

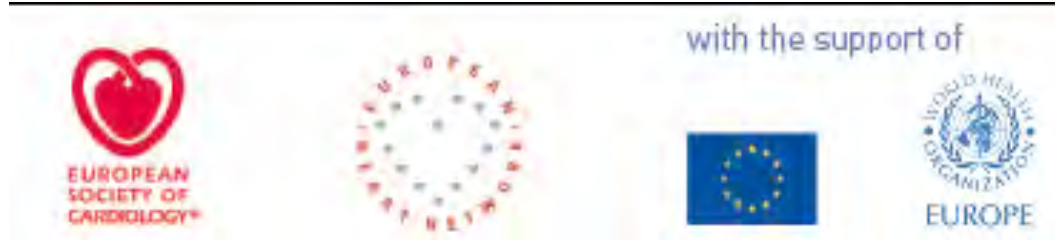


Capitolo 1

La cardiopatia ischemica e i fattori di rischio

Prof. Mauro Borzi

Carta Europea per la Salute del Cuore



- Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nella popolazione maschile e femminile in Europa.
- Si stima che la mortalità per malattie cardiovascolari sia circa la metà della mortalità totale in Europa e che causi 4,35 milioni di decessi ogni anno nei 52 stati membri che compongono la Regione Europea secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e più di 1,9 milioni di decessi ogni anno nell'Unione Europea.
- Le malattie cardiovascolari sono anche la causa principale di disabilità e di ridotta qualità di vita.

Cresce ancora la vita media in Italia

- **Istat** (stime sulla dinamica della popolazione al 2010)
speranza di vita:
 - ✓ 79,1 anni per gli uomini (+0,3)
 - ✓ 84,3 anni per le donne (+0,2)
- All'età di **65 anni** la speranza di vita residua è nel 2010 di:
 - ✓ 18,3 anni per gli uomini (+0,2 sul 2009)
 - ✓ 21,9 anni per le donne (+0,2)

Una popolazione quindi sempre più longeva, ma purtroppo anche sempre più vecchia

- Negli ultimi dieci anni la percentuale di individui di 65 anni e oltre è aumentata al 20,3% nel 2011, con un incremento di ben 1,8 milioni di individui per questa classe di età
- Nello stesso periodo, invece, il numero di ragazzi fino a 14 anni di età è aumentato di circa 348 mila unità, portando la relativa quota al 14% del totale (era il 14,3% nel 2001)

Particolarmente veloce la crescita della popolazione di 85 anni e oltre

- Nel 2001, i cosiddetti “grandi vecchi” erano 1 milione 234 mila, pari al 2,2% del totale. Oggi, sono 1 milione 675 mila, pari al 2,8% del totale.
- La stima delle persone ultracentenarie si è addirittura triplicata dal 2001 al 2011, passando da circa 5 mila 400 individui a oltre 16 mila.
- L'età media della popolazione continua a crescere: da 41,7 anni nel 2001 a 43,5 nel 2011

Classificazione delle età

- **Età di mezzo** (45-60 anni: primi segni di invecchiamento)
- **Senescenza naturale** (60/70 anni: insorgenza di malattie)
- **Senilità conclamata** (70/90 anni: aumento dei problemi assistenziali)
- **Longevità** (90 anni: grandi vecchi)

Questo schema non deve essere considerato rigidamente perché spesso l'età anagrafica non coincide con quella biologica

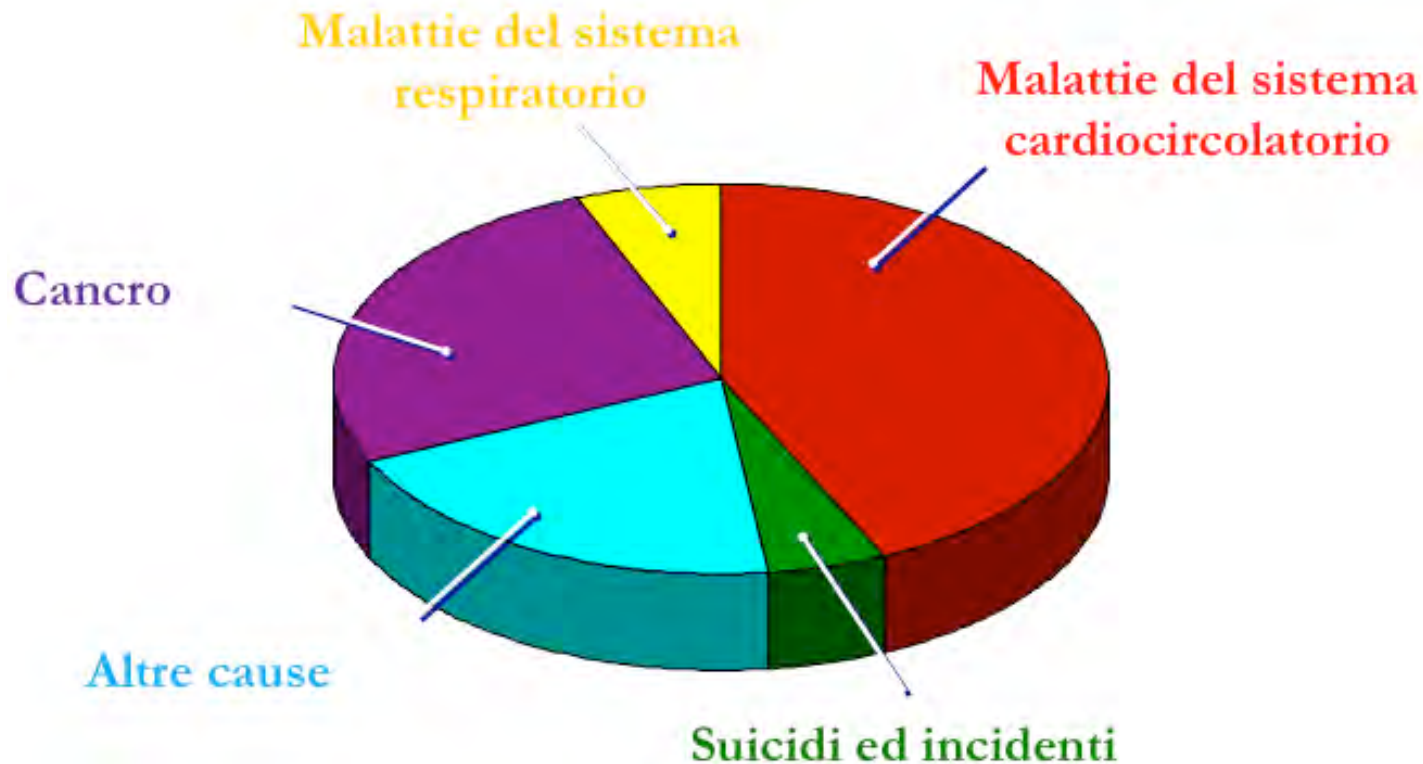
Mortalità e morbilità

- Ogni anno le malattie cardiovascolari uccidono più di 4,3 milioni di persone in Europa e sono causa del 48% di tutti i decessi (54% per le donne, 43% per gli uomini).
- Le principali forme di malattie cardiovascolari sono le malattie cardiache coronariche e l'ictus.
- Nei Paesi membri dell'Unione Europea i morti per malattie cardiovascolari sono ogni anno 2 milioni e rappresentano il 42% del totale dei decessi.

Malattie del sistema circolatorio

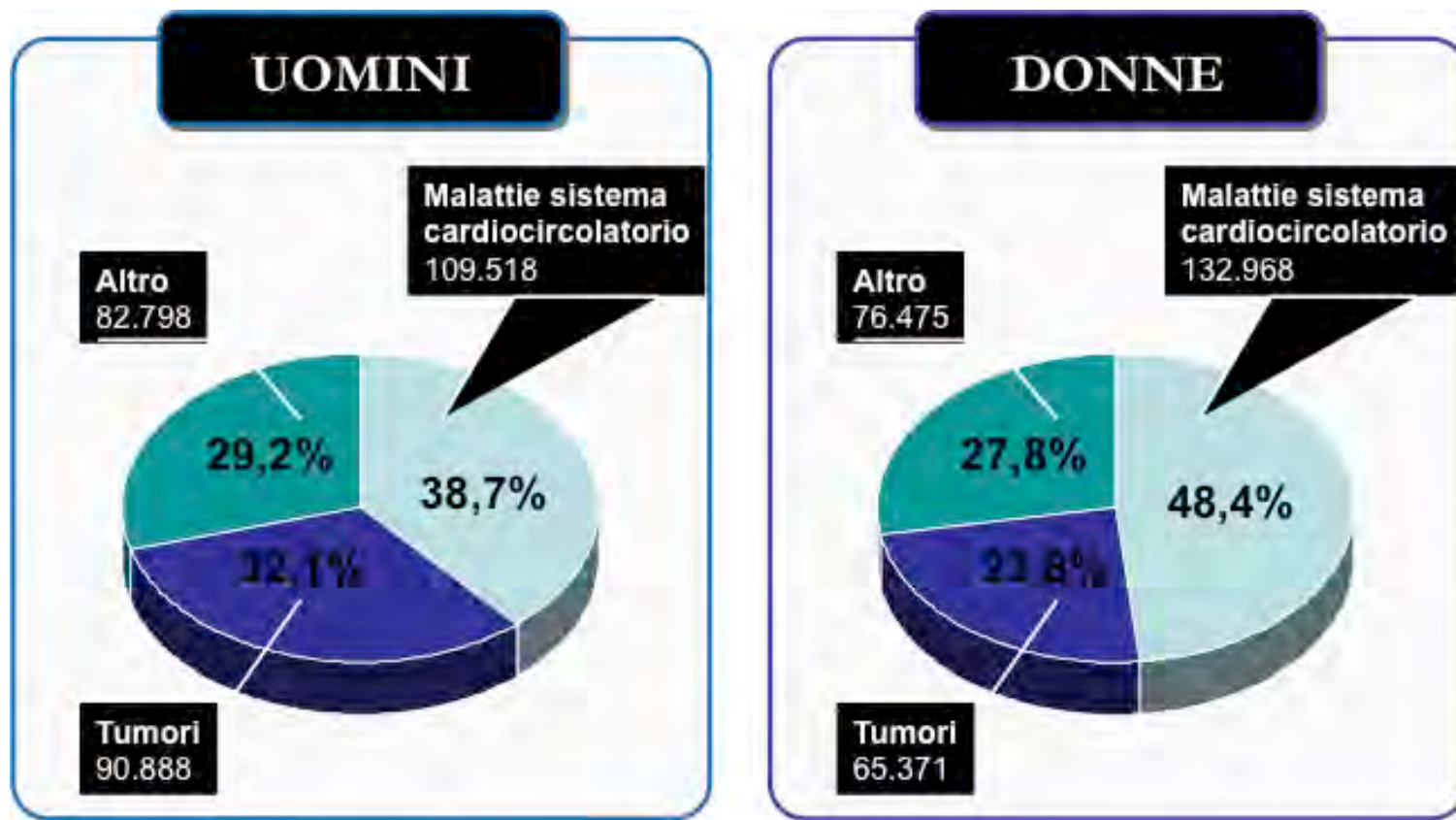
- Tra le malattie del sistema circolatorio rientrano quelle connesse all'ipertensione, al colesterolo, al diabete e al fumo, sebbene tra le più comuni cause di morte figurino le malattie ischemiche del cuore e le malattie cerebrovascolari.
- **Nel 2010 le malattie ischemiche del cuore sono state responsabili di 76,5 decessi per 100 000 abitanti nell'UE-27**

Dati di Mortalità: Unione Europea



Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di decessi nella popolazione dell'Unione Europea. Questa prevalenza è superiore a quella dei decessi per tumori maligni e per le malattie dell'apparato respiratorio.

Le principali cause di morte in Italia



Nel Rapporto ISTISAN 2001, viene confermato il dato di maggiore mortalità per malattie cardiovascolari sulle altre patologie croniche più diffuse anche in Italia, con una maggiore mortalità per il sesso femminile. Tale dato potrebbe essere in relazione al crescente abitudine al fumo di tabacco fra le donne.

Variazione dell'aspettativa di vita negli ultimi anni negli USA

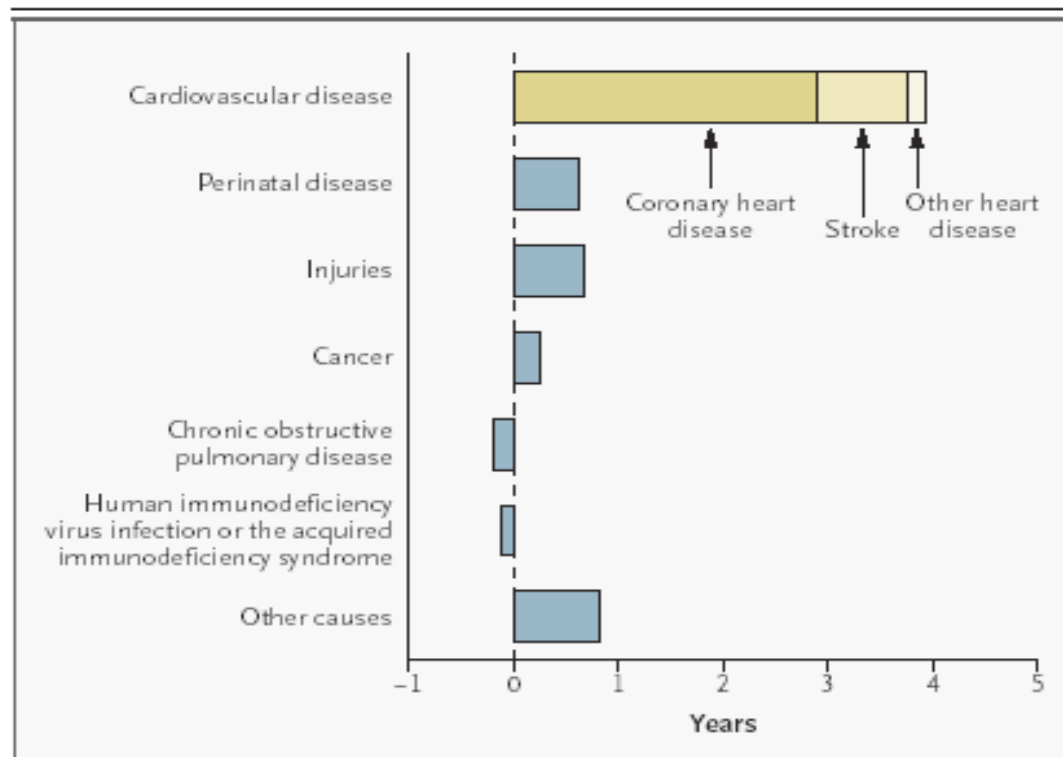


Figure 1. Change in U.S. Life Expectancy between 1970 and 2000.

Between 1970 and 2000, life expectancy in the United States increased by 6.0 years overall, with 3.9 years of the increase due to reductions in mortality from cardiovascular causes. The data are from the Centers for Disease Control and Prevention.

Negli ultimi 30 anni dal 1970 al 2000 l'aspettativa di vita media è aumentata di circa 6 anni in totale

3,9 anni sono dovuti al miglioramento della mortalità per malattie cardiovascolari

Motivazioni per il miglioramento dell'aspettativa di vita

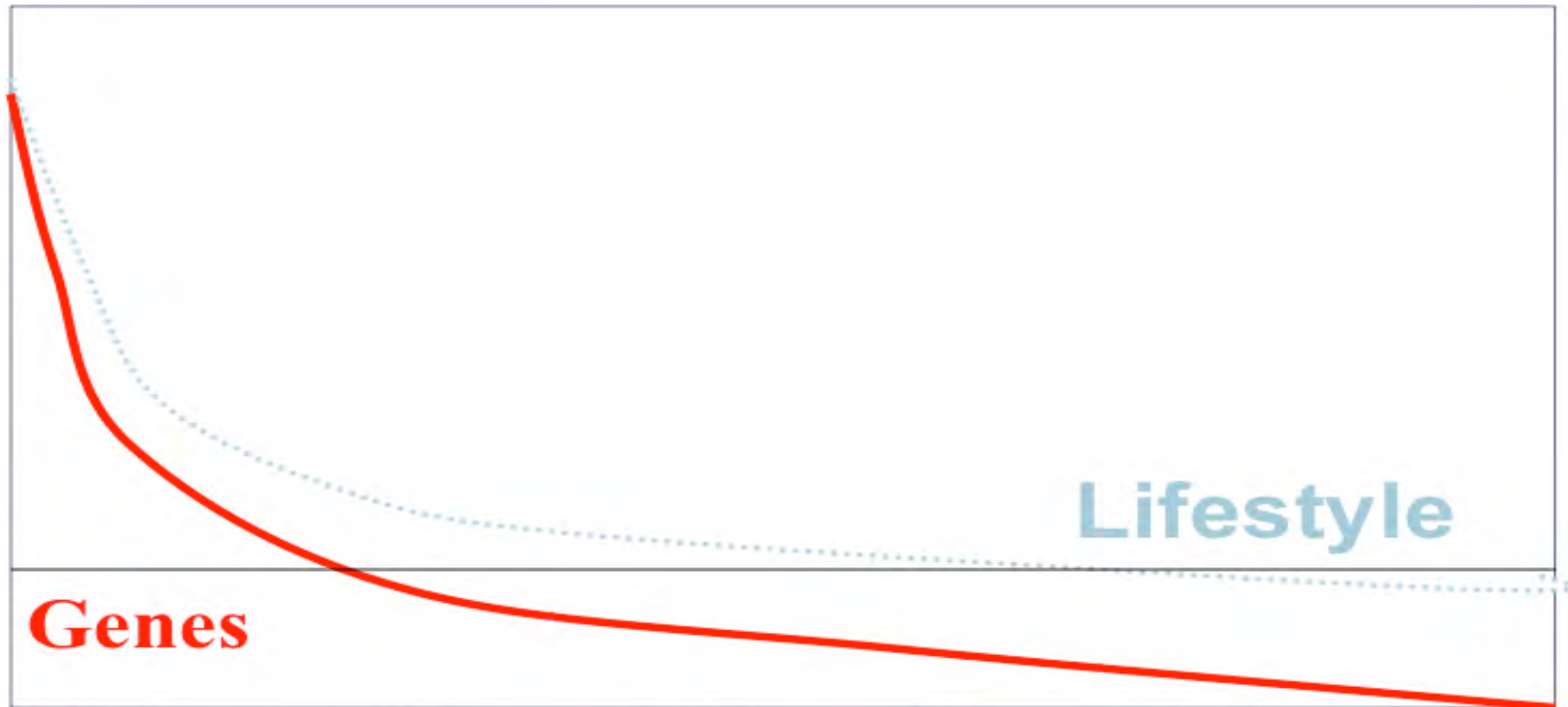
- Controllo dei fattori di rischio
- Identificazione precoce della malattia
- Diagnostica non invasiva → nuove tecniche

La ricognizione puntuale ed attenta dei fattori di rischio nella popolazione consente di selezionare le sottopopolazioni a maggiore rischio, quindi orienta l'intervento di identificazione della malattia in fase preclinica o sub clinica, favorendo la correzione tempestiva dei fattori di rischio e, ove necessario, la terapia preventiva per evitare e ridurre gli eventi avversi o le complicanze a breve o lungo termine.

Circa $\frac{1}{4}$ della popolazione degli assistiti non aderisce completamente alle terapie prescritte ed al monitoraggio clinico e strumentale delle malattie CV, quindi è importante proporre ai pazienti metodi e strumenti di diagnosi non invasivi, ma efficaci nel produrre quei dati utili alla stadiazione ed al monitoraggio della malattie CV.(1)

1. *Simpson SH et al, BMJ, 2006;333:15*

Risk of Heart Disease



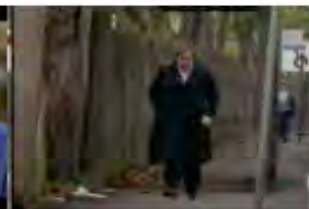
32yr female
Non-smoker



45yr male
Smoker



50yr female
Smoker



65yr male
Non-smoker



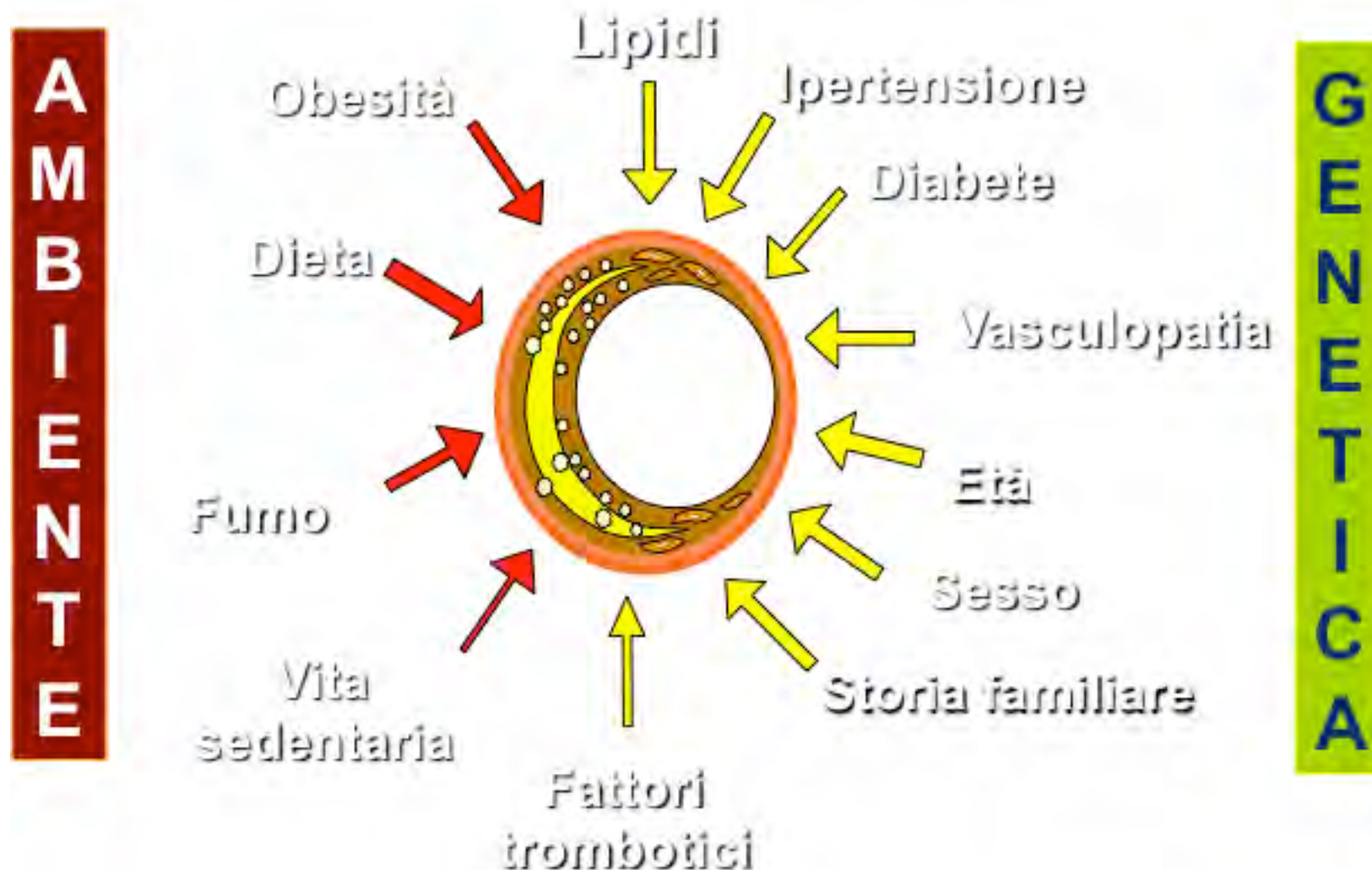
74yr male
Smoker



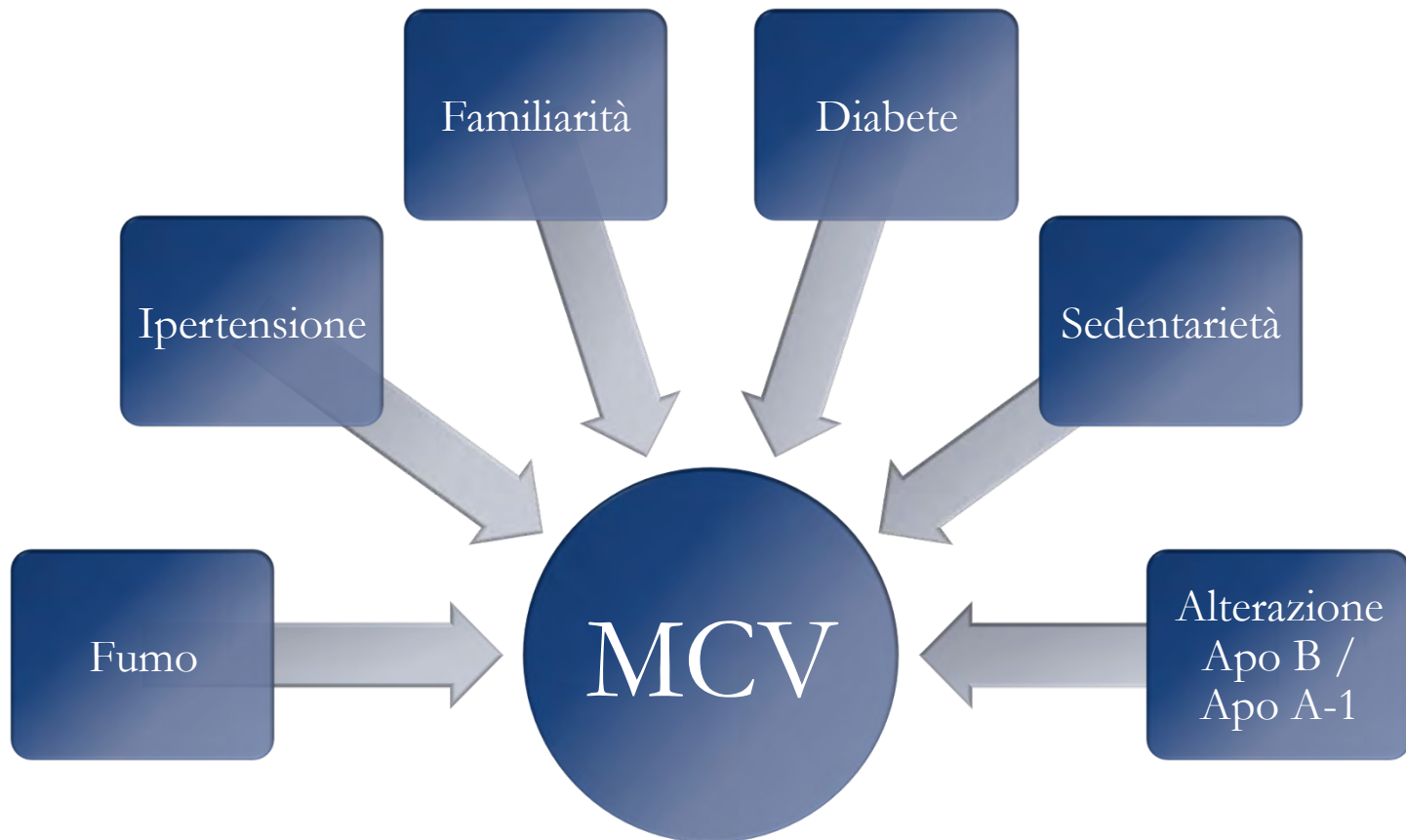
90yr male
Non-smoker



Genesi Multifattoriale dell'Aterosclerosi

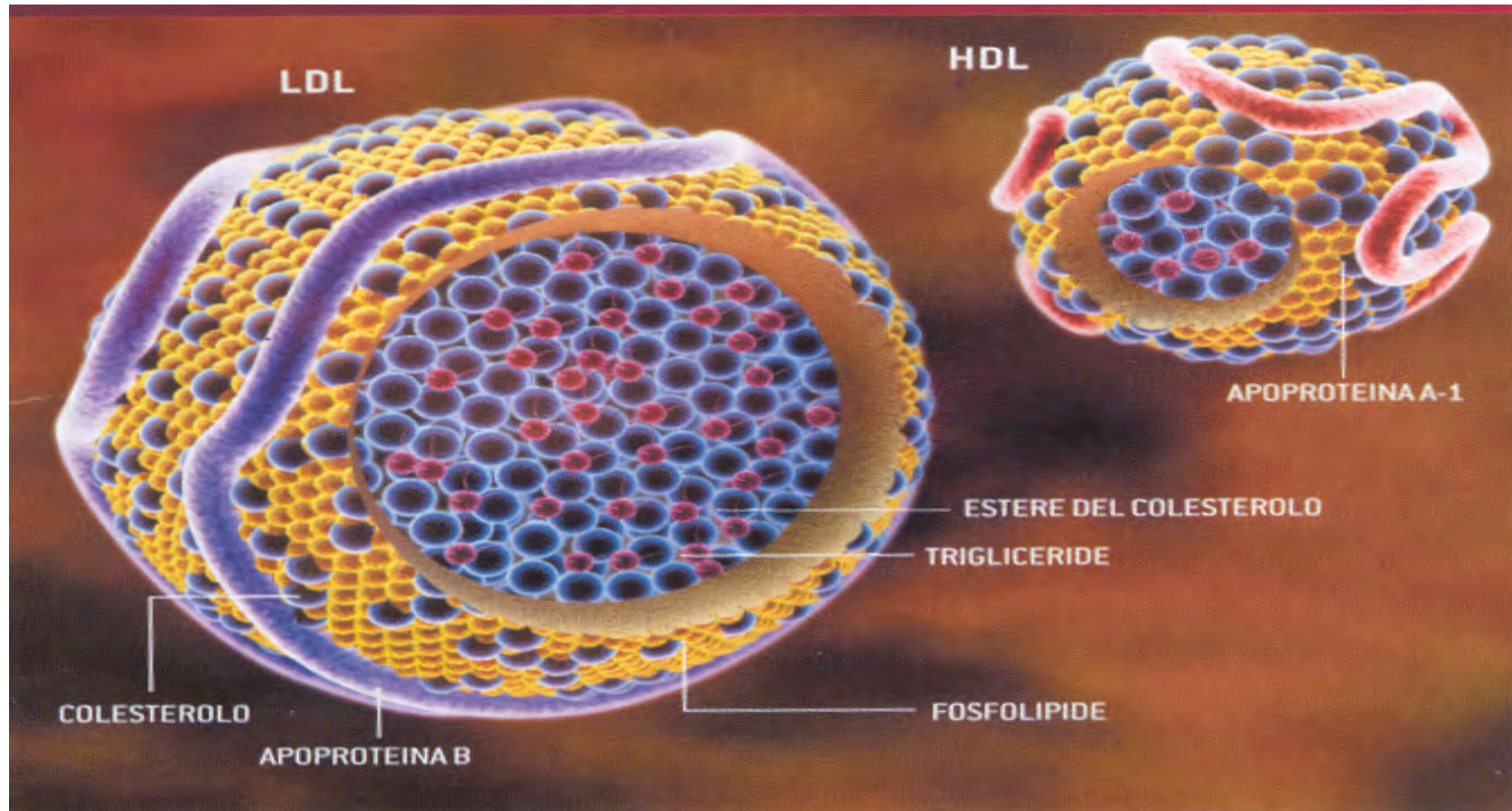


Fattori di rischio cardiovascolari



L'alterazione del rapporto Apo B/ Apo A-1, il fumo, il diabete, l'ipertensione, la familiarità e la sedentarietà sono considerati i principali fattori di rischio per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari

Alterazione del rapporto Apo B/Apo A-1



Elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale e colesterolo LDL insieme ad un alterato rapporto ApoB/ApoA-1 si associano ad alterazioni della funzione endoteliale. Di contro, le HDL sono in grado di contrastare l'effetto inibitore delle LDL sulla vasodilatazione endotelio-mediata

Effetti del fumo sull'apparato cardiovascolare

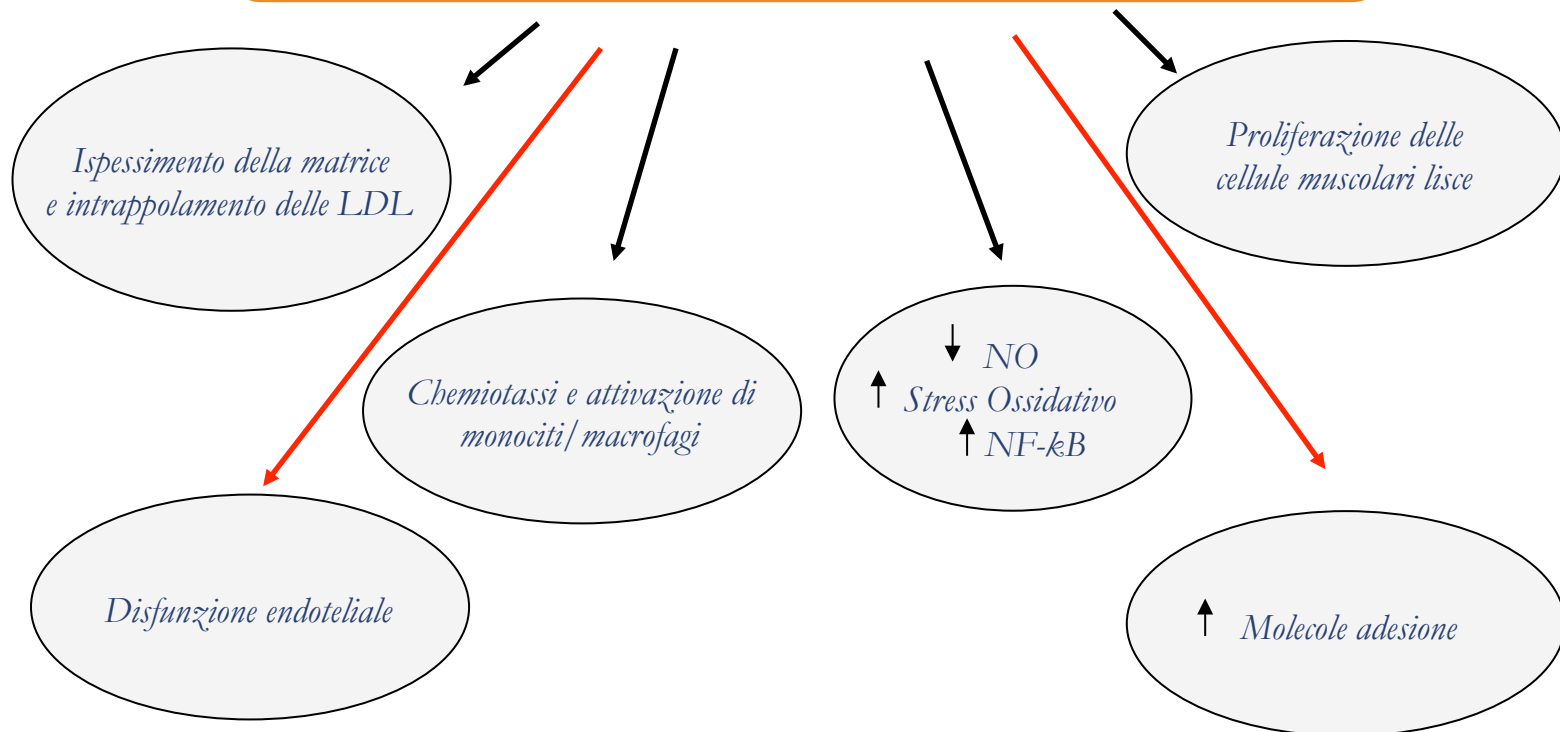
■ ACUTI

Alterazioni emodinamiche: aumento della frequenza cardiaca e della resistenza delle arterie. Conseguentemente aumenta la contrattilità del muscolo cardiaco e la sua domanda di ossigeno. Tutto ciò abbassa la soglia dell'ischemia

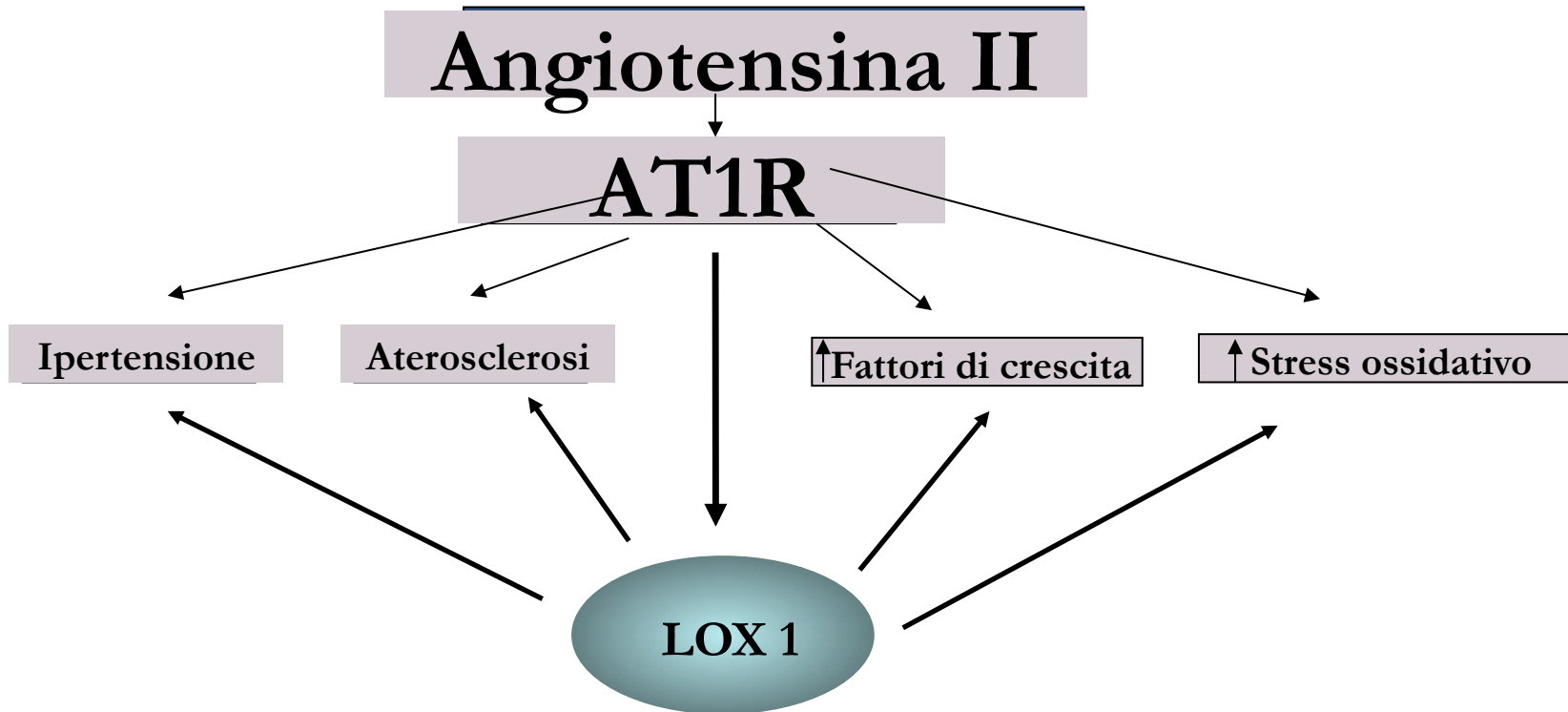
■ A LUNGO TERMINE

Effetto sull'attività dell'endotelio dei vasi arteriosi: il fumo impedisce il normale funzionamento dell'endotelio, facendo perno sulla degradazione dell'ossido nitrico prodotto dalla cellule endoteliali, favorendo l'aterosclerosi

Conseguenze della formazione e deposizione degli AGEs



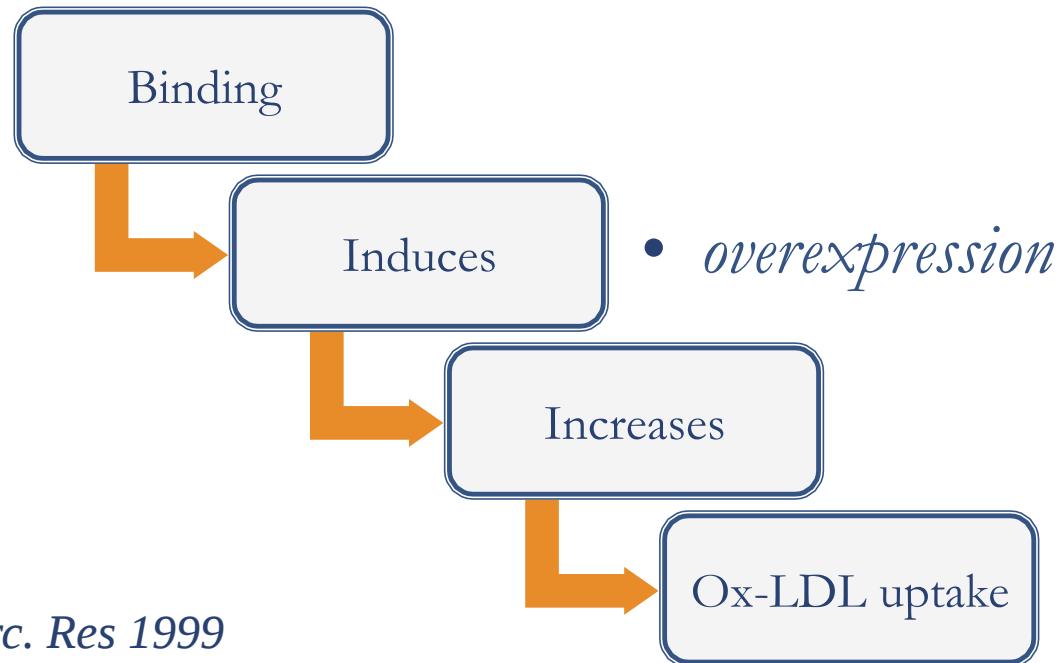
Ipertensione arteriosa



L' Angiotensina II legandosi con il suo recettore AT1R è implicata in numerosi processi patologici come l'ipertensione, l'aterosclerosi, il rilascio di fattori di crescita e lo stress ossidativo. Si è inoltre recentemente osservato che questo recettore porta ad un aumento dell'espressione di LOX-1, recettore per le LDL ossidate.

LOX-1: una possibile chiave di collegamento tra ipertensione e aterogenesi

Il LOX-1 può essere considerato un indicatore che identifica una sottopopolazione di pazienti che presentano un rischio di danno vascolare precoce e progressivo, per predisposizione recettoriale che, una volta attivata, innesca la cascata di eventi che porta al danno.



Kita T. Circ. Res 1999

Attivazione del recettore LOX-1



Cardiovascular Research 69 (2006) 36–45

*Cardiovascular
Research*

www.elsevier.com/locate/cardiores

Review

Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders

Jawahar L. Mehta ^{a,*}, Jiawei Chen ^a, Paul L. Hermonat ^a,
Francesco Romeo ^{a,b}, Giuseppe Novelli ^{a,b}

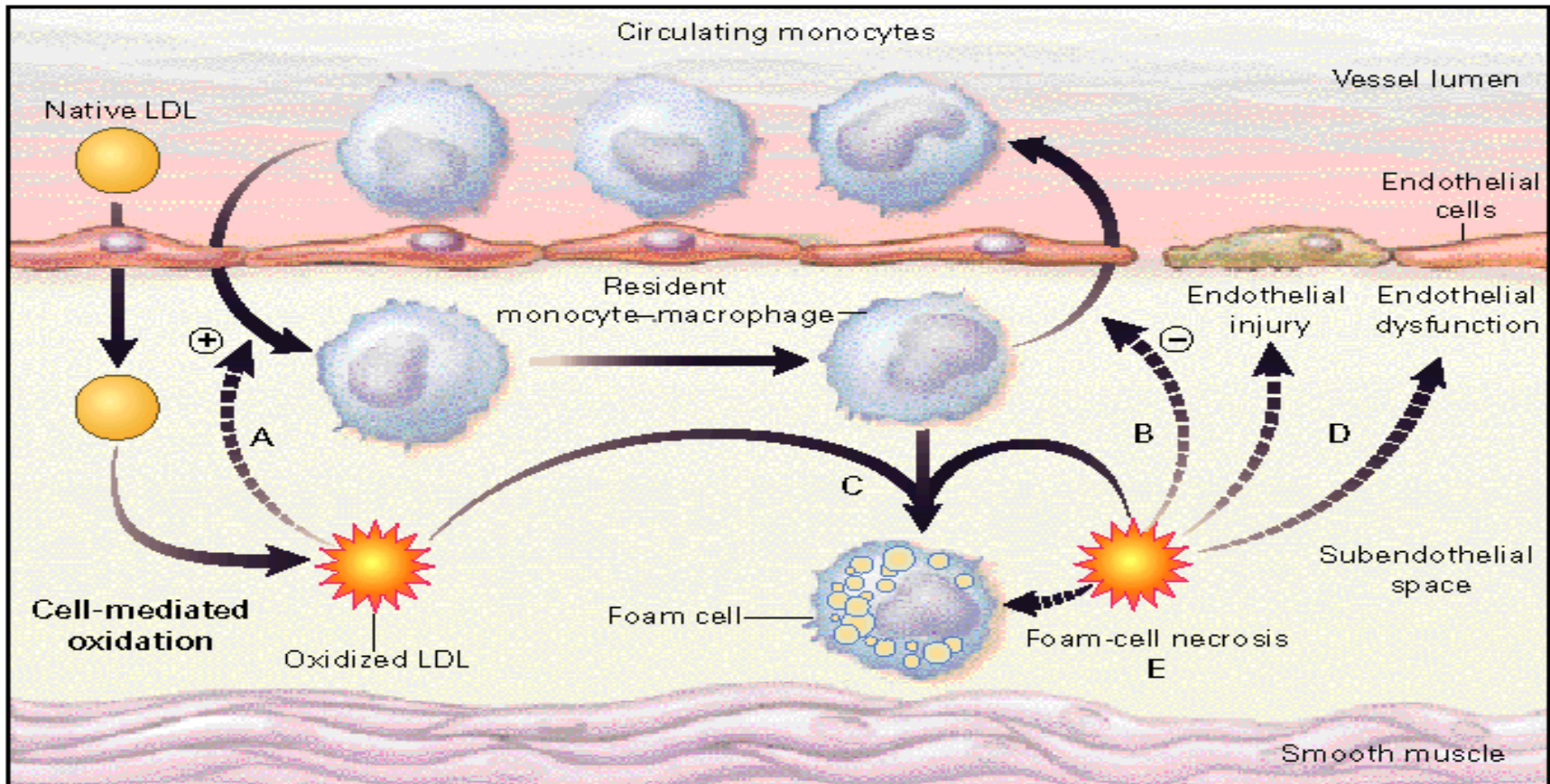


Attivazione del recettore LOX-1

Recettore LOX-1 viene attivato da stimoli quali Angiotensina II, Stress di Parete, Stimoli Infiammatori oltre che naturalmente dal Legame con le Ox-LDL; ciò provoca un aumento di fattori di trascrizione come NF-kB che porteranno:

- Aterosclerosi
- Apoptosi
- Aumento dell'infiammazione
- Disfunzione Endoteliale
- Aumento dei Radicali Liberi

OX-LDL



Le LDL penetrano nel Sub-Endotelio dove vengono ossidate dai radicali liberi prodotti dallo stress ossidativo trasformandosi in Ox-LDL, queste mediante il legame al loro recettore LOX 1 provocano un processo inarrestabile che provoca la trasformazione dei monociti in macrofagi e questi a loro volta in Foam Cells le quali giocano un ruolo chiave nella formazione della placca aterosclerotica

Suddivisione categorie di fattori di rischio per malattie CV

Biologici	Fattori legati allo stile di vita	Fattori generali	
		Non modificabili	Modificabili
Elevati livelli di pressione arteriosa	Fumo	Età	Reddito
Elevati livelli di glicemia	Dieta non equilibrata	Genere	Livello di scolarità
Livello di colesterolo HDL	Abuso di Alcool	Genetica	Condizioni di vita
Sovrappeso/obesità	Inattività fisica	Etnia	Condizioni di lavoro



with the support of



Ma in realtà cosa si intende per fattore di rischio?

Una specifica condizione in grado di
aumentare la probabilità che si verifichi un
determinato evento
(malattia)

...e che differenza esiste tra *causa* di un evento e fattore di rischio?



ESEMPIO DI CAUSA

assenza di olio nel motore causa
l'avaria dello stesso

ESEMPIO DI FATTORE DI RISCHIO

la nebbia aumenta il rischio di
incidenti stradali

...e ancora

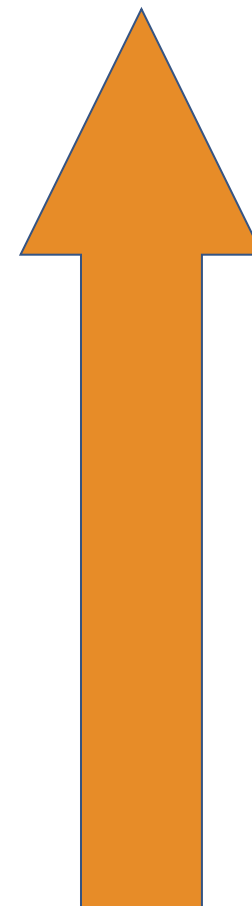
- Ma quelli che usualmente chiamiamo “**fattori di rischio**” non sono causa di formazione della placca e della sua successiva instabilità ???
- Sarà corretto chiamarli ancora “**fattori di rischio**” o forse sarebbe più esatto definirli “**fattori di formazione della placca**” e pertanto cause della CAD ???

Perché c'è stata la necessità di rivedere la denominazione “Fattore di rischio”?

- Un fattore di rischio presuppone che un individuo che venga esposto a tale evento possa o meno sviluppare la patologia;
- Al contrario i fattori di formazione della placca provocano sempre un danno a livello cellulare che potrà più o meno essere espresso come danno d'organo;
- Recenti dati hanno portato alla luce dei meccanismi fisiopatologici intracellulari comuni tra i vari “Fattori di rischio”;
- Questi meccanismi portano come ultimo evento alla disfunzione endoteliale e alla formazione della placca aterosclerotica;

Fattori di rischio per IMA

Predittori	Rischio relativo
Iperlipidemia	3,87
Storia di diabete mellito	3,08
Fumo	2,95
Stress psicosociale	2,51
Storia di ipertensione arteriosa	2,48
Obesità addominale	2,24
Consumo di alcool	0,79
Regolare attività fisica	0,72
Consumo di frutta e vegetali	0,70



The INTERHEART study. Lancet 2004

Fattori associati ad aumento del Rischio Coronarico



Stili di Vita

Dieta Ipercalorica o
ricca in Acidi grassi
Saturi e Colesterolo

Fumo

Consumo eccessivo
di Alcol

Sedentarietà

FRC Modificabili

Ipertensione Arteriosa

Elevato LDL-Colesterolo

Ridotto HDL-Colesterolo

Elevati Trigliceridi

Iperglicemia/Diabete

Obesità

Fattori Trombogenici

FRC NON Modificabili

Età

Sesso

Storia familiare di CHD o
altra malattia

aterosclerotica precoce
(maschi < 55 a,
femmine < 65 a

Anamnesi positiva per
CHD o altra malattia
aterosclerotica

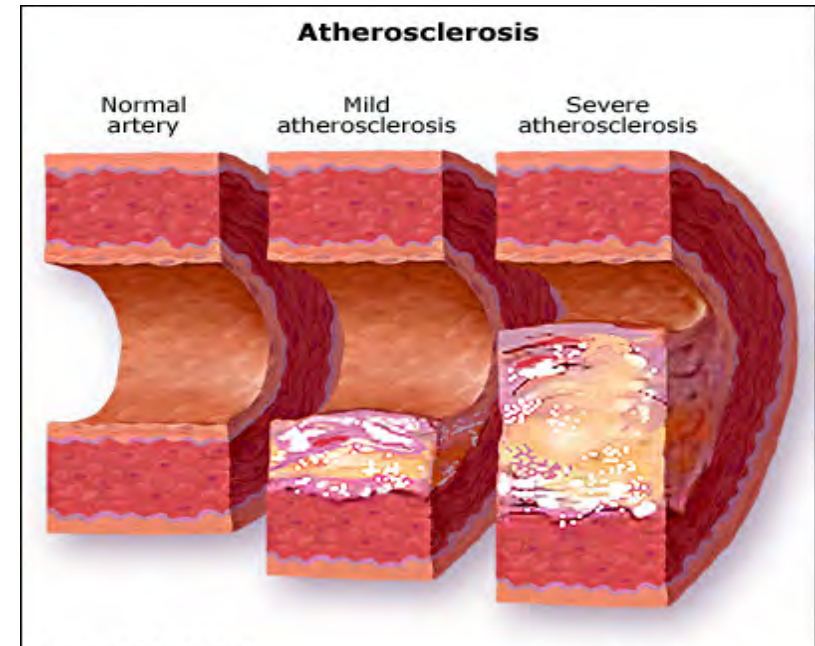
Aterosclerosi: una patologia infiammatoria

Mechanisms of Disease

FRANKLIN H. EPSTEIN, M.D., *Editor*

ATHEROSCLEROSIS — AN INFLAMMATORY DISEASE

RUSSELL ROSS, Ph.D.



“... le lesioni dell’aterosclerosi rappresentano una serie di risposte cellulari e molecolari altamente specifiche che possono essere descritte, nel complesso, come una patologia infiammatoria.”

1999, Russell Ross, Ph.D

Aterosclerosi: una patologia infiammatoria

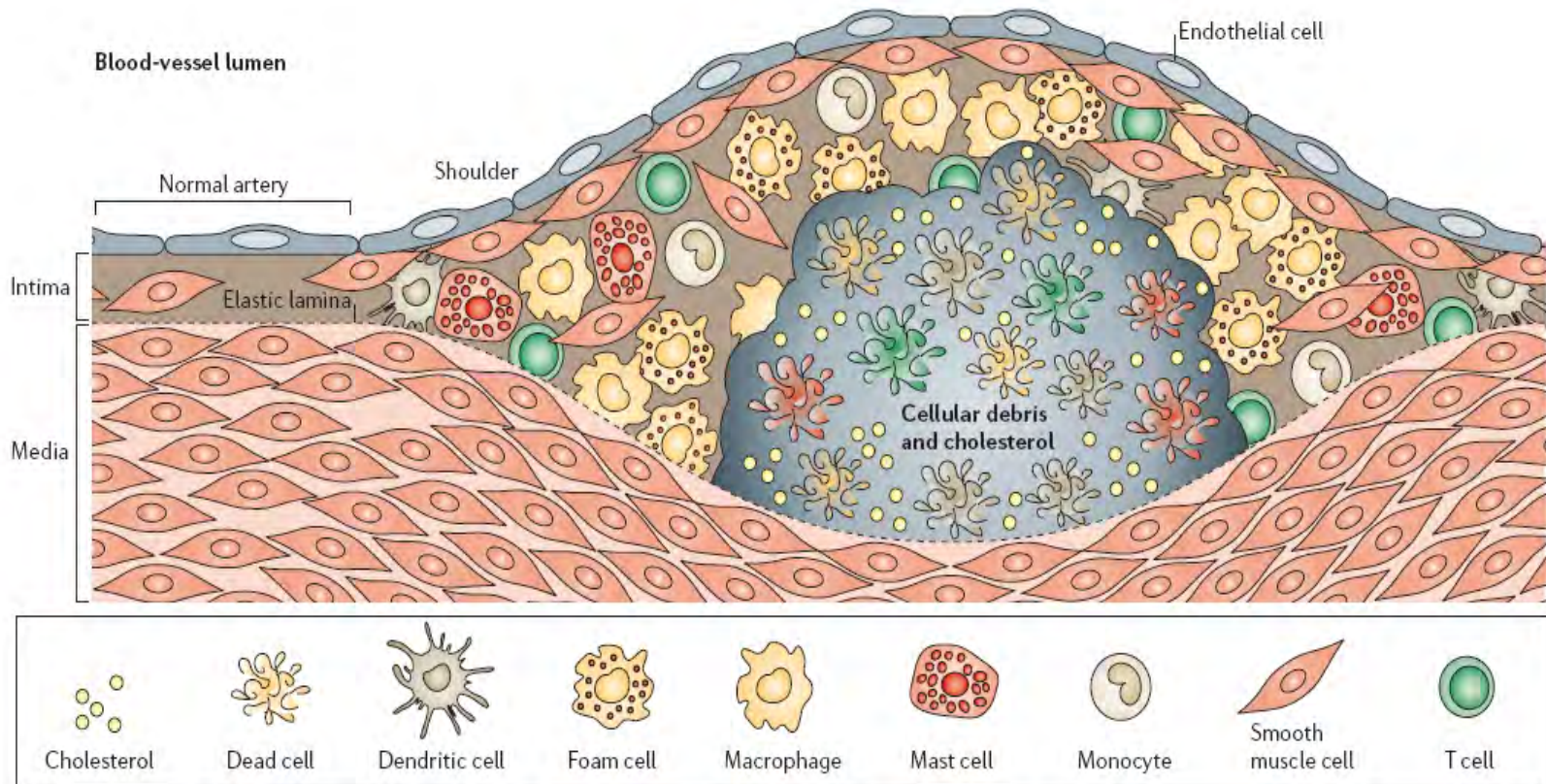


Figure 1 | **Cellular composition of atherosclerotic plaques.** The atherosclerotic plaque has a core containing lipids (which include esterified cholesterol and cholesterol crystals) and debris from dead cells. Surrounding it, a fibrous cap containing smooth muscle cells and collagen fibres stabilizes the plaque. Immune cells including macrophages, T cells and mast cells populate the plaque, and are frequently in an activated state. They produce cytokines, proteases, pro-thrombotic molecules and vasoactive substances, all of which can affect plaque inflammation and vascular function. Until complications occur, an intact endothelium covers the plaque.

Aterosclerosi: una patologia infiammatoria

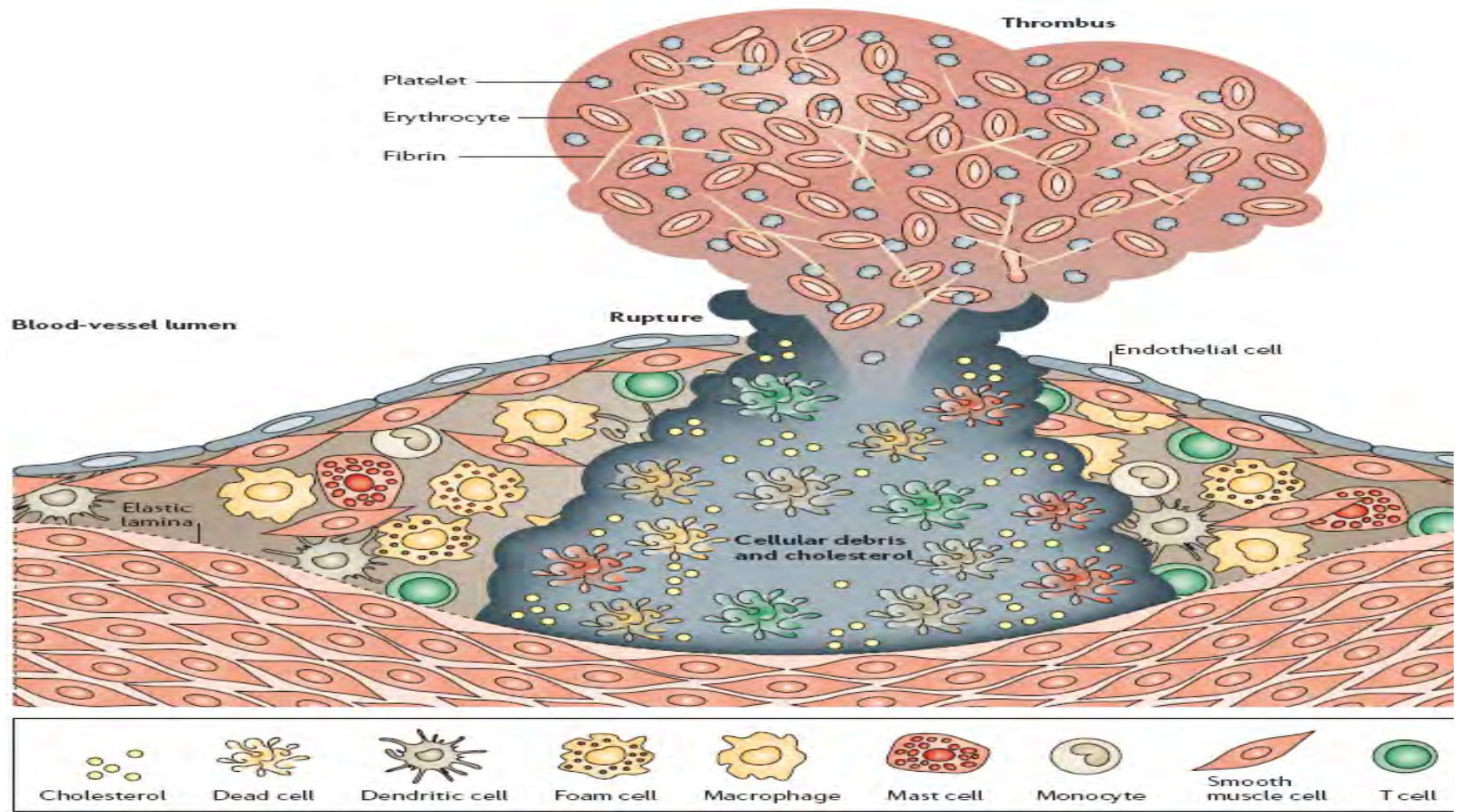
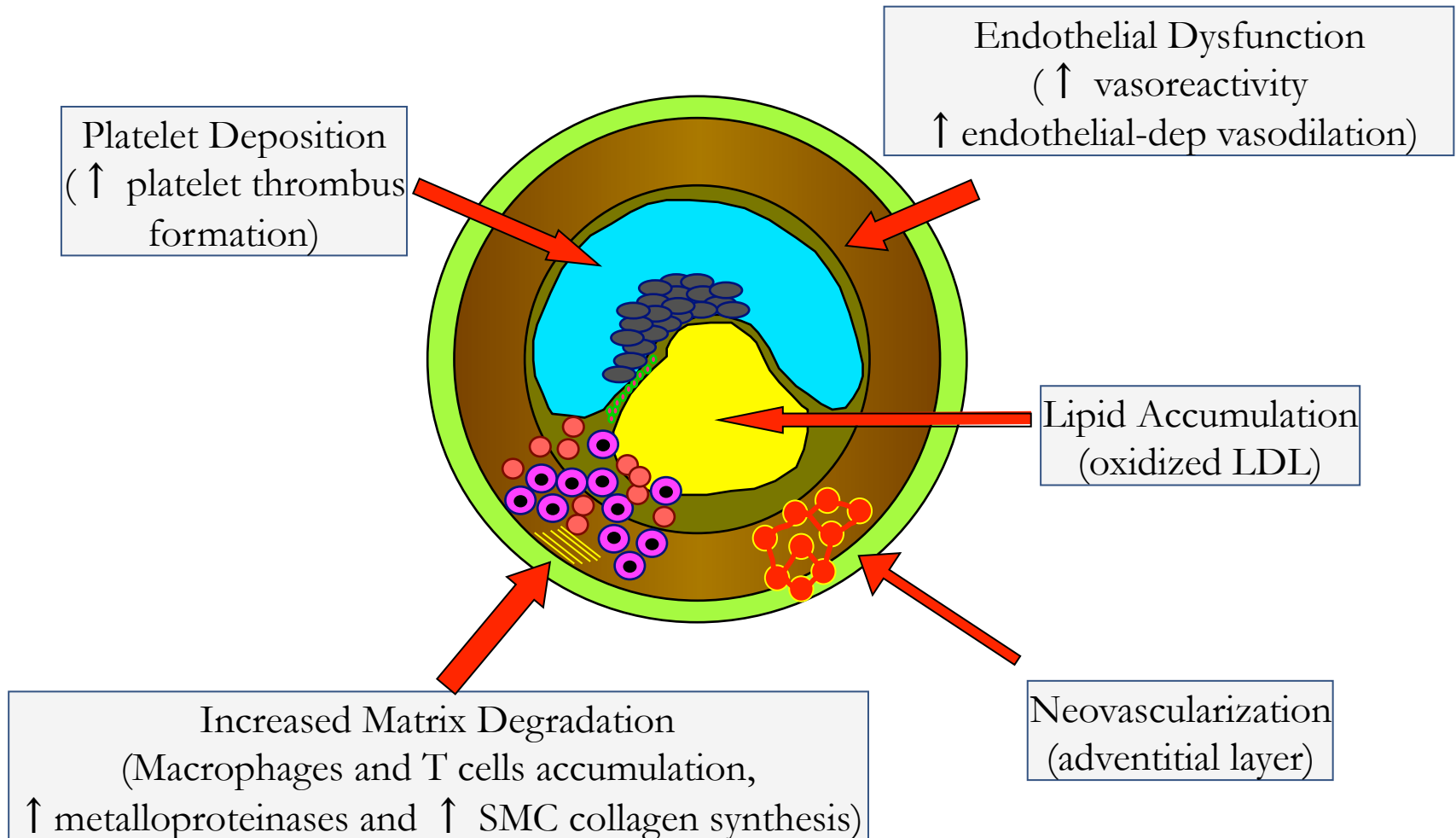


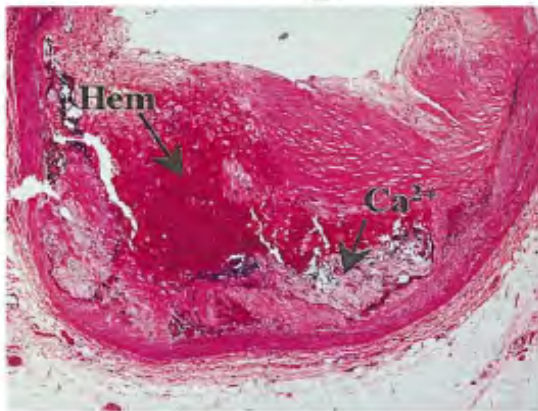
Figure 3 | Plaque activation, rupture and thrombosis. When activated, immune cells including macrophages, T cells and mast cells can release pro-inflammatory cytokines, which reduce collagen formation and induce the expression of tissue factor. Proteases that attack the collagenous cap are also released by activated immune cells. The weakened plaque might fissure when subjected to the forces of arterial blood pressure. Exposure of subendothelial structures and procoagulants such as tissue factor promotes platelet aggregation and thrombosis. A thrombus forms and might occlude the lumen of the artery, leading to acute ischaemia.

The “Active” Plaque

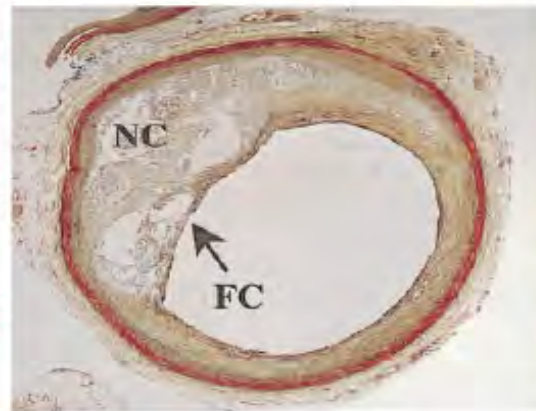


Variants of fibrous cap atheromas

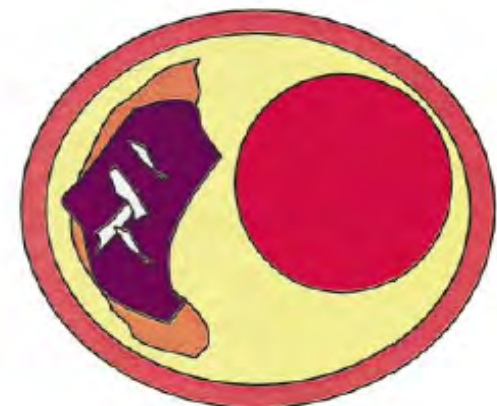
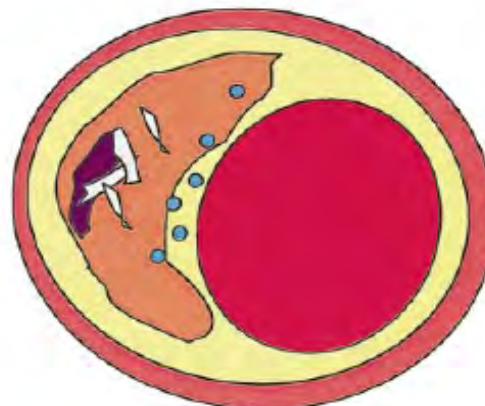
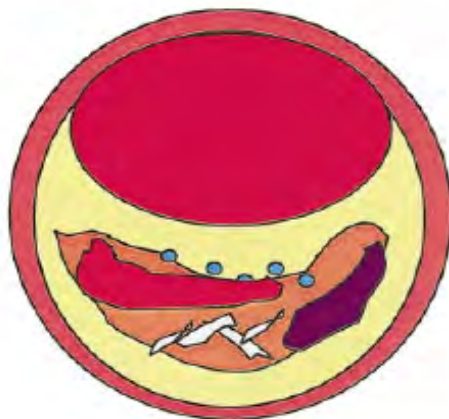
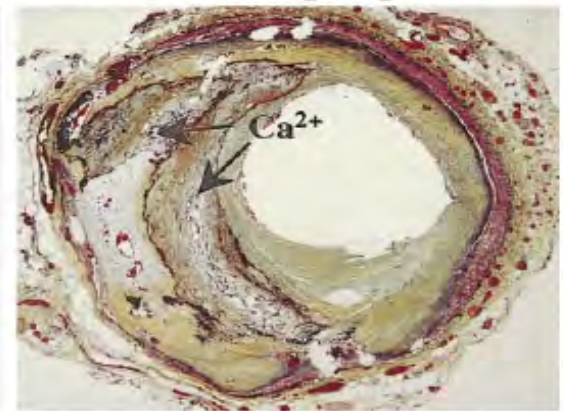
Fibrous cap atheroma with hemorrhage



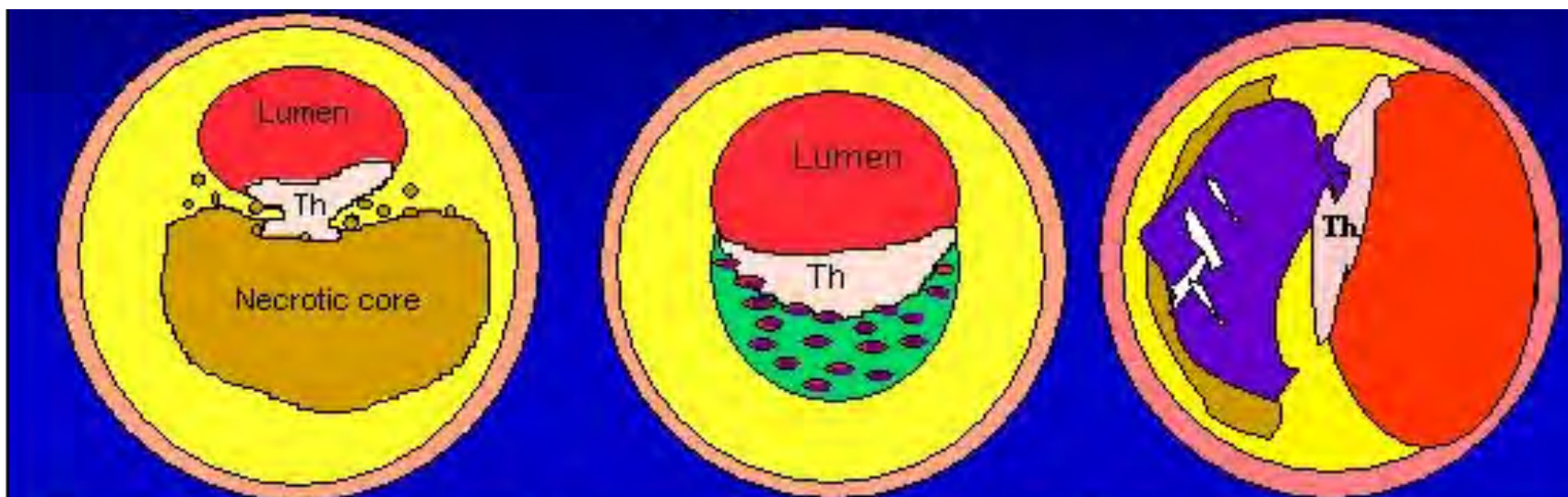
Thin fibrous cap atheroma



Fibrocalcific plaque



Clinical and morphological difference in plaque associated with luminal thrombi

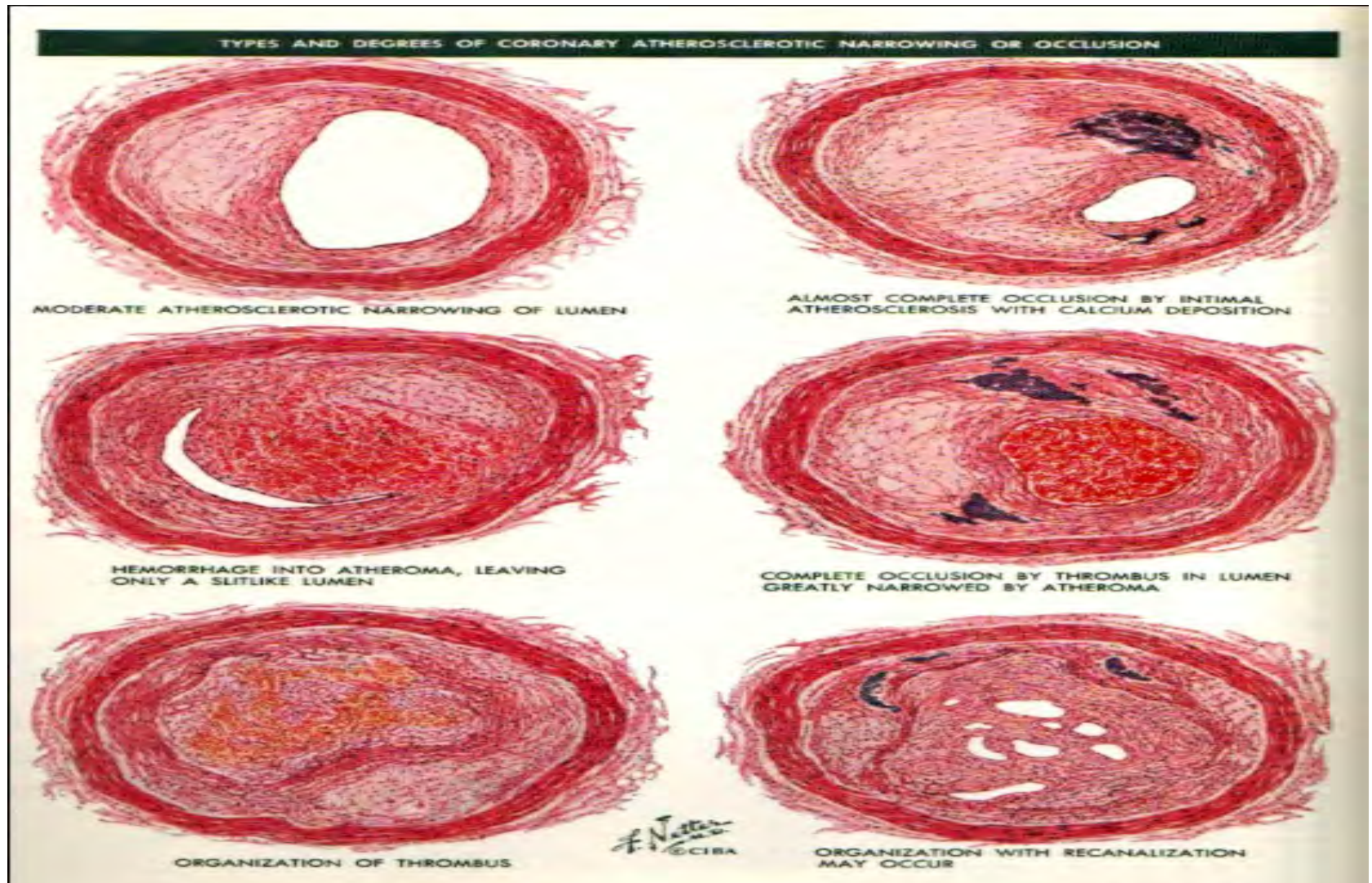


45-55% thrombi in SCD
M>F, older, Ca++
Eccentric=concentric
Greater % stenosis
Macs, T cells, HLADr

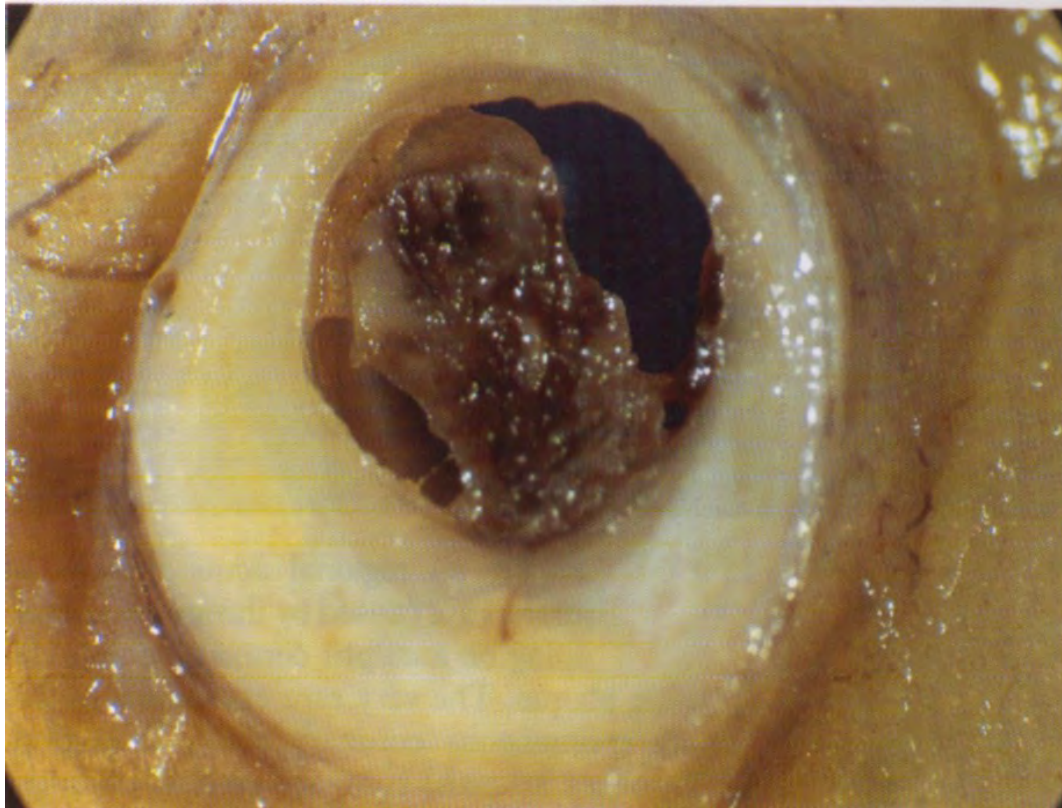
35-40% thrombi in SCD
M=F, younger,
Usually eccentric
Lesser % stenosis
SMC rich, proteoglycans

4-7% thrombi in SCD
M>F, older, mid RCA
Usually eccentric
Stenosis variable
Nodules of bone

Tipologie e gravità di restringimento aterosclerotico o occlusione coronarica

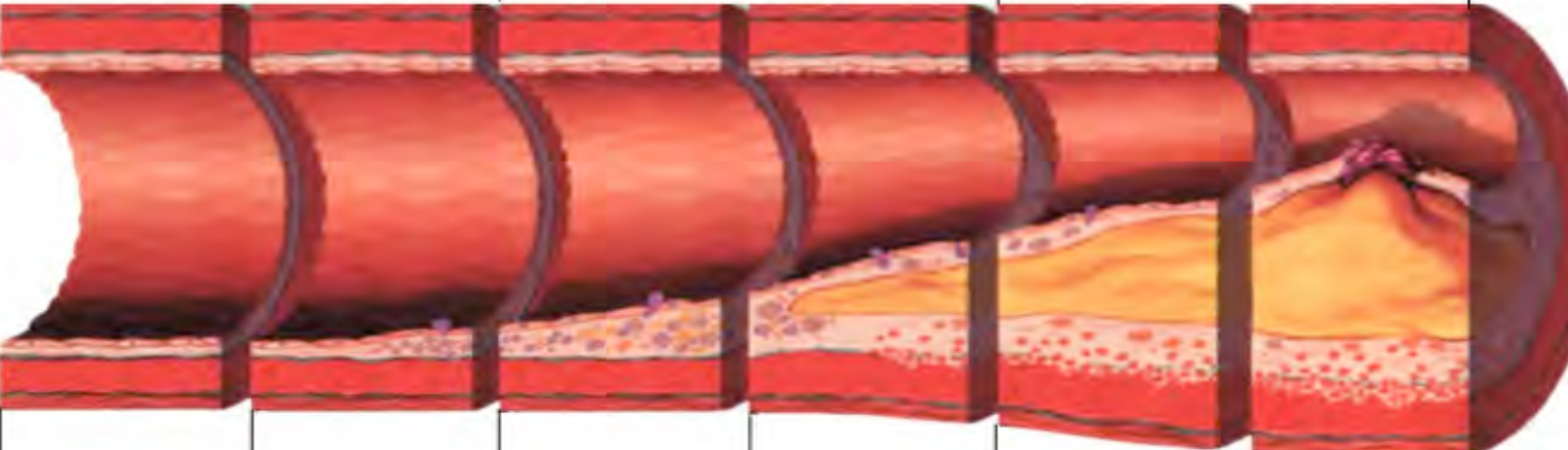


Reperto macroscopico di trombo



La formazione progressiva della lesione trombotica causa una stenosi quasi totale del lume del vaso, causando una ischemia progressiva a valle del vaso stenotico. Il trombo si forma in modo lento e silente, spesso per decenni asintomatico.

Evoluzione dell'aterosclerosi

Clinicamente silente			Clinicamente silente o sintomatica								
Crescita sostenuta da accumulo lipidico			-CMF -collagene	Trombosi ematoma							
Dalla I decade		Dalla III decade		Dalla IV decade							
											
Lesione iniziale		Stria lipidica		Lesione intermedia		Ateroma		Fibroateroma		Lesione complicata	



METIS
Società scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005