- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:36:37

Cardiopatia ischemica: fattori di rischio e loro ruolo biologico

Mario Mancini, Paolo Rubba

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:
Atherosclerosis; Coronary heart disease; Stroke; Cerebrovascular ischemia; Risk factors; Ultrasound; Prevention.

Atherosclerosis is a slowly progressive process, involving the intima and media of large and medium sized arteries and leading to the formation of focal lesions (plaques), containing lipid and fibrous tissue. A classification of atherosclerotic lesions includes: isolated foam cells, fatty streaks, preatheroma, atheroma, and fibroatheroma.

Fibroatheroma is an unstable lesion, which might be complicated by intraplaque hemorrhage, rupture and overimposed thrombosis, leading to ischemia. This is the main mechanism responsible for myocardial infarction, stroke, and intermittent claudication.

A widely accepted hypothesis for the pathogenesis of atherosclerosis is the response to the injury hypothesis. Endothelial damage or dysfunction is associated with increased arterial wall permeability to plasma constituents and with adhesion of platelets and monocytes, releasing growth factors and chemoattractant molecules.

Several factors, in particular hyperlipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, produce endothelial damage, which is followed by other cellular reactions involved in the atherosclerotic process. Since long time it has been reported that atherosclerosis has some features of the inflammatory processes. The inflammatory response in the arterial system is to some extent different from that occurring in other tissues and organs, such as the liver, kidney, lung or joints.

The measurement of metabolic markers of coronary risk (cholesterolemia, homocysteinemia, glycosilated hemoglobin) is useful to estimate the global coronary risk in the individual patient. The demonstration of atherosclerotic plaques by noninvasive ultrasounds provides a sensitive marker of early arterial disease, allowing an objective evaluation of the response of the arterial system to different treatments.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 17-22)

Per la corrispondenza:

Prof. Mario Mancini

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi "Federico II" Via S. Pansini, 5 80131 Napoli

L'aterosclerosi

L'aterosclerosi è un processo patologico, lentamente progressivo, che interessa l'intima e la media delle arterie di grosso e medio calibro, con formazione di lesioni focali (placche) contenenti tessuto fibroso e materiale lipidico[1]. Questi ispessimenti della parete[2] o placche non producono particolare ostruzione al flusso ematico. Tuttavia quando si sovrappongono fenomeni trombotici la circolazione arteriosa risulta gravemente compromessa con conseguente ischemia del distretto irrorato dall'arteria interessata.

Non necessariamente le placche evolvono verso la complicazione e quindi la stenosi o la trombosi. È possibile infatti, riducendo i livelli di lipoproteine aterogene, arrestare, stabilizzare ed in alcuni casi far regredire le lesioni arteriose. Perché la stabilizzazione o la regressione possano aver luogo è necessario che la riduzione dei lipidi e delle lipoproteine del sangue sia sostanziale e protratta nel tempo. È diventato perciò importante, ai fini di un intervento terapeutico tempestivo ed efficace, individuare precocemente e valutare quantitativamente le lesioni arteriose, meglio se utilizzando metodi diagnostici non invasivi che consentono un più facile (e tollerabile) controllo periodico.

Studi epidemiologici[3-6] che utilizzavano l'ultrasonografia carotidea ad alta risoluzione hanno fornito informazioni sull'estensione e gravità delle fasi iniziali dell'aterosclerosi nell'uomo e delle sue relazioni con fattori di rischio tradizionali e nuovi potenziali fattori. L'ispessimento medio-intimale carotideo ha un elevato potere predittivo nei confronti dell'aterosclerosi in generale, inclusa la cardiopatia ischemica[4-6]. L'ultrasonografia non invasiva permette inoltre di valutare in maniera prospettiva la storia naturale delle lesioni aterosclerotiche[7] o la loro stabilizzazione in pazienti sottoposti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:36:37

ad interventi terapeutici diversi[8-10]. Nel complesso la misurazione quantitativa dell'ispessimento medio-intimale costituisce un indicatore diagnostico strettamente collegato alla malattia aterosclerotica rispetto ai precursori metabolici (la colesterolemia) o emodinamici (l'ipertensione arteriosa).

Se anche gli studi di regressione delle lesioni arteriosclerotiche nell'uomo hanno confermato l'importanza cardinale della riduzione dei livelli circolanti di lipoproteine a bassa densità (LDL), crescente attenzione è rivolta anche alla composizione di queste lipoproteine (risultano infatti particolarmente aterogene le LDL piccole e dense) ed alle due altre classi lipoproteiche e cioè le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e le lipoproteine ad alta densità (HDL). Il destino metabolico di questi due diversi tipi di particelle è strettamente collegato, per cui in diverse situazioni patologiche si ha una modificazione sfavorevole di entrambe (ad esempio nel diabete mellito o nell'insufficienza renale si osserva spesso aumento delle VLDL e riduzione delle HDL). D'altro canto si è visto che farmaci (quali i fibrati) che modificano in direzione favorevole sia le VLDL che le HDL, sono in grado di migliorare, nell'uso a lungo termine, la prognosi cardiovascolare dei pazienti iperlipidemici. Le VLDL, valutate nella pratica clinica attraverso la determinazione della trigliceridemia, e le HDL sono indicatori preziosi di sottili disturbi nel metabolismo lipoproteico. Permettono così di individuare alterazioni metaboliche legate ad abitudini di vita nocive (alcolismo, fumo di sigaretta, sedentarietà) o a trattamenti farmacologici diversi (diuretici tiazidici, betabloccanti, estro-progestinici, retinoidi, ecc.) oppure a malattie sistemiche (ad esempio l'ipotiroidismo, il diabete mellito, le nefropatie croniche).

Le lesioni arteriose

Fin dalla nascita lo spessore dell'intima non è costante nell'ambito di uno stesso segmento arterioso: vi sono infatti aree di ispessimento eccentrico ed aree di ispessimento diffuso[2]. L'ispessimento eccentrico si ritrova esclusivamente in corrispondenza delle biforcazioni per continuarsi senza soluzione alcuna nell'ispessimento diffuso che è l'aspetto normale di alcuni segmenti dell'albero arterioso, quali i principali rami delle coronarie. L'ispessimento intimale non rappresenta dunque di per sé una lesione. Tuttavia le lesioni parietali tendono a svilupparsi più facilmente nei segmenti arteriosi con intima più spessa.

Un'autorevole classificazione delle lesioni arteriose è quella proposta da Stary et al.[2] che identifica: a) cellule schiumose isolate; b) strie lipidiche; c) preateromi; d) ateromi; e) fibroateromi.

Le cellule schiumose isolate costituiscono una modalità di accumulo lipidico arterioso in minima quantità ed a localizzazione esclusivamente intracellulare: non sono visibili macroscopicamente anche se si colora l'arteria con coloranti lipofili tipo il Sudan IV.

Le strie lipidiche sono lesioni rappresentate da strati di cellule con inclusioni lipidiche; minima è la quantità di lipidi a localizzazione extracellulare. Le cellule contenenti lipidi sono soprattutto i macrofagi e, in numero minore, le cellule muscolari lisce. Vi sono anche accumuli lipidici extracellulari derivati dalla necrosi di cellule ripiene di materiale lipidico.

Il preateroma è la lesione di transizione tra la stria lipidica e l'ateroma propriamente detto. La caratteristica di questa lesione è il cospicuo accumulo lipidico extracellulare. Questo avviene in forma di particelle che distruggono la coesione strutturale delle cellule muscolari lisce. In questa fase, malgrado il cospicuo ispessimento della parete, non si ha riduzione del lume arterioso.

L'ateroma è la lesione più tipica, caratterizzata dalla fusione delle particelle lipidiche extracellulari in un grosso nucleo. Il nucleo lipidico dell'ateroma contiene rare cellule muscolari lisce disperse e sparpagliate; i macrofagi, di cui già diversi andati incontro a necrosi, non sono presenti in questo nucleo, ma piuttosto lo circondano all'esterno.

La caratteristica della lesione più avanzata, il fibroateroma, è la presenza di un cappuccio fibroso che riveste la lesione sul suo versante luminale. Il cappuccio fibroso è costituito da cellule muscolari lisce all'interno di una densa matrice contenente collagene e capillari. Emorragie microscopiche sono talora presenti in corrispondenza delle aree neovascolarizzate.

Il fibroateroma cresce di dimensioni lentamente nel tempo, è una lesione instabile che può complicarsi con emorragia intraplacca, rottura, trombosi sovrapposta.

È in questo stadio che le lesioni arteriosclerotiche diventano sintomatiche in quanto si realizza un'ostruzione del flusso ematico con produzione di ischemia. Il complicarsi delle lesioni arteriose[11] costituisce il principale meccanismo responsabile dell'infarto miocardico e cerebrale, delle arteriopatie obliteranti degli arti e dell'ischemia mesenterica.

Mentre i macrofagi isolati o le strie lipidiche sono dimostrabili fin dai primi anni di vita, l'ateroma fa la sua comparsa nell'epoca della pubertà. Il fibroateroma è identificabile a partire della terza decade di vita.

Microrganismi infettivi (herpes virus, *Chlamydia pneumoniae*) sono stati dimostrati a livello delle lesioni arteriose ed i titoli anticorpali verso questi agenti sono stati proposti come indicatori prognostici nei pazienti infartuati[1]. Tuttavia non vi è alcuna prova che questi microrganismi contribuiscano alla patogenesi delle lesioni aterosclerotiche. Herpes virus e *Chlamydia pneumoniae* si ritrovano in molti organi e tessuti, non solo nelle arterie; inoltre, quando iniettati nell'animale da esperimento non producono lesioni aterosclerotiche. Il ruolo patogeno di microrganismi infettivi nell'aterosclerosi non convince ed è a tutt'oggi ancora da dimostrare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:36:37

Fattori di rischio e patogenesi dell'aterosclerosi

La più accreditata ipotesi patogenetica dell'aterosclerosi è quella detta della risposta alla lesione endoteliale[1]. La sofferenza endoteliale si traduce in un aumento della permeabilità nei confronti dei costituenti plasmatici ed in un'adesione di piastrine e monociti all'endotelio leso. Fattori di crescita liberati dalle piastrine e dai monociti inducono la migrazione e la proliferazione di cellule muscolari lisce all'interno dell'intima.

Diversi fattori quali l'iperlipidemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il diabete mellito producono il primitivo danno endoteliale che mette in moto poi tutte le reazioni cellulari coinvolte nell'aterogenesi. Da molti anni è stato segnalato che l'aterosclerosi ha le caratteristiche dei processi infiammatori cronici. In generale la risposta di un particolare tessuto agli stimoli infiammatori dipende dalle cellule coinvolte, dalla circolazione locale del sangue e della linfa nonché dallo specifico agente lesivo. Per questo la risposta infiammatoria nella parete arteriosa è per molti versi unica e differente da quella che si dimostra in altri organi o tessuti, quali fegato, rene, polmoni, articolazioni.

I granulociti sono molto rari nell'aterosclerosi, mentre un ruolo importante è svolto dai macrofagi derivati dai monociti circolanti e dai linfociti T. I macrofagi attivati presentano antigeni riconosciuti dai linfociti T, che rispondono a loro volta con la produzione di citochine che amplificano il processo infiammatorio.

La risposta al danno endoteliale ripetuto ripara o demarca l'area lesa per mezzo di una risposta fibroproliferativa. È dimostrato che le placche con cappuccio fibroso denso e continuo sono stabili e solo raramente si complicano con la trombosi. Sulla base di studi autoptici si è documentato che nella grande maggioranza degli infarti mortali, l'evento cardiovascolare acuto è conseguenza di un assottigliamento, erosione o rottura del cappuccio fibroso di una placca arteriosclerotica in un ramo del circolo coronarico[11]. Accumuli di macrofagi e di materiale lipidico, a localizzazione intra ed extracellulare, sono dimostrati a livello dei siti di erosione e rottura. Lo stress emodinamico legato all'escursione sisto-diastolica della pressione arteriosa precipita la complicanza trombotica a livello dei più vari siti vulnerabili.

Quando il processo infiammatorio è molto attivo ed esteso, si produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di marcatori dell'infiammazione, quali il fibrinogeno e la proteina C reattiva.

L'aterosclerosi è una malattia multifattoriale[12] ed il vario combinarsi dei diversi fattori di rischio condiziona l'estensione e la gravità del processo arteriosclerotico, nonché le localizzazioni preferenziali. L'ipercolesterolemia per esempio ha un ruolo patogenetico di primo piano nelle coronaropatie, così come lo ha l'ipertensione nell'aterosclerosi cerebrale e fumo e diabete nelle arteriopatie obliteranti degli arti.

Ipercolesterolemia

I livelli di colesterolo plasmatico sono strettamente correlati alle più gravi manifestazioni dell'aterosclerosi coronarica, infarto miocardico, angina pectoris, morte improvvisa[12].

Nelle ipercolesterolemie familiari ereditarie, l'aumento delle LDL plasmatiche determina accumulo lipidico nelle pareti delle arterie di medio e grosso calibro. Si realizza così un'aterosclerosi diffusa e prematura, la cui principale manifestazione clinica è la cardiopatia ischemica. L'arteriopatia coronarica è pertanto la più precoce delle localizzazioni dell'aterosclerosi nel paziente ipercolesterolemico.

I dati epidemiologici, costituiti da un gran numero di studi caso-controllo, da diversi studi prospettivi che hanno coinvolto nel loro complesso diverse migliaia di individui, nonché da alcuni importanti confronti internazionali tra paesi con diversa mortalità cardiovascolare dimostrano che tra i 200 ed i 300 mg/dl, cioè in un ambito di concentrazioni che molti laboratori di chimica clinica ancora considerano pressoché normali, il rischio di infarto del miocardio aumenta progressivamente con l'aumentare della colesterolemia. Per l'ipercolesterolemia si può parlare non solo di indicatore di rischio ma di vero e proprio fattore etiologico. Infatti alle evidenze sopra riportate si aggiunge da alcuni anni la dimostrazione che la riduzione persistente della colesterolemia diminuisce significativamente l'incidenza di infarto del miocardio e la mortalità per cardiopatia ischemica[13]. Gli studi controllati, angiografici ed ultrasonografici pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato infine la possibilità di produrre, con il trattamento ipocolesterolemizzante una stabilizzazione o in alcuni casi una regressione delle lesioni arteriosclerotiche coronariche e carotidee.

Evidenze sperimentali dimostrano l'elevato potenziale aterogeno delle LDL, dopo che abbiano subito modificazioni ossidative[14]. La vitamina E che è trasportata nel sangue all'interno delle LDL, svolgerebbe un ruolo centrale nel prevenire le modificazioni ossidative, inibendo così la formazione delle lesioni arteriosclerotiche. Il sequestro delle particelle lipoproteiche dentro l'intima può separare le lipoproteine da alcuni antiossidanti plasmatici e può favorire la loro ossidazione.

Le lipoproteine modificate danno inizio ad una reazione infiammatoria, che comporta la produzione di vari segnali molecolari, coinvolti nelle tappe successive di formazione e sviluppo della lesione.

Nella formazione delle strie lipidiche hanno un ruolo significativo molecole di adesione e recettori per i leucociti, espressi sulla superficie delle cellule endoteliali.

I lipidi di origine plasmatica si depositano a livello di altre cellule fagocitarie, i macrofagi, derivati dai monociti circolanti. I macrofagi rimuovono le lipoproteine presenti in circolo da più tempo e modificate per interazioni di tipo ossidativo con le cellule della parete arteriosa e le piastrine. Questo processo è ancora più im-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:36:37

portante da un punto di vista quantitativo nei pazienti con ipercolesterolemia (aumento delle LDL) o dislipidemia (aumento di particelle *remnant*, derivate dal catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL). I macrofagi accumulano nel citoplasma materiale lipidico in grande quantità e si trasformano in cellule schiumose. Queste cellule particolari possono poi andare incontro a necrosi, liberando il materiale lipidico fagocitato nella matrice extracellulare.

Ipertrigliceridemia

Diversi studi caso-controllo nonché alcune ricerche epidemiologiche prospettive hanno suggerito un'associazione tra ipertrigliceridemia da un lato e cardiopatia ischemica e aterosclerosi obliterante degli arti dall'altro[12]. Il problema che in una certa misura rimane ancora aperto è se l'ipertrigliceridemia costituisca o meno un fattore di rischio indipendente dall'ipercolesterolemia. L'analisi statistica multivariata, che tiene conto contemporaneamente del possibile ruolo dei diversi fattori di rischio cardiovascolare, ha dato risultati non conclusivi. Sembra sulla base di alcuni studi che l'ipercolesterolemia sia soprattutto collegata all'angina pectoris, l'ipertrigliceridemia soprattutto con l'infarto. Una meno efficiente attività fibrinolitica negli individui ipertrigliceridemici ed una predisposizione alla trombosi arteriosa legata a particolari polimorfismi genetici spiegherebbero l'elevata frequenza di gravi quadri di ischemia miocardica acuta. Un importante elemento a favore dell'importanza dell'ipertrigliceridemia come fattore di rischio cardiovascolare è costituito dalla significativa riduzione di accidenti cardiovascolari in individui trattati per 5 anni con un potente farmaco ipotrigliceridemizzante (ma anche ipocolesterolemizzante) e cioè il gemfibrozil, che appartiene all'ampia categoria dei fibrati. Anche in questo caso è rimasto irrisolto il quesito se l'effetto terapeutico utile sia dovuto alla riduzione dei trigliceridi, del colesterolo o piuttosto sia da ricollegarsi al significativo aumento di colesterolo delle HDL che si verifica con i fibrati.

Lipoproteine ad alta densità

Gli studi caso-controllo hanno per primo suggerito una possibile associazione tra basse concentrazioni di colesterolo HDL e manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi, che includevano l'infarto del miocardio, ictus cerebrale e claudicatio intermittens. In più di una circostanza è stato dimostrato che gli individui longevi hanno in media più alte concentrazioni di colesterolo HDL.

Diversi studi prospettivi e di intervento clinico controllato hanno fornito ulteriore sostegno a questa che ormai è senz'altro più di un'ipotesi[12]. Tuttavia non è ancora chiaro il meccanismo che collega gli alti valori di colesterolo HDL con la protezione cardiovascolare. La relazione inversa tra concentrazioni di HDL e manifestazioni cardiovascolari potrebbe essere dovuta ad un'attività antiossidante delle HDL[15]. È documentato che un enzima dotato di attività antiossidante, la paraoxonasi[16], è presente in circolo associato alle particelle di HDL. Un'altra possibilità molto accreditata è che elevate concentrazioni di HDL favoriscano il trasporto inverso del colesterolo dalla parete arteriosa al fegato per l'eliminazione attraverso la bile[15].

Ipertensione arteriosa

Le concentrazioni di angiotensina II, il principale prodotto del sistema renina-angiotensina, sono spesso aumentate nei pazienti con ipertensione arteriosa. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore, che contribuisce all'aterogenesi stimolando la proliferazione di cellule muscolari lisce[1]. L'angiotensina II si lega a recettori specifici sulle cellule muscolari lisce, portando all'attivazione della fosfolipasi C, che a sua volta produce aumento del calcio intracellulare, ad incremento della sintesi proteica e ad ipertrofia delle cellule muscolari lisce.

Le cellule muscolari lisce producono in gran quantità proteoglicano, collagene, e fibre elastiche contribuendo in maniera determinante alle fasi iniziali del processo aterogenetico. Tuttavia, non tendono ad accumulare lipidi intracellulari, ma piuttosto contribuiscono alla formazione della componente fibrosa della placca.

L'angiotensina II incrementa anche l'attività della lipossigenasi delle cellule muscolari lisce, promuovendo l'ossidazione delle LDL ed i processi infiammatori in generale. L'ipertensione arteriosa esercita un'azione proinfiammatoria, aumentando la produzione di idroperossido e radicali liberi nel plasma[1]. Queste sostanze inibiscono la produzione di ossido nitrico, aumentano l'adesione dei leucociti, ed incrementano le resistenze periferiche.

L'ipertensione contribuisce dunque all'aterogenesi sia producendo stress emodinamico sulla parete arteriosa che promuovendo i processi ossidativi.

Omocisteina

Livelli plasmatici elevati di un aminoacido solforato, l'omocisteina, costituiscono un fattore di rischio cardiovascolare accertato. Alcuni difetti metabolici ereditari[17] sono responsabili di iperomocisteinemia di grado elevato, associata a manifestazioni cliniche precoci, in età evolutiva, che includono l'ictus, la cardiopatia ischemica, l'arteriopatia obliterante degli arti.

Più frequentemente l'iperomocisteinemia, in genere di grado moderato è dovuta a carenze nutrizionali[18-20] di vitamine (acido folico, vitamina B6, vitamina B12), che normalmente agiscono come cofattori nel metabolismo degli aminoacidi solforati. Non solo le gravi forme congenite di iperomocisteinemia, ma anche quelle

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:36:37

moderate dovute a carenza vitaminica sono associate ad un rischio aumentato di malattie cardiovascolari. È documentata un'interazione dannosa tra un difetto metabolico congenito dell'enzima metilene-tetraidrofolato-reduttasi e le carenze vitaminiche ai fini della produzione di iperomocisteinemia.

L'iperomocisteinemia favorirebbe le manifestazioni anatomo-cliniche cardiovascolari attraverso un danno diretto sull'endotelio, un'interferenza nella produzione di matrice extracellulare o attraverso un effetto protrombotico[21]. È attualmente in corso di studio la possibilità di inibire l'aterogenesi attraverso l'assunzione di supplementi vitaminici che riducano le concentrazioni circolanti di omocisteina.

Diabete mellito

È ampiamente documentato il ruolo del diabete mellito come fattore di rischio indipendente della cardiopatia ischemica[12]. Il danno arterioso è dovuto in parte all'iperlipidemia e all'ipertensione arteriosa che spesso si associano al diabete mellito. Tuttavia esiste anche la prova di un meccanismo lesivo associato all'iperglicemia persistente, con aumentata produzione di prodotti di glicosilazione e di ossidazione. Questi a loro volta sarebbero responsabili di danno endoteliale progressivo.

Fumo di tabacco

È ampiamente dimostrato il ruolo lesivo del fumo di tabacco sulle arterie[12]. Non è tuttavia del tutto chiarito quale delle numerose sostanze tossiche inalate dai fumatori sia quella più specificamente lesiva. In generale il fumo[22] promuove i processi ossidativi nell'organismo e produce stress emodinamico (aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca). È documentato un effetto di potenziamento del danno vascolare associato a ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito ed iperomocisteinemia[12,19].

Conclusioni

In termini di salute pubblica, per l'incremento numerico della popolazione anziana, risulta opportuno identificare gli individui con livelli elevati di fattori di rischio, per interventi terapeutici opportuni e ben mirati.

La valutazione degli indicatori metabolici di rischio (colesterolemia, omocisteinemia, emoglobina glicosilata) rientra nell'articolata valutazione del rischio coronarico globale del singolo paziente[12]. La documentazione di placche carotidee con gli ultrasuoni indica una suscettibilità individuale a sviluppare lesioni aterosclerotiche e, con buona accuratezza, permette di valutare la risposta globale del sistema arterioso nei confronti delle diverse terapie[6].

Esiste perciò già da oggi la possibilità di fare un salto di qualità nella valutazione clinica della malattia aterosclerotica, integrando l'individuazione dei fattori di rischio con la diagnosi precoce ed il controllo nel tempo di lesioni documentate con metodi diagnostici non invasivi.

Riassunto

L'aterosclerosi è un processo patologico, lentamente progressivo, che interessa l'intima e la media delle arterie di grosso e medio calibro, con formazione di lesioni focali (placche) contenenti tessuto fibroso e materiale lipidico. Le lesioni arteriose sono classificate in: cellule schiumose isolate; strie lipidiche; preateromi; ateromi e fibroateromi.

Il fibroateroma cresce di dimensioni lentamente nel tempo, è una lesione instabile che può complicarsi con emorragia intraplacca, rottura, trombosi sovrapposta. È in questo stadio che le lesioni arteriosclerotiche diventano sintomatiche, in quanto si realizza un'ostruzione del flusso ematico con produzione di ischemia. Il complicarsi delle lesioni arteriose costituisce il principale meccanismo responsabile dell'infarto miocardico e cerebrale, delle arteriopatie obliteranti degli arti e dell'ischemia mesenterica.

La più accreditata ipotesi patogenetica dell'aterosclerosi è quella detta della risposta alla lesione endoteliale. La sofferenza endoteliale si traduce in un aumento della permeabilità nei confronti dei costituenti plasmatici ed in un'adesione di piastrine e monociti all'endotelio leso. Fattori di crescita liberati dalle piastrine e dai monociti, inducono la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce all'interno dell'intima.

Diversi fattori quali l'iperlipidemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il diabete mellito producono il primitivo danno endoteliale che mette in moto poi tutte le reazioni cellulari coinvolte nell'aterogenesi. Da molti anni è stato segnalato che l'aterosclerosi ha le caratteristiche dei processi infiammatori cronici. La risposta infiammatoria nelle arterie è per molti versi unica e differente da quella che si dimostra in altri organi o tessuti, quali fegato, rene, polmoni, articolazioni.

La valutazione degli indicatori metabolici di rischio (colesterolemia, omocisteinemia, emoglobina glicosilata) rientra nell'articolata valutazione del rischio coronarico globale del singolo paziente. La documentazione di placche carotidee con gli ultrasuoni indica una suscettibilità individuale a sviluppare lesioni aterosclerotiche e, con buona accuratezza, permette di valutare la risposta globale del sistema arterioso nei confronti delle diverse terapie.

Parole chiave: Aterosclerosi; Cardiopatia ischemica; Ictus; Ischemia cerebrale; Fattori di rischio; Ultrasuoni; Prevenzione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:36:37

Bibliografia

1. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
2. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerotic-prone regions. Arterioscler Thromb 1992; 12: 120-34.
3. Bots MML, Breslau PJ, Briet E, et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. Hypertension 1992; 19: 717-20.
4. Chambless LE, Heiss G, Folsom A, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997; 146: 483-94.
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolo TA, Burke GL, Wolfson SK, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med 1999; 340: 14-22.
6. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L, et al. The role of carotid intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 1998; 128: 262-9.
7. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA 1998; 279: 119-24.
8. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population. The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. Am J Med 1996; 101: 627-34.
9. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. Circulation 1998; 97: 1784-90.
10. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1561-7.
11. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. Circulation 1996; 94: 2013-20.
12. Assmann G, Carmena R, Cullen P, et al. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1998; 8: 205-71.
13. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. N Engl J Med 1995; 332: 512-21.
14. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 408-16.
15. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. Atherosclerosis 1999; 144: 285-301.
16. Mackness MI, Mackness B, Durrington P, et al. Paraoxonase and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 319-24.
17. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. J Inherit Metab Dis 1997; 20: 270-85.
18. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intake. JAMA 1995; 274: 1049-57.
19. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA 1997; 277: 1775-81.
20. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al, for the European COMAC Group. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factor for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery diseases. Circulation 1998; 97: 437-43.
21. Bellamy MR, McDowell IF. Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. J Inherit Metab Dis 1997; 20: 307-15.
22. Avogaro P, Rubba P, Mancini M. Smoking and cardiovascular events: biological links. Cardiovascular Risk Factors 1993; 6: 373-8.