

Ringrazio la prof.ssa Perricone per questo invito.

Già in sede di introduzione di questo convegno si era posta l'attenzione sulla validità dell'approccio multidisciplinare. In particolare la medicina interna si giova dell'integrazione di varie sottobranche specialistiche.

Questo mio intervento non vuole essere tanto una lettura magistrale, quanto una sorta di introduzione, un "worm up", per le relazioni successive.

Ricollegandomi anche a quanto detto dal Dr. Cavaceppi, e approfittando della presenza dei politici, vorrei parlare di organizzazione sanitaria. Al giorno d'oggi si parla tanto di organizzazione in ambito sanitario, ed è giusto, perché la politica deve essere vicina a noi operatori sanitari, in un'ottica di programmazione a breve ed a lungo termine, allo scopo di razionalizzare le risorse. Paralleamente ai fattori organizzativi devono essere considerati i fattori culturali. Se facciamo uscire dalle scuole di specializzazione dei medici con un baglio culturale valido, e lo manteniamo con un costante aggiornamento, avremo degli operatori che sanno le cose e quindi hanno gli strumenti per utilizzare le risorse nel modo più appropriato.

Vorrei iniziare, parlando di fisiopatologia coronarica, ricordando la legge di Poiseuille, perché il flusso coronarico è regolato dal gradiente di pressione tra l'inizio e la fine del sistema ed inversamente proporzionale alle resistenze. Nel circolo coronarico possiamo considerare tre tipi di resistenze: R1 le resistenze a livello della coronaria epicardica, R2 a livello delle arteriole intramiocardiche e R3 a livello extravascolare.

Considereremo quindi ciascuno di questi livelli, che deve essere considerato nel particolare contesto del miocardio, come sarà d'accordo anche il qui presente Prof. Romeo. Noi cardiologi abbiamo spesso una visione incentrata sulla placca aterosomatica (resistenze intra-vascolari), ma spesso non pensiamo al fatto che le coronarie sono arterie che si trovano nel contesto del muscolo cardiaco e quindi, il flusso coronarico è soggetto anche alle variazioni delle resistenze extra-vascolari.

Come dico sempre agli studenti, il circolo coronarico ha realizzato il federalismo, perché è sganciato da quello che è il circolo sistemico; questo è schematizzato dalla cosiddetta "curva di autoregolazione": infatti per un ampio range di pressioni di perfusione (da 50 a 200 mmHg) il flusso coronarico viene mantenuto costante. Tuttavia bisogna considerare che questi meccanismi di regolazione non avvengono allo stesso modo in tutti gli strati del miocardio: infatti gli strati subendocardici, in condizioni di base, sono più vasodilatati del subepicardio. Questo succede perché il subendocardio risente maggiormente delle forze compressive muscolari, e della pressione endoventricolare, in sistole. La curva di autoregolazione ci mostra come sia possibile, entro certi limiti, agire sulla vasodilatazione coronarica. Quanto ciò sia possibile è indice della cosiddetta riserva coronarica. Da quello che abbiamo detto prima si evince che a livello subendocardico la riserva coronarica è quindi minore; questo spiega perché il subendocardio è maggiormente vulnerabile all'ischemia ed è pertanto precocemente interessato da essa, rispetto al subepicardio.

Il flusso coronarico è regolato da una serie di fattori responsabili della capacità di autoregolazione: fattori metabolici, nervosi, umorali, endoteliali.

Molto importante ricordare che esiste una correlazione diretta tra il consumo miocardico d'ossigeno e il flusso coronarico e che, particolarmente a livello cardiaco, al contrario di quello che avviene nel circolo sistemico, l'estrazione di ossigeno è già massimale in condizioni di base, pertanto un aumento del fabbisogno di ossigeno può essere soddisfatto soltanto con un incremento del flusso coronarico. Chi controlla il consumo miocardico di ossigeno, e quindi il metabolismo, è il tono delle arteriole. Modificazioni patologiche di tale regolazione endotelio-dipendente sono particolarmente evidenti nel soggetto diabetico.

Pur essendo prevalente la regolazione metabolica, interviene anche una regolazione nervosa, legata al sistema simpatico e all'attivazione dei recettori alfa e beta. La

prevalenza della regolazione metabolica è dimostrata da studi con il cold pressure test, infatti, pur provocando una stimolazione alfa (vasocostrittrice), determina tuttavia un aumento del flusso coronarico (vasodilatazione), perché aumenta il consumo miocardico di ossigeno. Diversamente, nel soggetto con disregolazione coronarica (es. nel paziente iperteso e/o diabetico, non necessariamente con stenosi coronariche), si ha una prevalenza della regolazione nervosa, con risultante vasocostrizione.

Nella cardiopatia ischemica, concetto diverso dalla coronaropatia per se, come sappiamo ci deve essere una discrepanza tra richiesta e apporto miocardico di ossigeno. Ci sono vari fattori che influenzano sia l'una che l'altro. Il flusso di ossigeno al miocardio giunge prevalentemente, se non esclusivamente, durante la distole, quindi dobbiamo considerare fattori come la frequenza cardiaca e la rigidità di camera.

Nel soggetto ipertiroideo, per esempio, abbiamo una serie di effetti (in parte diretti, in parte mediati dall'aumento del metabolismo: "stato ipercinetico") sul cuore, che possono essere sintetizzati come: effetto cromotropo ed inotropo positivo; al contrario nell'ipotitoidismo.

Nella tireotossicosi possiamo avere una insufficienza cardiaca "ad alta portata"; cioè la portata cardiaca, dai valori normali di 4,5-5 L/min, è maggiore (6,5-7 L/min); ma allora come possiamo parlare di "insufficienza cardiaca"? Questa è dimostrata da un aumento del Delta artero-venoso di ossigeno, ovvero sia l'organismo tende ad estrarre maggiormente ossigeno nei tessuti periferici, perché, nonostante la portata sia alta, essa è tuttavia insufficiente a soddisfare le esigenze dell'organismo. Questo si ripercuote anche sul circolo coronarico, perché, essendo il flusso coronarico maggiore già in condizioni di base, vi è una minore capacità di incremento dello stesso in condizioni di aumentate richieste, ovvero sia una ridotta riserva coronarica.

E' ormai assodato da anni che l'endotelio non è solamente una interfaccia sangue/cellule, ma esso stesso il più grande organo paracrino dell'organismo. Nel distiroidismo la funzione endoteliale è grandemente alterata e questo è dimostrato dalla disreattività al test all'acetilcolina ("endotelio dipendente"). In condizioni normali l' Ach causa vasodilatazione, mentre si è dimostrata una vasocostrizione, correlata inversamente ai livelli di TSH.

La funzione fisiologica degli ormoni tiroidei (T3, isoenzimi W1 e W3) sul miocardio è quella di provocarne un rimodellamento armonico (come si verifica per es. negli atleti); questo è un effetto diretto che causa modificazioni trascrizionali dei geni dell'alfamiosina, dei recettori beta adrenergici, delle pompe Na/K e dei canali del K. Insieme a meccanismi nucleari, sono stati dimostrati meccanismi citoplasmatici coinvolgenti la sintesi proteica.

In condizioni di ipotiroidismo possiamo andare incontro ad una vera e propria miocardiopatia con disfunzione dapprima sistolica, successivamente diastolica.

Passiamo ora all'argomento diabete; anche qui non ho la presunzione di essere esaustivo perché ci sarà qualcuno che potrà parlarne con maggiore competenza, tuttavia vorrei lanciare una provocazione. I meccanismi della vasculopatia diabetica sono ben noti e sono legati all'iperglicemia, alla resistenza insulinica (ed all'iperinsulinemia compensatoria), ai fenomeni di stress ossidativo, alla concomitante dislipidemia, allo stato procoagulante, antifibrinolitico e alle anomalie genetiche proprie del diabete. Effettivamente si è visto che gli effetti dell'insulina sono mediati da un recettore specifico che influenza la via delle map-chinasi; questa a sua volta causa tutta una serie di regolazioni complesse coinvolgenti tra l'altro il reuptake del glucosio a livello del muscolo scheletrico ed influenza il delicato equilibrio endoteliale tra fattori vasodilatatori e vasocostrittori.

Adesso vorrei proiettare una serie di diapositive che mostrano il rapporti esistenti tra le modificazioni metaboliche indotte dal diabete e le modificazioni dell'emodinamica, come per esempio l'aumento del volume plasmatico, fenomeni vasodilatatori e vasocostrittori. porrei anche l'attenzione sui rapporti tra isulinoresistenza/iperinsulinismo ed aterosclerosi "accelerata" con le ben note ripercussioni sia a livello coronarico che cerebrovascolare.

Ed ancora le interrelazioni tra insulinoresistenza e disfunzione endoteliale, supportate dalla tossicità del glucosio e del ruolo dei processi infiammatori. Anche l'iperglicemia acuta può alterare di per se la vasodilatazione endotelio-dipendente e la vasodilatazione mediata dalla muscolatura liscia vascolare (endotelio-indipendente). Per terminare il discorso sul diabete vorrei ricordare la macroangiopatia (che agisce sui grossi vasi coronarici) e la microangiopatia (che agisce sul microcircolo coronarico), ma anche la neuropatia autonoma che influenza in particolare il controllo nervoso dell'attività cardiaca. Può essere descritta quindi una vera e propria "cardiomiopatia diabetica" che provoca in ultima analisi alterazioni della compliance cardiaca, anomalie del trasporto del calcio.

Per parlare un po' di storia della fisiopatologia della cardiopatia ischemica, abbiamo vissuto diverse fasi. La prima fase è stata quella della meccanica idraulica (anni '50-'70), quando si poneva l'accento sui meccanismi della stenosi coronarica sul flusso (perdita di pressione, ΔP). Poi abbiamo vissuto una seconda fase quando si poneva l'accento sullo spasmo coronarico, e sembrava che più o meno tutti i pazienti ischemici avessero un qualche grado di spasmo micro o macrovascolare. Recentemente stiamo vivendo una terza fase, che potremmo definire fase biologico-funzionale a livello di placca. Sappiamo che esistono placche stabili e placche instabili, placche vulnerabili e non vulnerabili. E qui sorge la controversia di come si inseriscono i processi infiammatori; personalmente, ed in questo sono in sintonia con il qui presente prof. Romeo, diversamente da altri colleghi, ritengo che i processi flogistici siano una conseguenza, non il *primum movens*, dell'aterosclerosi coronarica. In una quarta fase, metabolico-funzionale, potremmo andare meglio a ricercare le interrelazioni tra microcircolo, macrocircolo e metabolismo miocardico. Se andiamo a leggere alcuni trattati di 30-40 anni fa, già allora si parlava di fattori estranei alla lesione anatomica coronarica (muscolare, vascocostrizione, sfinteri precapillari, aumento del tono adrenergico, fattori metabolici), tutti quei fattori che in qualche modo sono alterati nel soggetto tireopatico o diabetico. Per finire, dobbiamo quindi porre l'attenzione, non solo sul macrocircolo, ma anche sul microcircolo coronarico e le loro influenze metaboliche sul muscolo cardiaco.

Ed allora, condizioni come il diabete e le tireopatie, per la loro alta prevalenza nella popolazione generale, ritengo non debbano essere considerate dei meri fattori di rischio, ma essendo delle vere e proprie patologie, potrebbero rappresentare dei modelli sperimentali di studio capaci potenzialmente di fare più luce su quella che è la complessa fisiopatologia del circolo coronarico.