

38. Aterosclerosi

II edizione

In collaborazione con Enrico Strocchi




(vale per tutto il capitolo)

38. Aterosclerosi.....	1205	38.2.13. La lesione elementare: l'ateroma.....	1220
38.1. ARTERIOSCLEROSI.....	1207	38.2.14. Le cellule dell'ateroma.....	1221
38.2. ATEROSCLEROSI.....	1208	38.2.15. Formazione dell'ateroma.....	1222
38.2.1. Aterosclerosi: normale evoluzione o malattia?.....	1208	38.2.16. Complicanze delle lesioni aterosclerotiche.....	1224
38.2.2. Valutazione statistica dell'aterosclerosi.....	1208	38.2.17. Alterazioni cellulari e complicanze.....	1224
38.2.3. Linea evolutiva dell'uomo.....	1209	38.2.18. Macrofagi e formazione dell'ateroma.....	1225
38.2.4. Morfologia.....	1210	38.2.19. Macrofagi ed evoluzione dell'ateroma.....	1225
38.2.5. Ateroma ed infiammazione.....	1211	38.2.20. Scambio di mediatori tra le cellule della lesione durante l'aterogenesi.....	1226
38.2.6. Localizzazione delle lesioni aterosclerotiche.....	1212	38.2.21. Linfociti.....	1227
38.2.7. Fattori di rischio.....	1213	38.2.22. Mediatori della fibrosi.....	1227
38.2.8. <i>Conditiones sine qua non</i>	1214	38.3. FORMAZIONE DI UNA LESIONE AVANZATA, COMPLICATA.....	1228
38.2.9. <i>Iperensione</i>	1214	38.3.1. Placche fibrosi instabili.....	1228
38.2.10. Colesterolo: considerazioni fisiologiche.....	1215	38.3.2. Aspetto istologico di lesioni aterosclerotiche complicate.....	1229
38.2.11. Le inter-relazioni tra le varie classi di lipidi.....	1218	38.4. LIPO-PROTEINE E PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI.....	1230
38.2.12. Quadro d'insieme del trasporto dei lipidi.....	1219	38.4.1. Effetti negativi dell'omocisteina.....	1231
		38.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1232



38.1. Arteriosclerosi

 Il termine di **arteriosclerosi** (da non confondere con **aterosclerosi**) comprende tutte le patologie con "indurimento" (sclerosi significa letteralmente indurimento) delle arterie di ogni calibro

L'arteriosclerosi comprende tre entità patologiche principali:


- *aterosclerosi propriamente detta*
- *arteriolosclerosi (le cui forme principali sono legate a ipertensione e diabete)*
- *necrosi calcifica mediale di Moenckeberg*

38.2. Aterosclerosi

Definizione di aterosclerosi


L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria delle arterie sottoposte a pressione elevata che conduce alla formazione di placche fibro-adipose con possibili stenosi od occlusione del lume

38.2.1. ATEROSCLEROSI: NORMALE EVOLUZIONE O MALATTIA?

 Poiché un certo grado di aterosclerosi è presente in tutti gli individui con più di 20 anni, non si può dire che l'aterosclerosi di per sé sia una malattia

Sono le eventuali complicanze patologiche dovute alla presenza di lesioni aterosclerotiche che costituiscono la malattia; queste sono tanto più probabili, quanto maggiore è il grado di aterosclerosi

38.2.2. VALUTAZIONE STATISTICA DELL'ATEROSCLEROSI

 Poiché il grado di aterosclerosi delle arterie di un singolo paziente si valuta con difficoltà e può richiedere indagini invasive, risulta più utile classificare i pazienti sulla base del rischio statistico di complicanze (infarto del miocardio e ictus in particolare)

Da numerosi studi epidemiologici e di intervento, il rischio di eventi risulta correlato alla presenza di parametri fisiopatologici e/o comportamentali (pressione arteriosa, colesterolo, fumo, etc.) che pertanto vengono detti "fattori di rischio" per lo sviluppo di aterosclerosi e per il verificarsi degli "eventi" ad essa associati

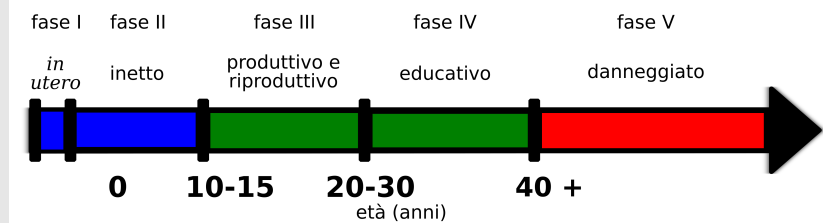
38.2.3. LINEA EVOLUTIVA DELL'UOMO



Da un punto di vista evolutivo, l'aterosclerosi fa parte di quelle alterazioni degenerative che non hanno subito una pressione evolutiva, in quanto le conseguenze della loro presenza si manifestano quasi esclusivamente ad una età relativamente avanzata

Secondo lo schema seguente i danni da aterosclerosi si manifestano nel periodo "rosso" quando le probabilità di essere ancora in vita durante il periodo evolutivo della nostra specie erano molto scarse. L'aver sviluppato quindi meccanismi di particolare resistenza non avrebbe offerto vantaggi evolutivi alla specie: l'aterosclerosi quindi è rimasta "insita nel nostro DNA"

Figura 38.1. Età dell'uomo dal punto di vista evolutivo



- **I. Inizio.** Pressione evolutiva: solo chi ha un genoma valido sfugge ai meccanismi abortivi (vedi sindrome di Down)
- **II. Investimento.** Pressione evolutiva: entra in questo gruppo un numero di soggetti più numeroso di quello che entrerà nel periodo III, solo una parte dei meglio adattati alla situazione contingente sopravvive
- **III. Produzione e riproduzione.** Pressione evolutiva: competizione tra i maschi per le femmine si riproducono i più forti. Rappresenta il periodo che costituisce la forza del gruppo
- **IV. Educazione.** Allevamento della prole e trasmissione culturale
- **V. Danneggiamento.** Tutti i compiti primari sono esauriti. Il soggetto è probabilmente danneggiato dagli accadimenti di una vita dura. Occupa uno spazio meglio utilizzabile da uno più giovane. Pressione evolutiva: liberare lo spazio al più presto, non c'è vantaggio nella capacità di resistere alle malattie degenerative che compaiono in questo periodo. Apoptosi a livello di individui in un tessuto sociale, in analogia all'apoptosi programmata delle cellule vecchie in un tessuto (vedi mucosa intestinale)

38.2.4. MORFOLOGIA



- Il processo dell'aterogenesi inizia con accumulo di lipidi nella parete delle arterie
- Le lesioni aterosclerotiche rappresentano una serie di risposte altamente specifiche sia cellulari sia molecolari che possono essere descritte come una malattia infiammatoria
- Le lesioni dell'aterosclerosi si verificano soprattutto nelle grosse e medie arterie elastiche e muscolari, dove la pressione arteriosa è elevata
- Queste lesioni possono portare ad ischemia del cuore, e/o del cervello, che, se critica, è causa di infarto

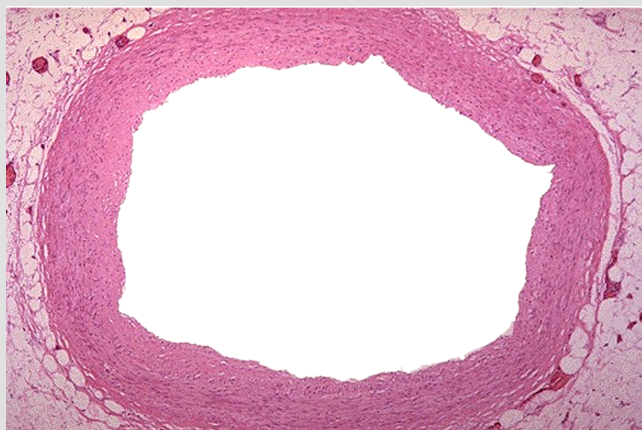


Figura 38.2. Arteria coronaria, normale.
Da: library.med.utah.edu/WebPath, modificato

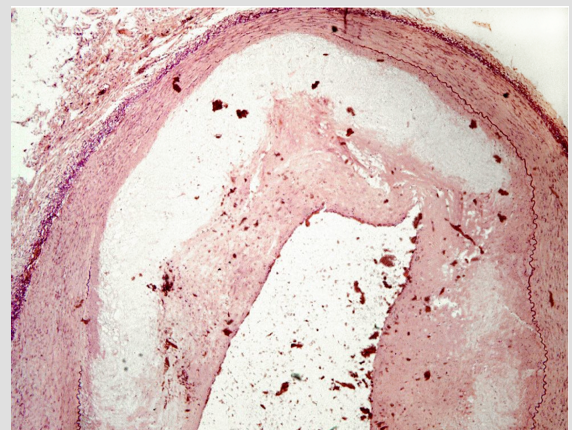


Figura 38.3. Aterosclerosi in arteria coronaria, istologia.
Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

38.2.5. ATEROMA ED INFIAMMAZIONE

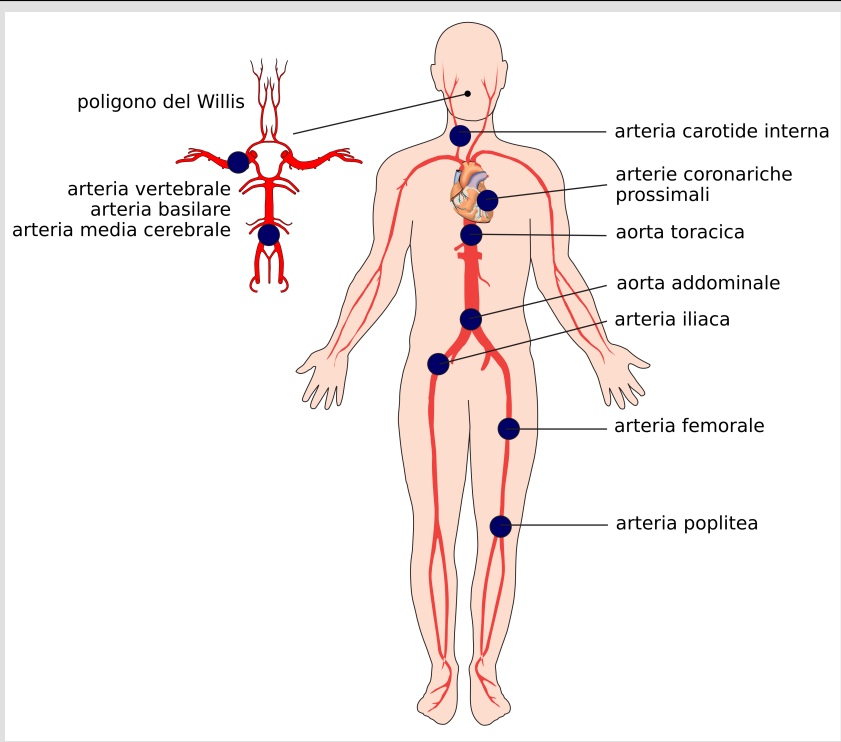


Sotto molti aspetti l'aterosclerosi ricapitola la patologia generale dell'infiammazione cronica e della riparazione delle ferite

- un **ateroma** (lesione elementare dell'aterosclerosi) costituisce una caso speciale della risposta tissutale ad un danno o ad uno stimolo
- lo stimolo dannoso nel caso dell'ateroma include derivati ossidati e/o perossidati delle lipo-proteine intrappolate nella lesione
- una volta entrati nella lesione, le proteine ed i lipidi possono andare incontro entrambi a modificazioni chimiche
- costituenti delle lipo-proteine modificate contribuiscono alla formazione e all'evoluzione della lesione

38.2.6. LOCALIZZAZIONE DELLE LESIONI ATEROSCLEROTICHE

Figura 38.4. Aterosclerosi: siti più frequenti



38.2.7. FATTORI DI RISCHIO



I "fattori di rischio" associati ad un più rapido e/o marcato sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze possono essere distinti in "modificabili" e "non modificabili"; ambedue concorrono ad aumentare la probabilità di complicanze, solo quelli "modificabili" possono essere oggetto di interventi di medicina preventiva

I principali fattori di rischio sono:

● non-modificabili

- età
- sesso
- familiarità per cardiopatia ischemica precoce
- etnia

● modificabili

- iper-colesterolemia
- fumo
- ipertensione arteriosa
- diabete mellito
- abitudini di vita (obesità, dieta aterogena, scarsa attività fisica)

38.2.8. *CONDITIONES SINE QUA NON*



Tutti i fattori elencati concorrono allo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche ma esistono due *conditiones sine qua non* per lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche:

- *pressione elevata*
- *livelli di colesterolo ematici significativi*

I livelli normali e compatibili con la fisiologia ed il metabolismo umano di questi due parametri sono già al di sopra del livello minimo aterogeno nelle arterie di grosso e medio calibro della circolazione sistemica e quindi lesioni aterosclerotiche ivi insorgono in tutti i soggetti

Nel caso delle arterie della circolazione polmonare dove uno dei due parametri (la pressione) è normalmente al di sotto del minimo aterogeno non si hanno lesioni aterosclerotiche nemmeno in soggetti che presentino elevati fattori di rischio ed avanzate lesioni nell'albero sistemico

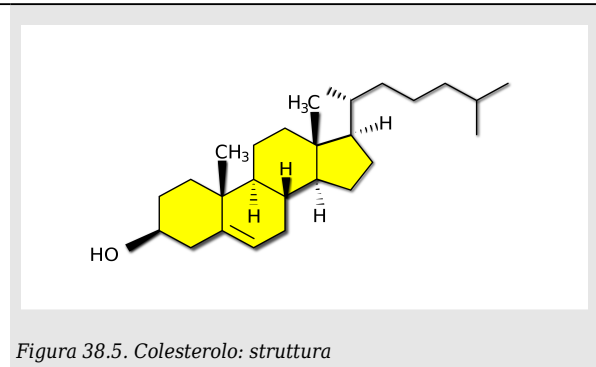
38.2.9. IPERTENSIONE



- L'aterosclerosi non si sviluppa nel circolo polmonare: lesioni aterosclerotiche dell'arteria polmonare si riscontrano solo nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare
- La gravità delle lesioni aterosclerotiche e, soprattutto, il rischio di eventi cardiaci (infarto miocardico) o cerebrali (ictus), correla con i valori di pressione diastolica e sistolica
- Ampi studi epidemiologici hanno dimostrato come il rischio di eventi (malattia ischemica coronarica o cerebrale) aumenti in modo continuo a partire da valori di pressione diastolica e/o sistolica al di sotto del limite di 140/90 mmHg identificato per la diagnosi di ipertensione arteriosa

38.2.10. COLESTEROLO: CONSIDERAZIONI FISILOGICHE

- ☞ La concentrazione di colesterolo nel sangue ha una correlazione diretta con la malattia vascolare aterosclerotica
- ☞ Il colesterolo viene trasportato nel sangue nelle lipoproteine a causa della sua insolubilità nell'acqua
Rappresenta uno dei componenti lipidici principali delle lipoproteine ed è presente nelle forme
 - libera
 - esterificata
- ☞ Il colesterolo serve come:
 - componente stabilizzatrice delle membrane cellulari
 - precursore degli acidi biliari
 - precursore degli ormoni steroidei
- ☞ Il colesterolo proviene solo in parte dalla dieta; la maggior parte viene sintetizzato dal fegato o dall'intestino
Altri tipi cellulari sono in grado di sintetizzarne piccole quantità, tra cui surrenali e gonadi per la produzione di ormoni steroidi
- ☞ Il colesterolo viene eliminato nella bile sotto forma di sali biliari e di colesterolo come tale



Colesterolo nei chilomicroni e nelle VLDL

- ☞ Il colesterolo viene impaccato nei chilomicroni nell'intestino e nelle VLDL (*very low density lipoproteins*, lipoproteine a bassissima densità) nel fegato
Il colesterolo viene trasportato nel sangue in queste lipo-proteine insieme ai triacil-gliceroli (o trigliceridi)
Con la digestione dei trigliceridi nelle lipo-proteine da parte delle lipoprotein-lipasi.
 - i chilomicroni si trovano ridotti a chilomicroni *remnants* (CMR)
 - le VLDL sono convertite in IDL (*intermediate density lipoproteins*, lipo-proteine a densità intermedia) e poi in LDL (*low density lipoproteins*, lipo-proteine a bassa densità)
- CMR e LDL tornano al fegato dove si legano a recettori di membrana, vengono endocitati e digeriti con l'ausilio dei lisosomi
- Per le LDL esistono anche recettori nei tessuti periferici, che possono endocitarle ed utilizzarne il contenuto
- Il fegato utilizza questo colesterolo riciclato assieme al colesterolo neo-sintetizzato per produrre VLDL ed acidi biliari

Colesterolo nelle HDL

Benché le HDL (*high density lipoproteins*, lipo-proteine ad alta densità) contengano sia trigliceridi che colesterolo, la loro funzione è assai diversa da quella delle altre lipo-proteine: le HDL scambiano proteine e lipidi con le altre lipo-proteine nel sangue

Le HDL

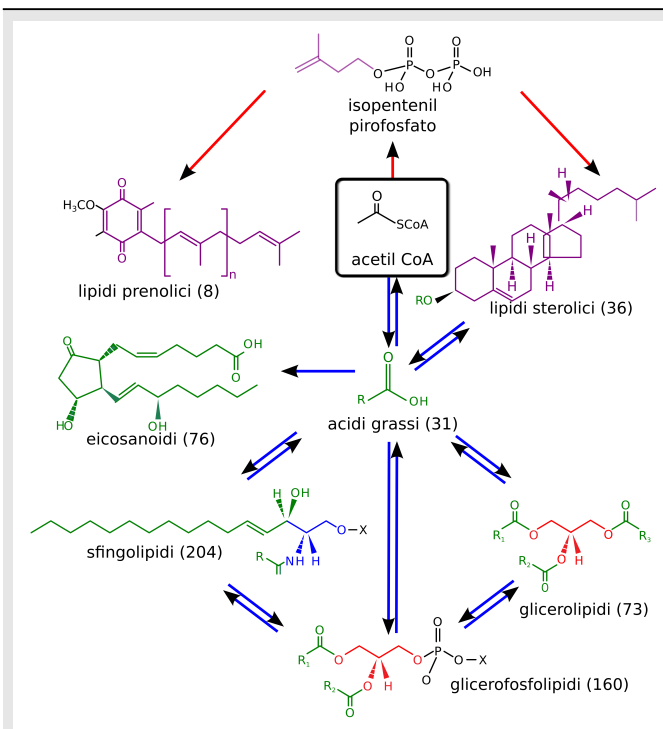
- si caricano di colesterolo prelevato dalle altre lipo-proteine e dalle membrane cellulari
- trasformano il colesterolo in esteri tramite l'enzima lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT)
- trasportano il colesterolo al fegato

Colesterolo "buono" e colesterolo "cattivo"

Per le azioni sopra descritte

- il colesterolo legato alle HDL viene definito come **"buono"** perché lascia i tessuti per ritornare al fegato a differenza
- del colesterolo legato alle LDL che più facilmente si deposita nei tessuti e perciò viene designato come **"cattivo"**

38.2.11. LE INTER-RELAZIONI TRA LE VARIE CLASSI DI LIPIDI



Con la possibilità sempre maggiore di valutare l'assetto lipidico (lipidomica) in modo integrato e complessivo, diviene essenziale ricordare che le classi di lipidi sono strettamente correlate tra loro

Figura 38.6. Relazioni tra le principali categorie di lipidi

Le relazioni tra le principali categorie di lipidi sono qui esemplificate attraverso molecole rappresentative di ogni classe e due vie principali a partire dal precursore a 2 atomi di carbonio acetil-coenzima A (CoA)

- prima via (frecce rosse): a partire dall'acetil-CoA formazione del precursore isoprenico a 5 atomi di carbonio isopentenil-pirofosfato, il mattone per la sintesi di lipidi prenolici e sterolici (n indica il numero di unità isopreniche)
- seconda via (frecce blu): a partire dall'acetil-CoA biosintesi degli acidi grassi. Gli acidi grassi a loro volta entrano a far parte di lipidi complessi - glicerolipidi, glicerofosfolipidi, sfingo-lipidi e lipidi sterolici. Alcuni acidi grassi vengono convertiti ad eicosanoidi

Gruppi sostituenti derivati dagli acidi grassi sono indicati in verde, atomi derivati dall'isoprene sono indicati in viola, il backbone derivato dal glicerolo in rosso, mentre quello derivato dalla serina è indicato in blu

Le frecce indicano trasformazioni tra le principali categorie lipidiche. I valori tra parentesi indicano il numero di analiti diversi tra loro all'interno della singola categoria lipidica

Liberamente tratto da: Quehenberger (2010, 2011)

38.2.12. QUADRO D'INSIEME DEL TRASPORTO DEI LIPIDI

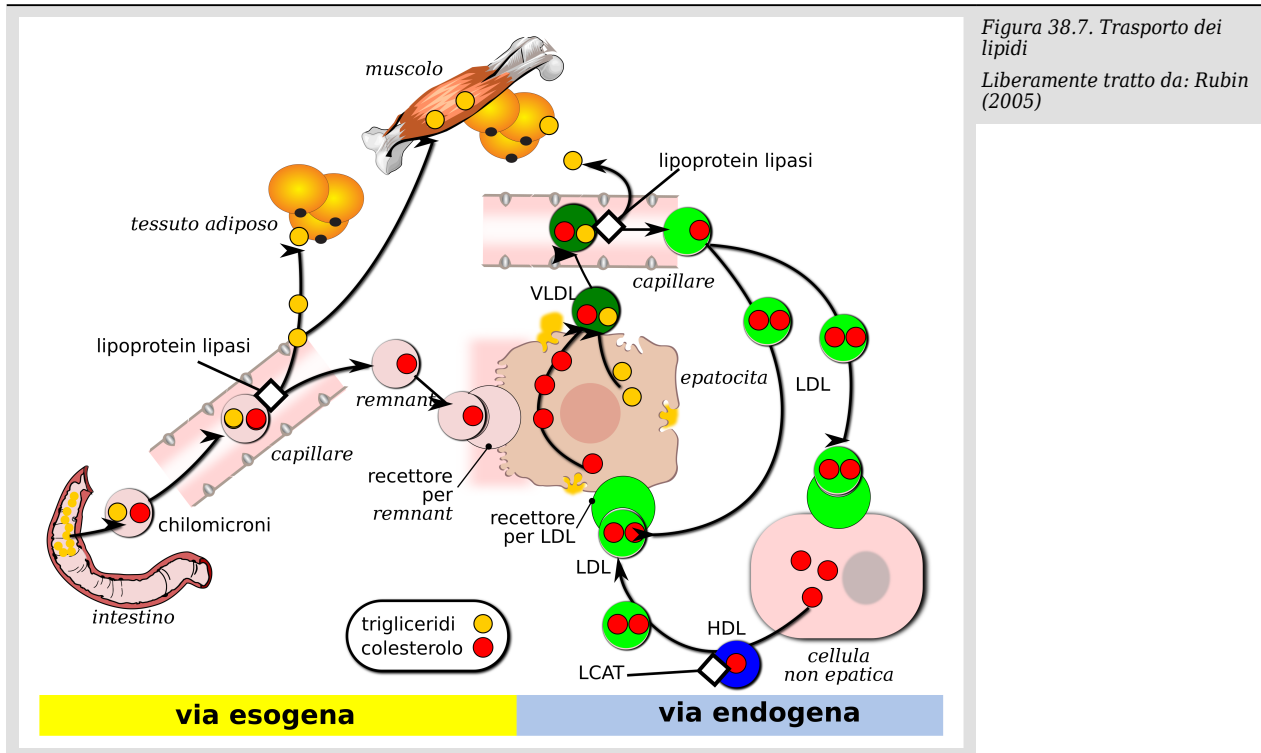


Figura 38.7. Trasporto dei lipidi

Liberamente tratto da: Rubin (2005)

38.2.13. LA LESIONE ELEMENTARE: L'ATEROMA



La lesione elementare dell'aterosclerosi si chiama **ateroma**

- l'ateroma è una lesione che inizia nella tonaca intima: si presenta essenzialmente con una proliferazione di cellule muscolari lisce e accumulo di lipidi
- gli ateromi si trovano sparsi nella parete delle arterie di grande e medio calibro (vasi ad alta pressione)
- la localizzazione degli ateromi varia da soggetto a soggetto ma statisticamente sono privilegiate alcune sedi caratterizzate da flusso vorticoso: ad es.: la "esse" della carotide interna, le biforcazioni
- la distribuzione casuale delle lesioni lascia intendere che lo stabilirsi di un ateroma è un fenomeno statistico, tutto sommato piuttosto raro, fenomeno tuttavia persistente per anni e che quindi diventa: certo per presenza, incerto per localizzazione
- la presenza di fattori di rischio aumenta la probabilità che un ateroma si formi e ne accelera la crescita, nonché favorisce l'insorgere di complicanze clinicamente significative

38.2.14. LE CELLULE DELL'ATEROMA



Non molto tempo fa, la maggior parte dei medici considerava l'ateroma come una raccolta inerte di colesterolo, calcio, e tessuto fibroso in costante ed ineluttabile crescita fino alla conclusiva ostruzione del vaso con conseguente interruzione del flusso ematico

Piuttosto che vedere l'ateroma come la progressiva chiusura di tubi con una poltiglia amorfa ora noi siamo in grado di valutare gli aspetti dinamici e vitali della lesione aterosclerotica



Le cellule proprie della lesione aterosclerotica sono:

- cellule endoteliali
- cellule muscolari lisce fibrogeniche
- cellule estranee come leucociti infiltranti



Questi vari tipi cellulari si scambiano attivamente messaggi che regolano funzioni critiche nell'induzione della lesione, e della sua progressione fino alle manifestazioni cliniche

38.2.15. FORMAZIONE DELL'ATEROMA

Fase 1

Danni cronici all'endotelio da:

- iper-lipidemia
- ipertensione
- fumo
- risposta immune

provocano un'aumentata permeabilità endoteliale mediata da NO, prostaciline, PDGF (*platlet derived growth factor*), angiotensina II ed endotelina

Le modificazioni più precoci avvengono nell'endotelio

- *up regulation* di molecole di adesione
 - migrazione di leucociti nella parete arteriosa mediata dalle LDL ossidate, e varie citochine
-

Fase 2

- Migrazione delle celle muscolari lisce dalla media all'intima sotto stimolo di PDGF (*platlet derived growth factor*), fattore di crescita dei fibroblasti FGF 2, TGF- β
 - Attivazione delle cellule T, mediato da TNF- α , IL-2 e fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche GM-CSF
-

Fase 3

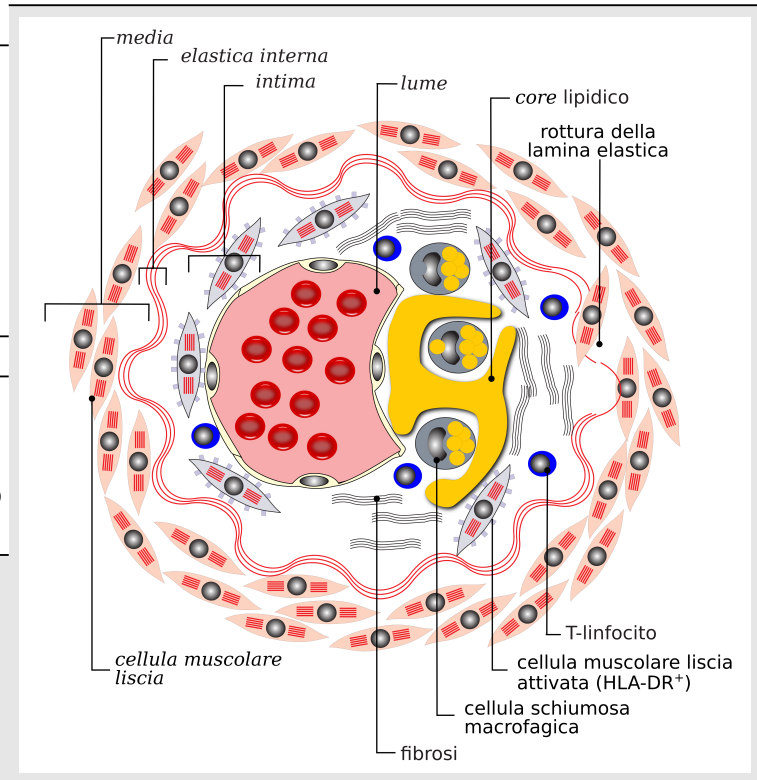
- I macrofagi e le cellule muscolari lisce fagocitano i lipidi
- Si formano strie lipidiche, consistenti inizialmente in monociti e macrofagi carichi di lipidi, soprattutto colesterolo (cellule schiumose) insieme a linfociti T
- In seguito giungono numerose cellule muscolari lisce capaci di attività fibrogenica

Fase 4

- Proliferazione delle cellule muscolari fibrogeniche
- Deposizione di collagene, matrice e accumuli extra-cellulari di lipidi in eccesso rispetto alle capacità di fagocitosi

Figura 38.8. Aterosclerosi: schema di lesione ateromatosa

Le cellule della tunica intima delle arterie spesso mostrano markers di attivazione di funzioni critiche nello sviluppo della lesione. I macrofagi esprimono il fattore pro-coagulante tissutale che favorisce la trombosi. Le cellule muscolari lisce intimali esprimono l'antigene di istocompatibilità HLA-DR, che normalmente manca

**38.2.16. COMPLICANZE DELLE LESIONI ATEROSCLEROTICHE**

La lesione aterosclerotica, non complicata, solitamente non dà segno clinico di sé, a meno che non raggiunga dimensioni tali da ostruire il lume del vaso in modo significativo. Quest'ultimo caso costituisce l'eccezione e non la regola

- anche lesioni che non provocano direttamente ostruzione delle arterie sono in grado di indurre la trombosi con ostruzione secondaria
 - trombi a livello coronarico sub-occlusivi od evanescenti possono far precipitare episodi di **angina instabile**
 - se il coagulo diventa ostruttivo e persiste, si può avere infarto acuto

38.2.17. ALTERAZIONI CELLULARI E COMPLICANZE

In aggiunta alla lesione aterosclerotica sopra descritta, la presenza di fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione) può causare alterazioni funzionali delle cellule endoteliali anche quando queste appaiono morfologicamente indenni

Es.:

- in condizioni normali l'acetilcolina, agendo sulle cellule endoteliali, stimola la vasodilatazione arteriolare
- in presenza di una "disfunzione endoteliale", l'acetilcolina determina vasocostrizione

Questo effetto paradossale può contribuire, a livello coronarico, alla genesi della sindrome coronarica acuta

38.2.18. MACROFAGI E FORMAZIONE DELL'ATEROMA

☞ I monociti ematici richiamati nell'ateroma nascente si imbibiscono di lipidi e si trasformano in macrofagi
I macrofagi carichi di lipidi, chiamati cellule schiumose, hanno un ruolo importante nella formazione dell'ateroma nascente

☞ In risposta al carico di lipidi i macrofagi possono produrre apo-lipoproteina-E (apo-E)
Questa proteina va a costituire lipo-proteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL) e indirizza il colesterolo in esse contenuto (colesterolo "buono") al catabolismo periferico
In questo modo un prodotto dei macrofagi può promuovere un efflusso di colesterolo dalla lesione

☞ I macrofagi, o perché sovraccarichi di lipidi o in risposta a segnali infiammatori, possono morire all'interno della lesione
Le cellule schiumose danneggiate in modo irreparabile rilasciano il loro contenuto, dando origine alla porzione centrale della lesione conosciuta come *core necrotico*, che è altamente trombogena se entra in contatto con il sangue

38.2.19. MACROFAGI ED EVOLUZIONE DELL'ATEROMA

☞ I macrofagi possono elaborare fattori di crescita, un'ampia serie di citochine, sostanze pro-coagulanti incluso il fattore pro-coagulante tissutale ed enzimi che possono contribuire al rimodellamento vascolare e all'instabilità della placca

Molte di queste funzioni macrofagiche a loro volta dipendono dalle citochine rilasciate dalle cellule vicine

- Es.: le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce nell'ateroma secernono molecole attivanti o stimolanti la crescita dei macrofagi come il *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF)

Questo tipo di scambio di segnali tra cellule vicine costituisce un tipico esempio di controllo paracrino

38.2.20. SCAMBIO DI MEDIATORI TRA LE CELLULE DELLA LESIONE DURANTE L'ATEROGENESI

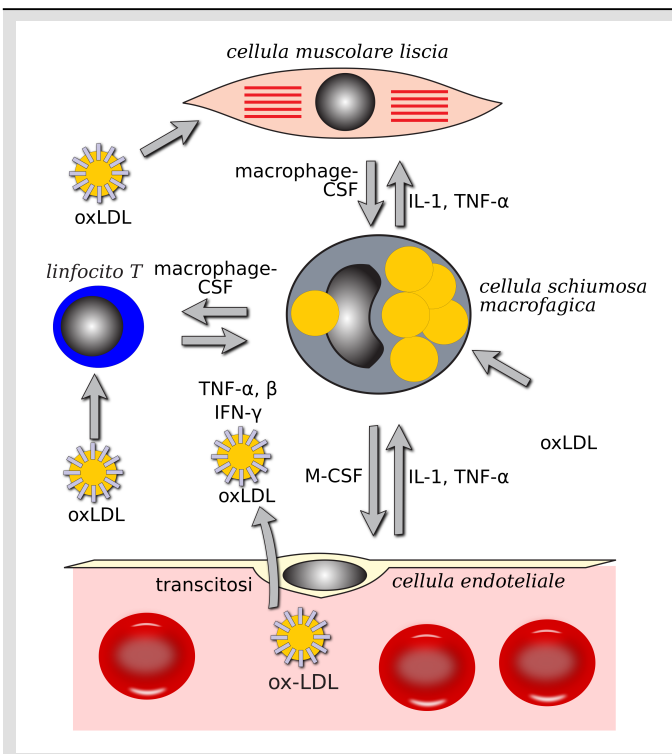


Figura 38.9. Aterosclerosi: mediatori cellulari
Stimoli presenti nell'ateroma come le lipo-proteine ossidate (ox-LDL) possono evocare l'espressione da parte di cellule vascolari e di linfociti di vari mediatori. Solo alcuni mediatori ed alcune possibili vie sono indicate nello schema
CSF: colony stimulating factor, fattore stimolante le colonie;
IL: interleuchina; TNF: tumor necrosis factor; IFN: interferone; oxLDL: lipo-proteine a bassa densità ossidate

38.2.21. LINFOCITI

- ☞ L'infiammazione in corso nell'ateroma include una componente immunitaria dato che le cellule T appaiono cronicamente attivate come se avessero trovato nella lesione l'antigene corrispondente
- Queste cellule T elaborano l'interferone- γ (IFN- γ) che rappresenta un indicatore della loro attivazione
- Gli antigeni che possono stimolare le cellule T negli ateromi non sono ancora stati identificati con certezza, anche se validi candidati sono le lipo-proteine modificate e le *heat shock proteins*

38.2.22. MEDIATORI DELLA FIBROSI

- ☞ A mano a mano che l'ateroma evolve dalle strie lipidiche iniziali ricche di cellule schiumose in lesioni più fibrose, divengono più prominenti l'accumulo di cellule muscolari lisce e la sintesi di matrice extra-cellulare
- I mediatori rilasciati sia dai macrofagi che dai linfociti influenzano la funzione delle cellule muscolari lisce che sono in grado di differenziarsi in cellule secernenti fibre e matrice extra-cellulare
- ☞ Tra i mediatori ha un ruolo importante il *platelet-derived growth factor* (PDGF)
- Questa proteina stimola la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, e la sintesi da parte di queste ultime di costituenti della matrice extra-cellulare
- Deve il suo nome alle piastrine dove è stata individuata per la prima volta, ma può essere prodotta anche dalle cellule della parete dei vasi ed anche i macrofagi stessi sono in grado di produrne una forma particolare
- Anche le cellule muscolari lisce sono in grado di sintetizzare una isoforma di PDGF
- Questa modalità di produzione di un mediatore che agisce sulla medesima cellula che lo ha prodotto si chiama controllo autocrino

38.3. Formazione di una lesione avanzata, complicata

38.3.1. PLACCHE FIBROSI INSTABILI

- ☞ La rottura o l'ulcerazione della placca fibrosa può condurre rapidamente a trombosi
- Di solito avviene in siti di assottigliamento della capsula fibrosa dovuto a continuo arrivo ed attivazione di macrofagi che rilasciano metallo-proteinasi ed altri enzimi *in loco*
- Gli enzimi causano degradazione della matrice che può condurre ad emorragia dai *vasa vasorum* o dal lume dell'arteria con conseguente formazione di trombo ed occlusione dell'arteria

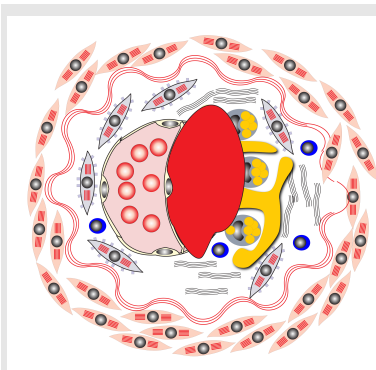


Figura 38.10. Ateroma: emorragia intra-placca

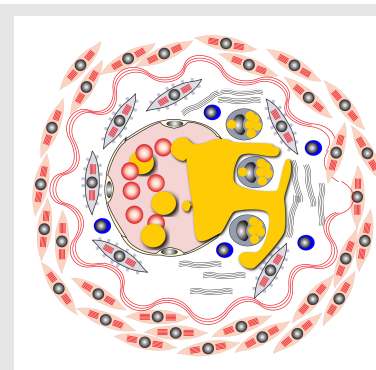


Figura 38.11. Ateroma: ulcerazione

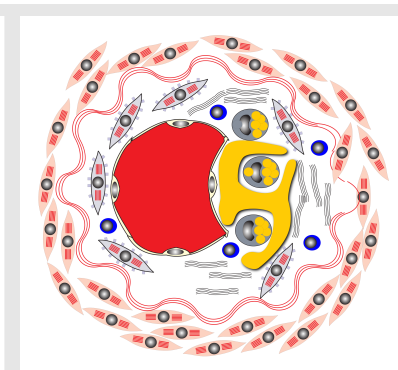


Figura 38.12. Ateroma: trombo

38.3.2. ASPETTO ISTOLOGICO DI LESIONI ATEROSCLEROTICHE COMPLICATE

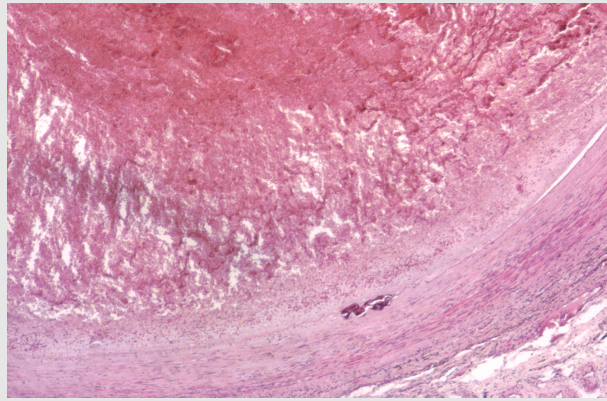


Figura 38.13. Arterie poplitea: aterosclerosi con calcificazione e trombosi a piccolo ingrandimento

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

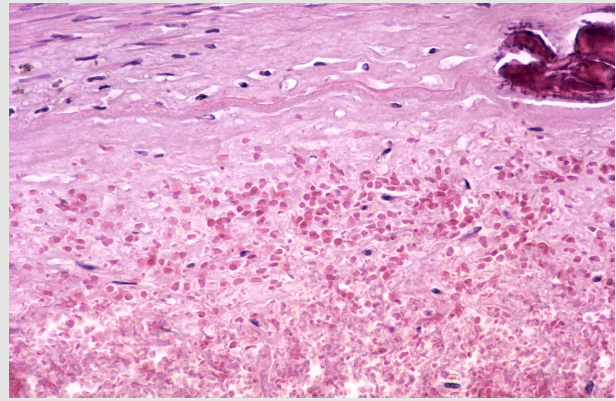


Figura 38.14. Arteria poplitea: aterosclerosi con calcificazione e trombosi a ingrandimento maggiore

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

38.4. Lipo-proteine e progressione dell'aterosclerosi



La gravità e la precocità delle lesioni aterosclerotiche sono legate all'assetto lipidico, ed in particolar al livello di colesterolo in lipo-proteine **a bassa densità** (LDL)

Il trattamento farmacologico di pazienti predisposti all'aterosclerosi precoce con agenti ipo-lipidemici riduce i rischi di malattia ischemica coronarica ed allunga la sopravvivenza

Tabella 38.76: Dislipoproteinemie e loro associazione con l'aterosclerosi

Difetti delle apo-lipoproteine	Aspetti clinici	Aterosclerosi
Deficienza di Apo A1	assenza di HDL	grave
Varianti di Apo A1	ridotte HDL	variabile
Abeta-lipoproteinemia (ApoB-100 + -48)	atassia, malassorbimento, anemia emolitica, disturbi della vista	assente
Assenza di ApoB-100	atassia moderata, malassorbimento	assente
Assenza di ApoCII	iper-lipidemia di tipo 1: iper-trigliceridemia grave	variabile
Difetti enzimatici		
Deficienza di lipoprotein lipasi	dislipidemia di tipo I: iper-trigliceridemia	minima
Deficienza di lipasi epatica	elevazione delle IDL e HDL	severa
Deficienza di lecitina:colesterolo acil transf.	opacità corneali, iper-trigliceridemia moderata, ridotte HDL	variabile
Deficienza di recettore		
Iper-colesterolemia familiare	dislipidemia di tipo II: elevazione grave delle LDL	prematura, grave

38.4.1. EFFETTI NEGATIVI DELL'OMOCISTEINA

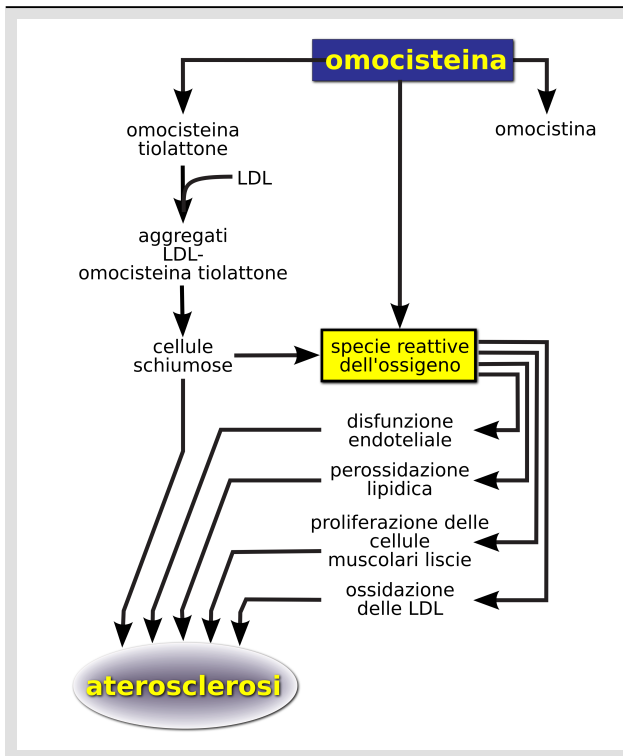


Figura 38.15. Omocisteina ed aterosclerosi
Liberamente tratto da (1999)

L'omocisteina è un amminoacido presente nel plasma. Studi epidemiologici hanno dimostrato che un eccesso di omocisteina rappresenta un fattore di rischio.

Gli effetti avversi che sono stati imputati all'omocisteina implicano un danno ossidativo alle cellule endoteliali, ed una aumentata proliferazione delle cellule muscolari lisce dopo metabolismo dell'omocisteina ad omocistina ed omocistina-tiolattone.

Le modificazioni ossidative delle lipo-proteine a bassa densità (LDL) promuovono la formazione delle cellule schiumose, che a loro volta producono altre forme reattive dell'ossigeno.

38.5. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Libby, P. (2008) *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature* 420, :868-874

Quehenberger, O., Armando, A.M., Brown, A.H., Stephen B. Milne, S.B., Myers, D.S., Alfred H. Merrill, A.H., Bandyopadhyay, S., Jones, K.N., Kelly, S., Shaner, R.L., Sullards, C.M., Wang, E., Murphy, R.C., Barkley, R.M., Leiker, T.J., Raetz, C.R.H., Guan, Z., Laird, G.M., Six, D.A., Russell, D.W., McDonald, J.G., Subramaniam, S., Fahy, E., Dennis, E.A. (2010) *Lipidomics reveals a remarkable diversity of lipids in human plasma*. *J. Lipid. Res.* 51, 3299-3305

Quehenberger, O., Dennis, E.A. (2011) *The Human Plasma Lipidome*. *N. Engl. J. Med.* 365, 1812-1823

Rubin, R., Stryer, D.S. (2005) *Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. V ed. Lippincott, Philadelphia

Smith, C.M., Marks, A.D., Lieberman, M.A. (2005) *Marks' Basic Medical Biochemistry*. II ed. Lippincott Philadelphia

Siti web

library.med.utah.edu/WebPath

visitato il 01/12/2009

accessibile il 04/07/2012

