. Arteriosclerosis 1982; 2: 359-68.
8. Manuck SB, Kaplan JR, Clarkson TB. Behaviourally induced heart rate reactivity and atherosclerosis in cytomolgus monkeys. Psychosom Med 1983; 45: 95-108.
9. Kaplan J, Manuk S, Adams M. Propranolol inhibits coronary atherosclerosis in behaviourally predisposed monkeys fed with atherogenic diet. Circulation 1987; 76: 1364-72.
10. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (Suppl 2): S100-S102.
11. Beere P, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. Science 1984; 226: 180-2.
12. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. Arterioscler Thromb 1992; 12: 1245-53.
13. Perski A, Ollson G, Landau C, et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to glob-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

al severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. Am Heart J 1992; 123: 6091-9.
14. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. J Hypertens 1996; 14: 897-901.
15. Iiyama K, Hajra L, Iiyama L, et al. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. Circ Res 1999; 85: 199-207.
16. Schretzenmayr A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an der grossen Arterien bei der Muskelarbeit. Pflugers Arch 1933; 232: 743-8.
17. Nerem RM, Levesque MJ, Cornhill JF. Vascular endothelial morphology as an indicator of blood flow. J Biochem Eng 1981; 103: 172-8.
18. Langille BL, O'Donnel F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. Science 1986; 231: 405-7.
19. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. Hypertension 1986; 8: 37-47.
20. Smiesko V, Kozik J, Dolezel S. Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. Blood Vessels 1985; 22: 247-51.
21. Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. Circ Res 1993; 72: 1276-84.
22. Caro CG, Nerem RM. Transport of 14C cholesterol between serum and wall in the perfused dog common carotid artery. Circ Res 1973; 32: 187-194.
23. Caro CG, Fitzgerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. Nature 1969; 223: 1159-61.
24. DePaola N, Gimbrone MA Jr, Davies PF, Dewey CF Jr. Vascular endothelium responds to fluid shear stress gradient. Ateroscler Thromb 1992; 12: 1254-7.
25. Barbee KA, Mundel T, Lal R. Shear stress induced reorganization of the surface topography of living endothelial cells imaged by atomic forces microscopy. Circ Res 1994; 74: 163-71.
26. Resnick N, Gimbrone MA Jr. Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. FASEB J 1995; 9: 874-82.
27. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. Physiol Rev 1995; 75: 519-60.
28. Shyy HJ, Hsieh HJ, Usami S, Chien S. Fluid shear stress induces a biphasic response of human monocyte chemotactic protein 1 gene expression in vascular endothelium. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 4678-82.
29. Halnon NJ, Collins T, Gimbrone MA, Resnick N. Regulation of PDGF-A gene by shear stress. (abstr) Circulation 1994; 90: 469A.
30. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Gimbrone MA. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. J Clin Invest 1994; 94: 885-91.
31. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 10417-22.
32. Kaway Y, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Hemodynamic forces modulate the effects of cytokine on fibrinolytic activity of endothelial cells. Blood 1996; 87: 2314-21.
33. Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, et al. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. Circ Res 1991; 68: 1270-9.
34. Skantze HB, Kaplan J, Pettersson K, et al. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation. Atherosclerosis 1998; 136: 153-61.
35. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J 1993; 69: 377-81.
36. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 1084-8.
37. Yamagishi M, Teraschima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary claque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 106-11.
38. Rao DS, Goldinb JG, Fishbein MC. Determinants of plaque instability in atherosclerotic vascular disease. Cardiovasc Pathol 2005; 14: 285-93.
39. Mallat Z, Ohan J, Leseche G, Tedgui A. Colocalization of CPP-32 with apoptotic cells in human atherosclerotic plaques. Circulation 1997; 96: 424-8.
40. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby p. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb 1991; 11: 1223-30.
41. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. N Engl J Med 1997; 336: 1276-82.
42. Glagov S, Bassiouny HS, Sakaguci Y, Goudet CA, Vito RP. Mechanical determinants of plaque modelling and disruption. Atherosclerosis (Suppl) 1997; 131: S13-S14.
43. Arroyo LH, Lee RT. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. Cardiovasc Res 1999; 41: 369-75.
44. McCord BN, Ku DN. Mechanical rupture of the atherosclerotic plaque fibrous cap. Trans ASME Bioeng Conf 1993; 24: 324-6.
45. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricle muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation 2001; 104: 1477-82.
46. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989; 2: 941-4.
47. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential mechanical stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. Circulation 1993; 87: 1179-87.
48. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. Circ Res 1992; 71: 850-8.
49. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. JAMA 1999; 281: 921-6.
50. Ablad B, Bjorkman JA, Gustafsson D, Hanssson G, Ostlund-Lindqvist AM, Pettersson K. The role of sympathetic activity in atherogenesis: effects of ß-blockade. Am Heart J 1988; 116: 322-7.
51. Ostlund-Lindqvist AM, Lindqvust P, Brautigam J, Olsson G, Bondjers G, Nordborg C. Effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits. Arteriosclerosis 1988; 8: 40-5.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.159.195 Mon, 29 Apr 2024, 10:57:26

52. Pettersson K, Bejne B, Björk H, Stawn WB, Bondjers G. Experimental sympathetic activation causes endothelial injury in the rabbit thoracic aorta via ß1-adrenoreceptor activation. Circ Res 1990; 67: 1027-34.
53. Pettersson K, Björk H. Inhibition of platelet accumulation by β1-adrenoceptor blockade in the thoracic aorta of rabbits subjected to experimental sympathetic activation. Cardiovasc Drugs Ther 1992; 6: 505-11.
54. Linden T, Camejo G, Wiklund O, Warnold I, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of short term β-blockade on serum lipid levels and on the interaction of LDL with human arterial proteoglycans. J Clin Pharmacol 1990; 30 (Suppl 2): S124-S131.
55. Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B, Hulthe J. Anti-aterosclerotic effects of β-blockers. Am J Cardiol 2003; 91: 25H-29H.