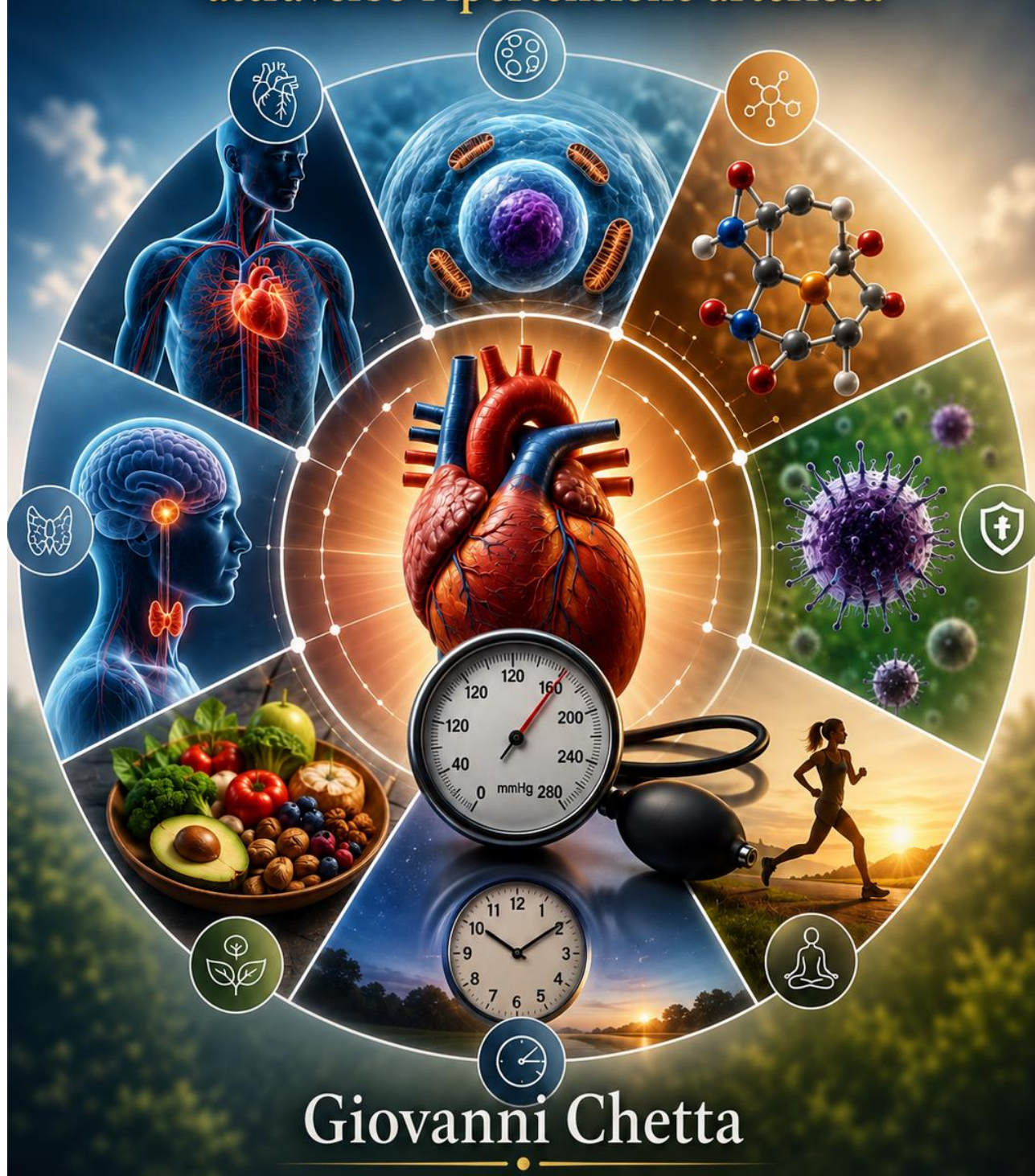


OLTRE LA PRESSIONE

Viaggio nella fisiologia dell'organismo
attraverso l'ipertensione arteriosa



Giovanni Chetta

Sommario

Introduzione	3
Guida alla lettura	5
LA FISILOGIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA	6
La pressione arteriosa: molto più di un numero	6
La grande rete della regolazione pressoria	11
UN VIAGGIO ALL'INTERNO DEL NOSTRO ORGANISMO.....	19
L'endotelio	19
Glicocalice.....	24
L'ossido nitrico (NO)	29
NO ed eNOS.....	29
Il lato oscuro dell'ossido nitrico.....	34
Lo shear stress	38
Shear stress ematico.....	38
L'esercizio fisico: un allenamento per l'endotelio	42
Shear Stress Biomeccanico	44
La placca aterosclerotica	46
Le calcificazioni vascolari:.....	52
Approfondimento - Vitamina K2 (MK-7): un possibile alleato contro la calcificazione vascolare / confronto con Nattokinasi	59
Il cuore	62
Le arterie.....	70
Il rene.....	76
Sodio e potassio.....	82
Il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)	88
Cosa è il RAAS	88
L'angiotensina II.....	90
Longevità vs Invecchiamento	92
Il sistema nervoso autonomo	96
Il metabolismo.....	105
L'infiammazione cronica di basso grado	111
Il microbiota intestinale.....	120
La matrice extracellulare: l'architettura invisibile della pressione arteriosa	127
LA MEDICINA INTEGRATA.....	138
Valutazione del soggetto iperteso.....	139

Approfondimento - Valori fisiologici e diagnostici della pressione arteriosa.....	144
La terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa.....	145
I sette pilastri della fisiologica salute cardiovascolare	152
Conclusione	157
Bibliografia essenziale	159
L'Autore	162

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari ed è responsabile, direttamente o indirettamente, di milioni di decessi ogni anno. Nonostante i grandi progressi compiuti nella comprensione dei suoi meccanismi fisiopatologici e nelle possibilità terapeutiche, rimane una condizione molto diffusa, spesso sottodiagnosticata e non sempre trattata in modo ottimale.

Tradizionalmente l'ipertensione viene definita come un aumento persistente dei valori della pressione arteriosa oltre limiti convenzionalmente stabiliti. Questa definizione è indispensabile nella pratica clinica perché consente di identificare i soggetti a maggior rischio cardiovascolare e di orientare le decisioni terapeutiche. Descrive però il fenomeno, non la sua origine.

La pressione arteriosa non è una malattia: è il risultato dell'interazione continua tra molti sistemi biologici che cooperano per garantire la perfusione degli organi e mantenere l'omeostasi. Ogni variazione pressoria esprime un equilibrio dinamico al quale partecipano cuore, vasi sanguigni, rene, sistema nervoso autonomo, sistema endocrino, metabolismo, matrice extracellulare, microbiota e numerosi altri meccanismi di regolazione.

Per comprendere realmente l'ipertensione non basta conoscere i valori pressori o i farmaci utilizzati per ridurli; bisogna comprendere la fisiologia che li genera.

Da questa impostazione nasce il libro.

Il volume non si limita a descrivere l'ipertensione arteriosa: accompagna il lettore dalla fisiologia cardiovascolare alla fisiopatologia e alla medicina integrata. Ogni capitolo affronta un elemento di un sistema biologico complesso e strettamente interconnesso, con l'obiettivo di ricomporre una visione unitaria della malattia.

Negli ultimi decenni la ricerca ha modificato in modo sostanziale il modo di interpretare l'ipertensione. Se in passato l'attenzione era rivolta soprattutto al cuore e ai vasi come elementi meccanici del sistema circolatorio, oggi la regolazione della pressione arteriosa viene letta come il risultato di una fitta rete di segnali biochimici, endocrini, immunitari e metabolici.

L'endotelio è oggi riconosciuto come un vero organo endocrino, capace di produrre mediatori che modulano il tono vascolare, la coagulazione e l'infiammazione. Il glicocalice, per lungo tempo quasi ignorato, è un elemento essenziale della meccano-trasduzione e della protezione della parete vascolare. La matrice extracellulare non è soltanto un supporto strutturale ma partecipa attivamente al rimodellamento

arterioso. Microbiota intestinale, vitamina D, infiammazione cronica di basso grado e disfunzione mitocondriale hanno ampliato la comprensione dei meccanismi coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione.

È cambiato anche il concetto stesso di malattia cardiovascolare.

L'aterosclerosi non è più considerata un semplice accumulo di colesterolo nella parete arteriosa ma una patologia infiammatoria cronica. Anche l'ipertensione non può essere interpretata esclusivamente come un aumento delle resistenze periferiche o del volume circolante: è il risultato di alterazioni progressive dei meccanismi che regolano l'equilibrio cardiovascolare.

Questa prospettiva cambia anche il modo di affrontare il paziente.

Due individui con gli stessi valori pressori possono avere meccanismi fisiopatologici molto diversi. In uno può prevalere l'attivazione del sistema nervoso simpatico; in un altro la ritenzione di sodio; in un altro ancora l'insulino-resistenza, il rimodellamento vascolare o un'alterazione endocrina. La misurazione della pressione è quindi il punto di partenza del ragionamento clinico, non il punto di arrivo.

Il percorso del libro analizza i principali sistemi coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa, descrivendone fisiologia, alterazioni patologiche e implicazioni terapeutiche. L'attenzione è rivolta soprattutto ai meccanismi: comprenderli permette di leggere la clinica con maggiore consapevolezza e di utilizzare in modo più razionale gli strumenti terapeutici disponibili.

Ampio spazio è dedicato alle modificazioni dello stile di vita, parte integrante della prevenzione e della terapia antipertensiva. Alimentazione, attività fisica, controllo del peso corporeo, qualità del sonno, gestione dello stress e correzione dei fattori di rischio metabolici sono componenti essenziali di una strategia terapeutica globale. La terapia farmacologica conserva un ruolo centrale nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e, quando indicata, è imprescindibile; la gestione migliore nasce però dall'integrazione tra trattamento farmacologico, prevenzione e promozione della salute.

Il testo si rivolge a medici, specializzandi, studenti delle professioni sanitarie e a chi desidera approfondire i meccanismi biologici alla base della regolazione pressoria. Il linguaggio privilegia la chiarezza senza rinunciare al rigore scientifico e alla precisione terminologica, così da rendere accessibili anche i passaggi fisiopatologici più complessi.

La medicina evolve continuamente e parte delle conoscenze riportate in queste pagine deriva da una ricerca ancora in corso. Il libro va quindi inteso come uno strumento per sviluppare un approccio critico, capace di integrare evidenze scientifiche, ragionamento clinico e osservazione del singolo soggetto, non come un punto di arrivo definitivo.

Comprendere l'ipertensione significa comprendere il linguaggio con cui l'organismo cerca di preservare il proprio equilibrio. La pressione arteriosa non è soltanto un valore espresso in millimetri di mercurio: è l'espressione dinamica dell'interazione tra sistemi biologici che cooperano continuamente per garantire la vita.

Da qui prende avvio il percorso delle pagine che seguono, dalla fisiologia alla fisiopatologia fino alla terapia integrata dell'ipertensione arteriosa, con un obiettivo preciso: andare oltre il numero e comprendere i meccanismi che lo determinano.

Guida alla lettura

Il progetto

Il libro accompagna il lettore lungo un percorso progressivo di conoscenza. Non tutti i capitoli richiedono lo stesso livello di approfondimento e non tutti i lettori hanno le medesime esigenze. La struttura ricorrente dei capitoli consente quindi di modulare la lettura in base al tempo disponibile, agli obiettivi formativi e al livello di preparazione.

Per chi desidera una visione d'insieme

Il lettore che desidera acquisire i concetti fondamentali senza approfondire ogni dettaglio può concentrarsi sulla **Domanda iniziale**, sul **Take Home Message** e sui **Messaggi chiave**.

Questi tre elementi sintetizzano gli obiettivi del capitolo, ne evidenziano i concetti essenziali e permettono di coglierne il significato clinico anche con una lettura relativamente rapida.

Per chi vuole consolidare i concetti

I riquadri "**Fermati un attimo...**" rappresentano una pausa di riflessione all'interno del capitolo. Non introducono nuove nozioni ma aiutano a collegare quanto appena letto con la pratica clinica o con i meccanismi fisiopatologici descritti nelle pagine precedenti.

Il loro scopo è favorire il ragionamento, non la memorizzazione.

Per chi desidera comprendere i meccanismi

Il testo principale costituisce il nucleo del libro. Ogni argomento viene sviluppato partendo dalla fisiologia per arrivare alla fisiopatologia e, infine, alle implicazioni cliniche e terapeutiche.

Questa parte è rivolta soprattutto a medici, specializzandi, studenti delle professioni sanitarie e a tutti coloro che desiderano comprendere non solo **che cosa** accade, ma soprattutto **perché** accade.

Le figure e gli schemi

Le illustrazioni non hanno una funzione puramente descrittiva: sono parte integrante del percorso didattico e rendono visibili processi fisiologici e fisiopatologici complessi che spesso risultano più immediati in uno schema che in una lunga descrizione.

Le figure possono essere riprese anche al termine del capitolo come strumento di ripasso.

La bibliografia

Al termine del libro è riportata una bibliografia essenziale, selezionata privilegiando linee guida, revisioni sistematiche e lavori scientifici di riferimento. Essa permette al lettore interessato di approfondire i singoli argomenti e di confrontare le informazioni riportate con la letteratura più autorevole.

Un libro da leggere... e da consultare

Pur essendo concepito come un percorso organico, il volume può essere utilizzato anche come testo di consultazione. Ogni capitolo affronta uno specifico aspetto della regolazione della pressione arteriosa e mantiene una buona autonomia; il lettore può quindi seguire l'ordine proposto oppure raggiungere direttamente l'argomento di interesse.

L'auspicio è che ciascun lettore trovi il livello di approfondimento più adatto alle proprie esigenze. Per alcuni sarà sufficiente cogliere i concetti essenziali; per altri il valore del libro risiederà soprattutto nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici che collegano i diversi sistemi coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa.

In entrambi i casi l'obiettivo resta lo stesso: andare oltre il semplice valore numerico della pressione arteriosa per comprenderne il significato biologico e le implicazioni cliniche.

LA FISIOLÓGIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

La pressione arteriosa: molto più di un numero

Domanda

Che cos'è realmente la pressione arteriosa e perché l'organismo la regola con tanta precisione?

Take Home Message

La pressione arteriosa non rappresenta un obiettivo biologico ma uno strumento attraverso il quale l'organismo garantisce la perfusione di ogni tessuto. Comprendere questa differenza significa cambiare completamente il modo di interpretare l'ipertensione.

Il primo errore: pensare che l'organismo controlli la pressione

Se chiedessimo a uno studente di medicina o biologia quale sia la funzione della pressione arteriosa, probabilmente risponderebbe:

"Permettere al sangue di circolare nell'organismo."

La risposta è corretta ma incompleta.

L'organismo non genera pressione perché ha bisogno di produrre un determinato valore espresso in millimetri di mercurio, genera pressione perché ogni singola cellula dell'organismo, dal neurone della corteccia cerebrale all'epatocita, dalla fibra muscolare alla cellula renale, dipende da un continuo apporto di sangue. Senza un flusso sanguigno adeguato nessuna cellula potrebbe ricevere ossigeno, glucosio, aminoacidi, acidi grassi, vitamine, ormoni e tutti gli altri substrati necessari per produrre energia e mantenere la propria funzione.

Allo stesso tempo, il sangue rappresenta anche il principale sistema di rimozione dell'anidride carbonica e dei prodotti del metabolismo cellulare.

La funzione primaria del sistema cardiovascolare quindi non è mantenere una determinata pressione ma garantire un trasporto continuo di sostanze verso e dalle cellule.

La pressione arteriosa è semplicemente la forza fisica necessaria affinché questo trasporto possa avvenire.

Questa distinzione apparentemente sottile rappresenta uno dei concetti fondamentali dell'intera fisiologia cardiovascolare.

La vera priorità dell'organismo: mantenere la perfusione

Immaginiamo di alzarci improvvisamente dal letto. Nel giro di una frazione di secondo la gravità richiama verso gli arti inferiori alcune centinaia di millilitri di sangue. Se l'organismo non reagisse immediatamente, la quantità di sangue diretta al cervello diminuirebbe, provocando vertigini o perdita di coscienza.

Questo accade perché il cervello, pur rappresentando circa il 2% del peso corporeo, consuma circa il 20% dell'ossigeno utilizzato dall'intero organismo e possiede riserve energetiche estremamente limitate.

Entrano pertanto immediatamente in funzione numerosi sistemi di regolazione:

- I barocettori percepiscono la riduzione della pressione di perfusione.
- Il sistema nervoso simpatico aumenta la frequenza cardiaca e la contrattilità del miocardio.
- Le arteriole si contraggono selettivamente nei distretti meno prioritari.
- Le vene aumentano il proprio tono, favorendo il ritorno del sangue al cuore.

Nel giro di pochi secondi il flusso cerebrale viene ripristinato.

Nessuno di questi sistemi "conosce" il valore della pressione arteriosa. Ciò che viene continuamente monitorato è l'efficacia della perfusione degli organi.

La pressione rappresenta semplicemente una conseguenza delle strategie utilizzate per mantenerla.

L'organismo ragiona per priorità

Uno degli aspetti più affascinanti della fisiologia cardiovascolare è che non tutti gli organi ricevono sempre la stessa quantità di sangue. L'organismo modifica continuamente la distribuzione del flusso ematico in funzione delle necessità.

Durante un pasto aumenta la perfusione dell'apparato digerente. Durante una corsa intensa il flusso verso la muscolatura scheletrica può aumentare di oltre dieci volte. Durante un'emorragia la perfusione cutanea



e splancnica viene ridotta per preservare cervello e cuore. Durante l'apnea in immersione, il fenomeno del *blood shift* ridistribuisce il sangue verso il torace, contrastando la compressione idrostatica e proteggendo cuore e polmoni.

Questa capacità prende il nome di **redistribuzione del flusso ematico** ed è uno dei principali motivi per cui la pressione arteriosa non può essere interpretata come un parametro isolato.

Una pressione apparentemente "normale" può infatti associarsi a una perfusione inadeguata di alcuni tessuti, mentre una pressione relativamente elevata può rappresentare, almeno inizialmente, un meccanismo compensatorio necessario per mantenere il flusso verso organi vitali.

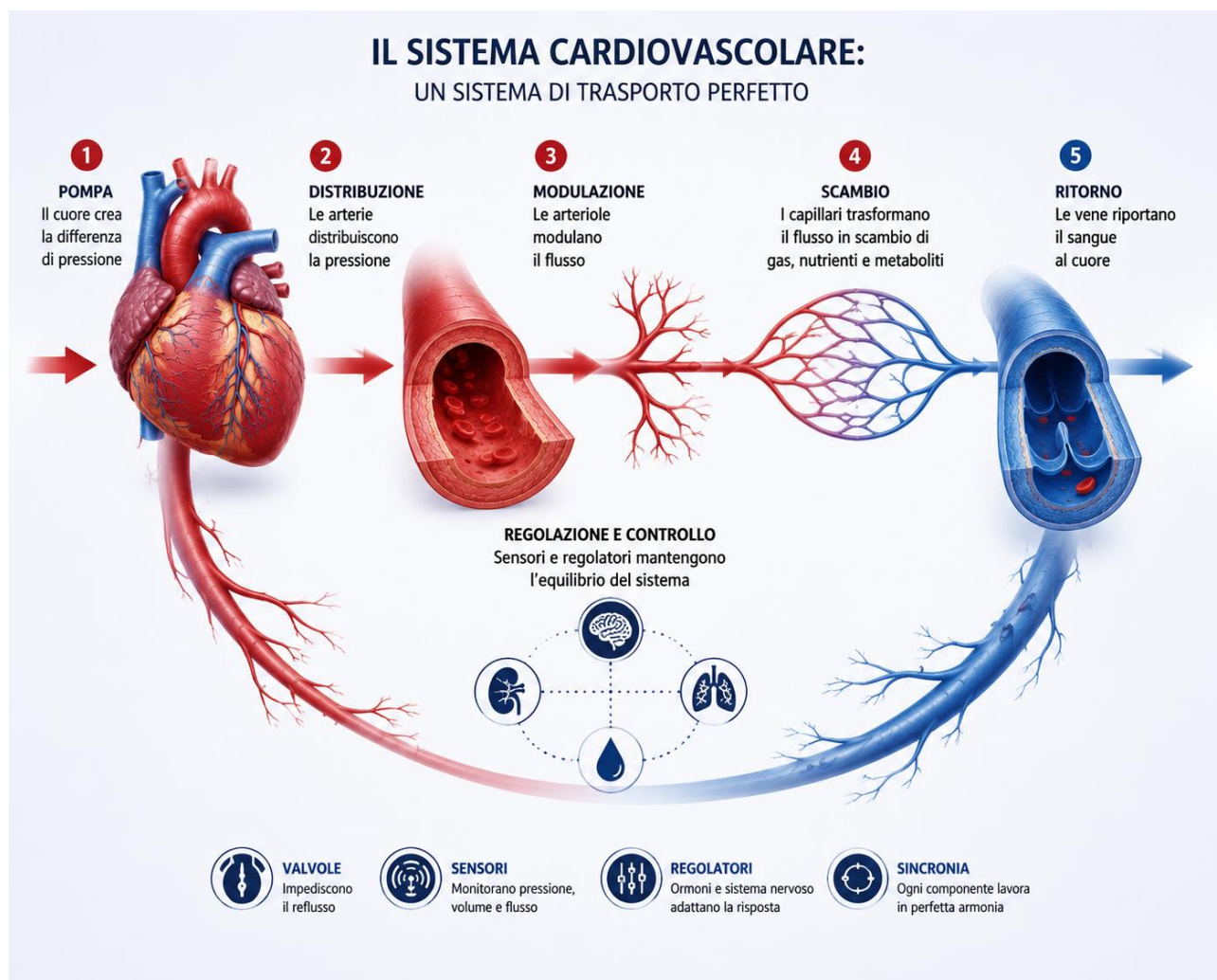
Questa osservazione non deve essere interpretata come una giustificazione dell'ipertensione arteriosa cronica, che rimane un importante fattore di rischio cardiovascolare, ma aiuta a comprendere perché l'organismo possa aumentare la pressione in determinate circostanze.

L'equilibrio tra pressione e flusso

La pressione arteriosa è spesso descritta come la forza che spinge il sangue attraverso i vasi. Questa definizione è corretta ma è utile introdurre un'altra prospettiva.

Dal punto di vista fisico, il sangue scorre perché esiste una differenza di pressione tra due punti del sistema circolatorio. Il cuore crea questa differenza di pressione contraendosi ritmicamente. Le arterie la distribuiscono. Le arteriole la modulano. I capillari la trasformano in scambio di gas, nutrienti e metaboliti. Le vene riportano il sangue al cuore.

L'intero apparato cardiovascolare può quindi essere considerato come un sofisticato sistema di trasporto nel quale pompa, tubazioni, valvole, sensori e regolatori lavorano in perfetta sincronia.



La pressione è soltanto una delle variabili che permettono a questo sistema di funzionare.

Approfondimento -La variabilità fisiologica della pressione arteriosa nelle 24 ore

La pressione arteriosa non rimane costante durante la giornata, ma varia continuamente in risposta ai ritmi biologici, all'attività del sistema nervoso autonomo, ai livelli ormonali, all'attività fisica, allo stato emotivo e al ciclo sonno-veglia. Questa variabilità rappresenta un fenomeno fisiologico indispensabile, che consente all'organismo di adattare la perfusione dei tessuti alle diverse esigenze metaboliche.

Nelle ore notturne, durante il sonno, la pressione arteriosa si riduce fisiologicamente di circa il 10-20% rispetto ai valori diurni. Questo fenomeno, definito *dipping*, è favorito dalla riduzione del tono simpatico, dall'aumento relativo dell'attività parasimpatica e dalla diminuzione delle richieste metaboliche dell'organismo.

Poco prima del risveglio inizia una progressiva risalita dei valori pressori (*morning surge*), legata all'attivazione del sistema nervoso simpatico, all'aumento della secrezione di cortisolo e catecolamine e alla preparazione dell'organismo per il ritorno all'attività. Nelle prime ore del mattino si osservano

generalmente i valori pressori più elevati della giornata, motivo per cui in questa fascia oraria si concentra una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari acuti, quali infarto miocardico e ictus cerebrale.

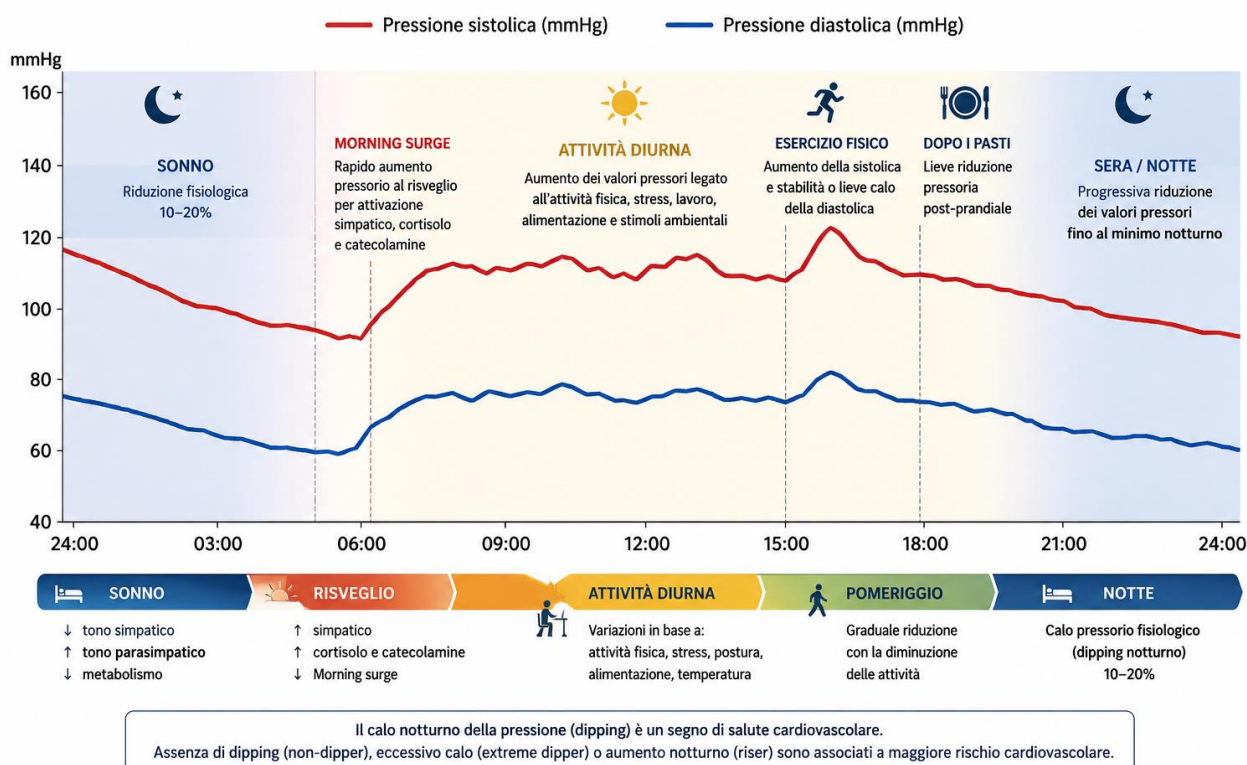
Durante il giorno la pressione arteriosa continua a oscillare fisiologicamente in funzione dell'attività lavorativa, dell'esercizio fisico, dell'alimentazione, dello stress emotivo, della postura e delle condizioni ambientali. Dopo i pasti può verificarsi una lieve riduzione della pressione arteriosa, soprattutto negli anziani, mentre l'attività fisica determina un aumento della pressione sistolica accompagnato, nella maggior parte dei casi, da una modesta riduzione o da una sostanziale stabilità della pressione diastolica.

Nelle ore serali, con la progressiva riduzione dell'attività quotidiana, i valori pressori tendono gradualmente a diminuire fino a raggiungere nuovamente il fisiologico calo notturno.

L'assenza della normale riduzione notturna (*non-dipping*), un'eccessiva caduta pressoria (*extreme dipping*) oppure un incremento della pressione durante il sonno (*reverse dipping* o *riser pattern*) rappresentano alterazioni del ritmo circadiano associate a un aumentato rischio cardiovascolare, renale e cerebrovascolare. Per questo motivo il monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM) costituisce uno strumento di grande valore clinico, poiché consente di valutare non solo i valori medi della pressione arteriosa, ma anche il suo comportamento nel corso dell'intera giornata e della notte.

Comprendere la fisiologica variabilità circadiana della pressione arteriosa significa riconoscere che non esiste un unico valore "normale", ma un equilibrio dinamico continuamente modulato dai sistemi di regolazione dell'organismo. È proprio l'alterazione di questa capacità di adattamento, più ancora del semplice incremento dei valori pressori, a caratterizzare molte forme di ipertensione arteriosa.

ANDAMENTO FISIOLOGICO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NELLE 24 ORE



Box – Fermati un attimo

Se domani inventassimo una tecnologia capace di garantire una perfetta perfusione di tutti gli organi senza aumentare la pressione arteriosa, l'organismo avrebbe ancora bisogno di sviluppare l'ipertensione?

La risposta è probabilmente no.

Questa semplice riflessione aiuta a comprendere perché la pressione non rappresenti il fine del sistema cardiovascolare ma uno dei mezzi attraverso cui esso mantiene l'omeostasi.

Messaggi chiave

- La pressione arteriosa è uno strumento fisiologico, non un obiettivo biologico.
 - L'organismo regola principalmente la perfusione degli organi.
 - Il sistema cardiovascolare è una rete dinamica che modifica continuamente il flusso ematico.
 - L'aumento della pressione può rappresentare inizialmente una risposta adattativa.
 - L'ipertensione cronica compare quando meccanismi fisiologici di compenso perdono la loro autoregolazione e diventano essi stessi fonte di danno.
-

La grande rete della regolazione pressoria

Domanda

Come fa l'organismo a mantenere stabile la pressione arteriosa nonostante migliaia di variazioni che avvengono ogni giorno?

Take Home Message

La pressione arteriosa non è controllata da un singolo organo, emerge dall'interazione continua di una rete di sistemi regolatori. Cuore, arterie, rene, sistema nervoso, sistema endocrino, endotelio e metabolismo dialogano costantemente per garantire la perfusione degli organi. L'ipertensione compare quando questa rete perde il proprio equilibrio.

Un direttore d'orchestra che non esiste

Se osservassimo l'organismo dall'esterno, potremmo pensare che debba esistere una sorta di "centralina" incaricata di regolare la pressione arteriosa. In realtà questa centralina non esiste.

Nessun organo decide autonomamente quale debba essere la pressione arteriosa. Ciò che osserviamo è il risultato di milioni di decisioni locali che vengono continuamente integrate tra loro.



Ogni secondo:

- il cervello modifica il tono simpatico;
- il cuore adatta frequenza e forza di contrazione;
- il rene decide quanta acqua e quanto sodio trattenere;
- l'endotelio regola il diametro dei vasi;
- le ghiandole endocrine rilasciano ormoni;
- i tessuti producono mediatori locali;
- il sistema immunitario rilascia citochine;
- i mitocondri modificano la produzione di energia;
- il microbiota produce metaboliti che raggiungono il circolo.

Nessuno di questi sistemi lavora autonomamente; ognuno influenza continuamente gli altri.

La pressione arteriosa rappresenta il risultato finale di questo dialogo.



L'organismo ragiona per priorità, non per numeri

Un altro degli errori più comuni consiste nel pensare che il corpo umano tenti costantemente di mantenere la pressione a 120/80 mmHg.

In realtà non esiste alcun sensore biologico programmato per mantenere quel valore.

L'organismo cerca piuttosto di rispondere a domande molto più semplici:

- Il cervello riceve abbastanza sangue?

- Il rene è sufficientemente perfuso?
- Il cuore riceve abbastanza ossigeno?
- I muscoli stanno lavorando?
- È presente un'emorragia?
- L'organismo è disidratato?
- È necessario dissipare calore?
- È necessario conservare liquidi?

Ogni risposta modifica contemporaneamente i numerosi sistemi regolatori.

Il valore pressorio che misuriamo con lo sfigmomanometro rappresenta semplicemente la fotografia istantanea di questo equilibrio.

I sette grandi regolatori attivi della pressione arteriosa

Per comprendere realmente l'ipertensione è utile intanto immaginare sette grandi sistemi che lavorano simultaneamente e in maniera integrata e attiva.

1. Il cuore

Il cuore rappresenta la pompa del sistema. Può aumentare o diminuire rapidamente la quantità di sangue immessa nella circolazione modificando:

- frequenza cardiaca;
- forza di contrazione;
- volume di eiezione.

È il principale regolatore della gittata cardiaca.

2. Le arterie

Le arterie non sono tubi passivi. Le grandi arterie funzionano come serbatoi elastici che immagazzinano energia durante la sistole e la restituiscono durante la diastole (effetto Windkessel).

Le arteriole invece rappresentano il principale regolatore delle resistenze periferiche. Anche una minima variazione del loro diametro modifica profondamente la pressione arteriosa.

3. L'endotelio

Per molti anni quasi ignorato, oggi l'endotelio è considerato uno dei principali organi endocrini dell'organismo: produce continuamente sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici, controlla l'infiammazione, la coagulazione, la permeabilità vascolare e il dialogo con il sistema immunitario.

Probabilmente la disfunzione endoteliale rappresenta uno dei primi eventi nello sviluppo dell'ipertensione.

4. Il rene

Il rene è il regolatore del lungo periodo: ogni giorno filtra circa 180 litri di plasma.

È sufficiente modificare di pochi grammi al giorno il bilancio del sodio per determinare importanti variazioni del volume extracellulare e quindi della pressione arteriosa.

Guyton definiva il rene il principale regolatore della pressione nel lungo termine.

5. Il sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso rappresenta il regolatore più rapido, nel giro di pochi secondi può modificare:

- frequenza cardiaca;
- contrattilità;
- tono venoso;
- tono arteriolare;
- rilascio di renina.

Stress, emozioni, dolore, esercizio fisico e qualità del sonno influenzano continuamente questa componente.

6. Il sistema endocrino

Numerosi ormoni partecipano al controllo della pressione, tra i principali:

- angiotensina II;
- aldosterone;
- vasopressina;
- adrenalina;
- noradrenalina;
- peptidi natriuretici;
- insulina;
- cortisolo;
- ormoni tiroidei.

Nessuno di essi agisce isolatamente, l'effetto finale dipende dall'equilibrio reciproco.

7. Il metabolismo

Per lungo tempo considerato secondario, oggi il metabolismo occupa una posizione centrale. Insulino-resistenza, obesità viscerale, infiammazione cronica, disfunzione mitocondriale e alterazioni del microbiota influenzano direttamente:

- funzione endoteliale;
- attività simpatica;
- RAAS;
- stress ossidativo;
- rigidità arteriosa.

L'ipertensione viene oggi considerata anche una malattia metabolica.

Una rete non una cascata

La fisiologia viene spesso rappresentata come una successione lineare di eventi:

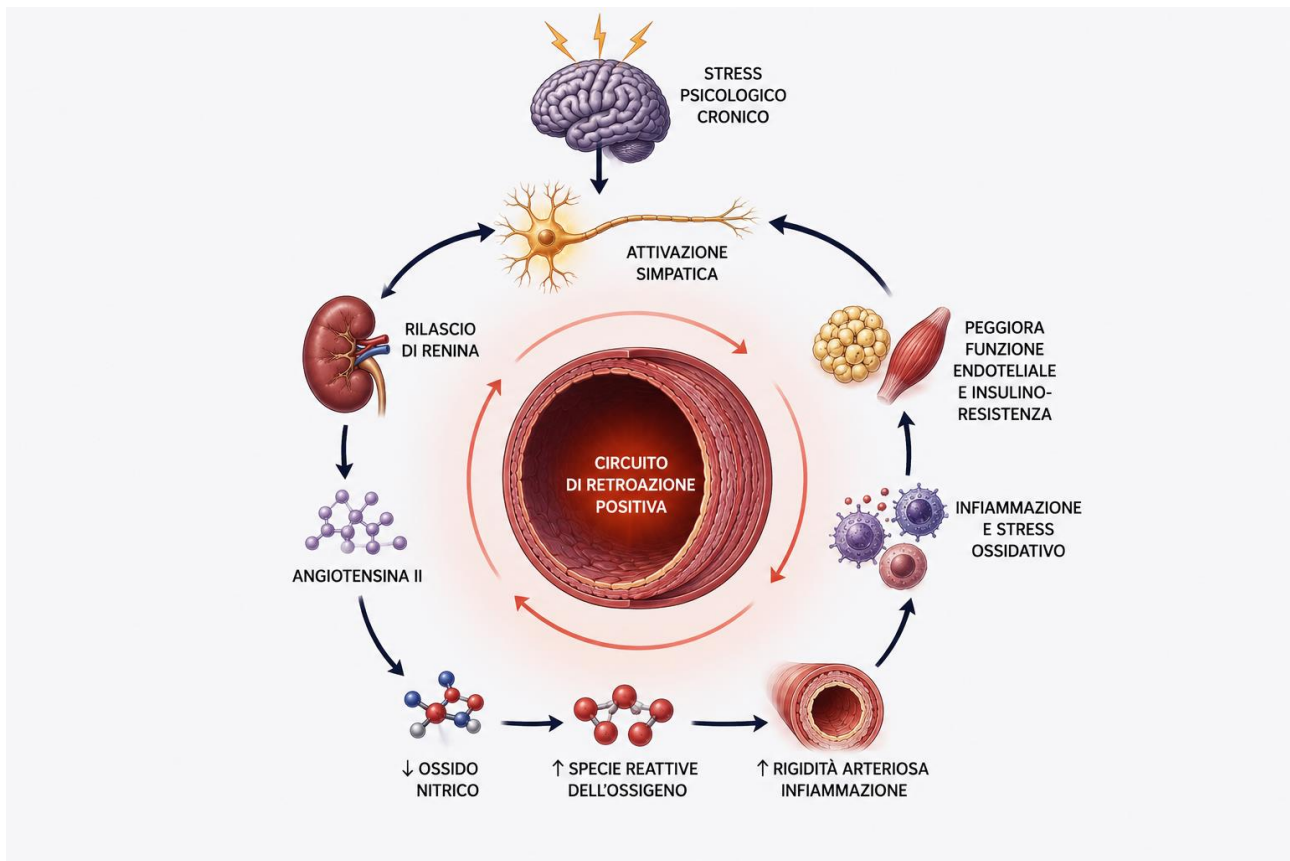
Stimolo → risposta → effetto.

L'organismo reale funziona in modo completamente diverso:

ogni sistema comunica con tutti gli altri.

A esempio, uno stress psicologico cronico può attivare il sistema nervoso simpatico. Quest'ultimo stimola il rilascio di renina aumentando la produzione di angiotensina II. L'angiotensina II riduce la biodisponibilità dell'ossido nitrico, favorisce la produzione di specie reattive dell'ossigeno, aumenta la rigidità arteriosa e induce infiammazione. A loro volta, infiammazione e stress ossidativo peggiorano la funzione endoteliale, aumentano l'insulino-resistenza e mantengono attiva la risposta simpatica.

Il risultato è un circuito di retroazione positiva nel quale il meccanismo che inizialmente aveva una funzione adattativa finisce per autosostenersi.



Questo è uno dei principi fondamentali della fisiopatologia dell'ipertensione cronica.

Dall'omeostasi all'allostasi

Uno dei concetti più importanti della fisiologia moderna è quello di **allostasi**.

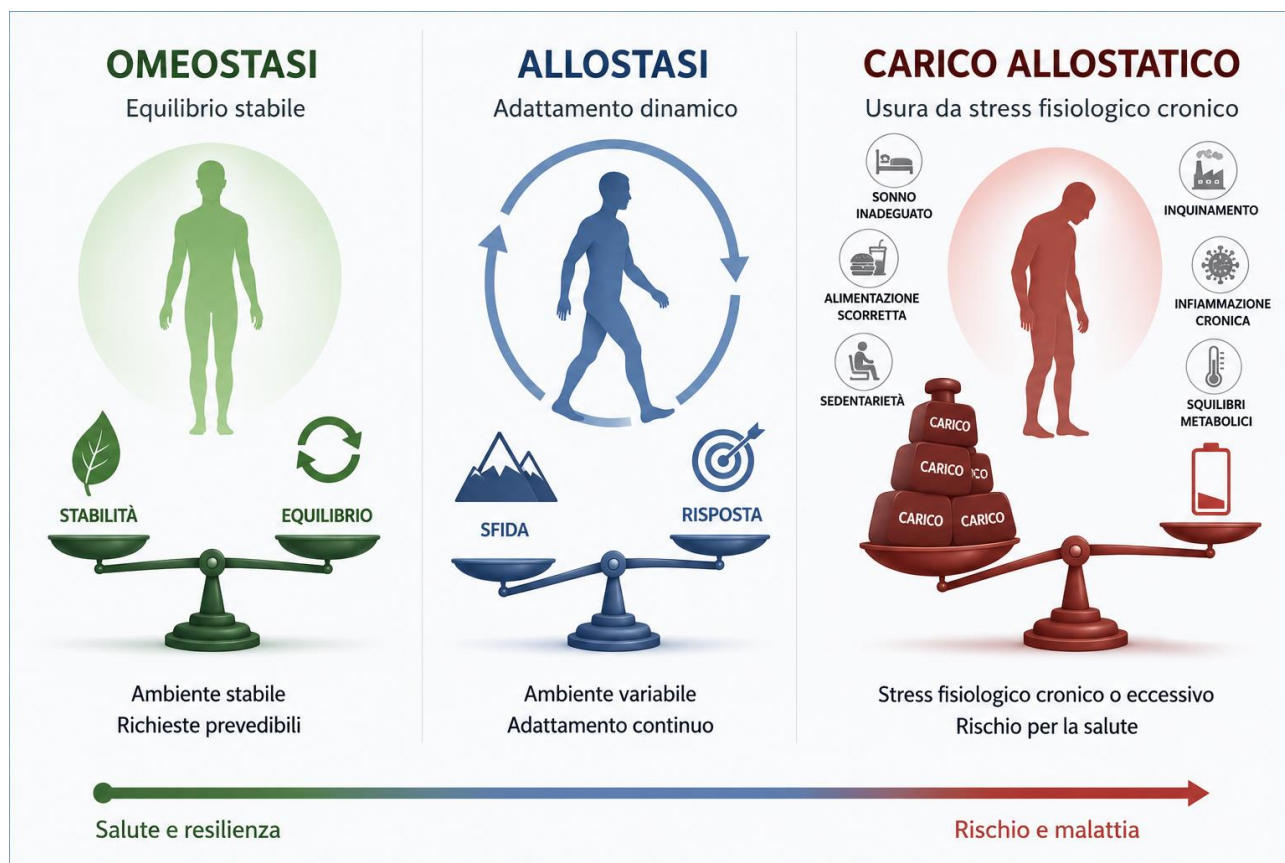
L'omeostasi descrive il mantenimento di condizioni relativamente stabili.

L'allostasi descrive invece la capacità dell'organismo di modificare continuamente il proprio equilibrio per adattarsi alle richieste dell'ambiente.

Durante un esercizio fisico intenso, a esempio, la pressione arteriosa aumenta fisiologicamente per garantire una maggiore perfusione muscolare. Terminato lo sforzo, tutti i sistemi ritornano ai valori basali; si tratta di una risposta del tutto fisiologica.

Il problema nasce quando lo stato di adattamento non si interrompe più.

Stress cronico, obesità viscerale, deprivazione di sonno e/o di sostanze nutritive vitali, apnea ostruttiva, sedentarietà e infiammazione mantengono costantemente attivi sistemi biologici progettati per funzionare solo temporaneamente. L'organismo entra così in una condizione definita **carico allostatico**, nella quale i meccanismi di adattamento diventano essi stessi causa di malattia.



Questa è una delle chiavi interpretative dell'ipertensione cronica.

Box – Fermati un attimo

Per milioni di anni il problema principale dell'essere umano è stato **non avere abbastanza pressione** durante un'emorragia, una disidratazione o una carestia.

Oggi il problema è spesso opposto: gli stessi sistemi progettati per proteggerci rimangono attivi in modo continuo a causa di uno stile di vita profondamente diverso da quello per cui si sono evoluti.

L'ipertensione può quindi essere interpretata anche come il risultato di una fisiologia perfettamente funzionante inserita in un ambiente biologicamente "non previsto" dall'evoluzione.

Messaggi chiave

- La pressione arteriosa emerge dall'interazione di una rete di sistemi regolatori.
- Nessun organo controlla autonomamente la pressione.
- Cuore, arterie, endotelio, rene, sistema nervoso, sistema endocrino e metabolismo lavorano come un'unica rete.

- L'ipertensione cronica è spesso il risultato della perdita di equilibrio tra questi sistemi.
 - Comprendere le interazioni è più importante che studiare i singoli organi separatamente.
-

UN VIAGGIO ALL'INTERNO DEL NOSTRO ORGANISMO

L'endotelio

L'organo che nessuno vede

Domanda

Come può un sottilissimo strato di cellule controllare il destino dell'intero sistema cardiovascolare?

Take Home Message

Per molti anni l'endotelio è stato considerato un semplice rivestimento interno dei vasi sanguigni. Oggi è riconosciuto come uno dei più grandi organi endocrini dell'organismo, capace di percepire continuamente ciò che accade nel sangue e di coordinare la risposta dell'intero sistema cardiovascolare. La disfunzione endoteliale rappresenta probabilmente uno dei primi eventi nello sviluppo dell'ipertensione e dell'aterosclerosi.

Un viaggio lungo sette micron

Immagina di avere le dimensioni di un eritrocita, circa sette micron.

Il ventricolo sinistro si contrae. In una frazione di secondo vieni espulso nell'aorta a una velocità che può superare un metro al secondo.

Durante il tuo viaggio sfiori continuamente milioni di cellule: non neuroni, non cellule muscolari, non fibroblasti, bensì cellule endoteliali, per tutta la vita.

Ogni eritrocita, ogni leucocita, ogni piastrina, ogni molecola che circola nel sangue entra inevitabilmente in contatto con questo sottilissimo strato cellulare, rappresenta il primo tessuto che incontra e anche il primo a decidere come dovrà reagire l'organismo.

Molto più di un rivestimento

Per oltre un secolo l'endotelio è stato descritto come una semplice superficie liscia destinata a ridurre l'attrito del sangue contro la parete vascolare: era considerato poco più di un "rivestimento antiaderente".

Questa visione è cambiata radicalmente nel 1980, quando Robert Furchgott dimostrò che l'endotelio produceva una sostanza capace di rilassare la muscolatura liscia delle arterie. Quella molecola, inizialmente chiamata **Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF)**, fu successivamente identificata come ossido nitrico (NO).

Questa scoperta rivoluzionò la fisiologia cardiovascolare e valse il Premio Nobel per la Medicina nel 1998 a Furchgott, Ignarro e Murad.

Da quel momento l'endotelio cessò di essere considerato un semplice rivestimento anatomico e iniziò a essere riconosciuto come un vero organo endocrino e paracrino.

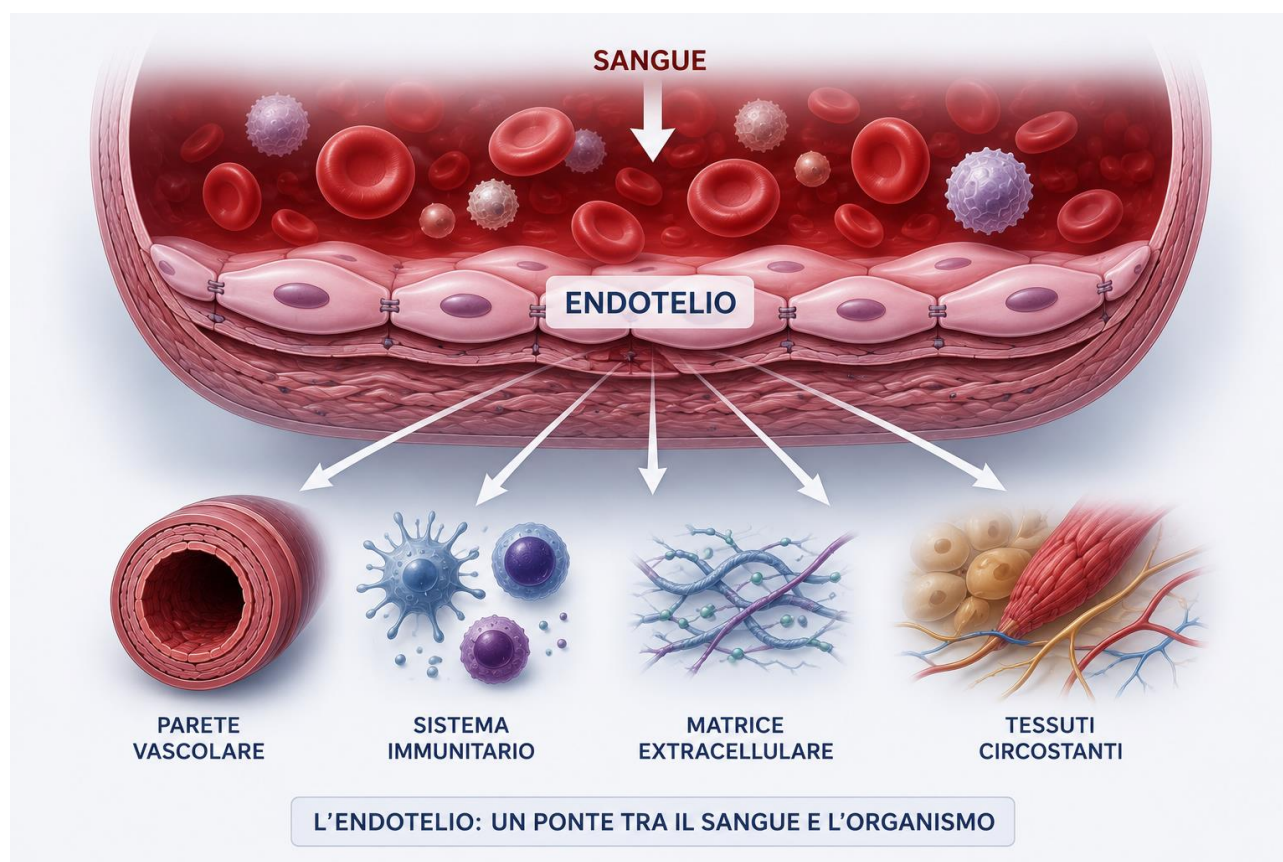
Un organo diffuso

L'endotelio riveste internamente l'intero sistema vascolare ossia ogni arteria, vena e capillare.

Nel complesso comprende migliaia di miliardi di cellule distribuite su una superficie stimata tra **3.000 e 7.000 m²**, equivalente a diversi campi da tennis, con una massa complessiva di circa **1-2 kg**.

Pur essendo costituito da un unico strato cellulare, rappresenta uno degli organi più estesi dell'organismo.

Il posizionamento dell'endotelio presenta una caratteristica unica: da un lato è costantemente a contatto con il sangue, dall'altro comunica con la parete vascolare, il sistema immunitario, la matrice extracellulare e i tessuti circostanti.



Questa collocazione strategica gli permette di trasformare continuamente informazioni meccaniche e biochimiche in risposte fisiologiche.

rappresenta, in altre parole, **un'interfaccia intelligente tra il sangue e l'organismo**.

Una centrale di elaborazione

Ogni cellula endoteliale riceve simultaneamente migliaia di segnali, tra i principali:

Segnali meccanici

- forza di taglio del flusso sanguigno (shear stress);
- pressione pulsatile;
- stiramento della parete arteriosa.

Segnali biochimici

- glucosio;
- lipoproteine;
- aminoacidi;
- ormoni;
- angiotensina II;
- insulina;
- vitamina D;
- cortisolo.

Segnali immunitari

- citochine;
- chemochine;
- endotossine batteriche;
- metaboliti del microbiota.

Segnali metabolici

- lattato;
- corpi chetonici;
- ROS;
- disponibilità energetica.

Ogni secondo queste informazioni vengono integrate e trasformate in una risposta biologica.

L'endotelio prende decisioni

L'endotelio decide continuamente se:

- dilatare o restringere il vaso;
- favorire o inibire la coagulazione;
- richiamare o respingere cellule immunitarie;
- aumentare o ridurre la permeabilità vascolare;
- promuovere o inibire la proliferazione della muscolatura liscia;
- stimolare processi riparativi oppure fibrotici.

In altre parole, non osserva passivamente il sangue, dialoga continuamente con esso.

Il grande sensore dell'organismo

Questa è probabilmente la caratteristica più affascinante dell'endotelio.

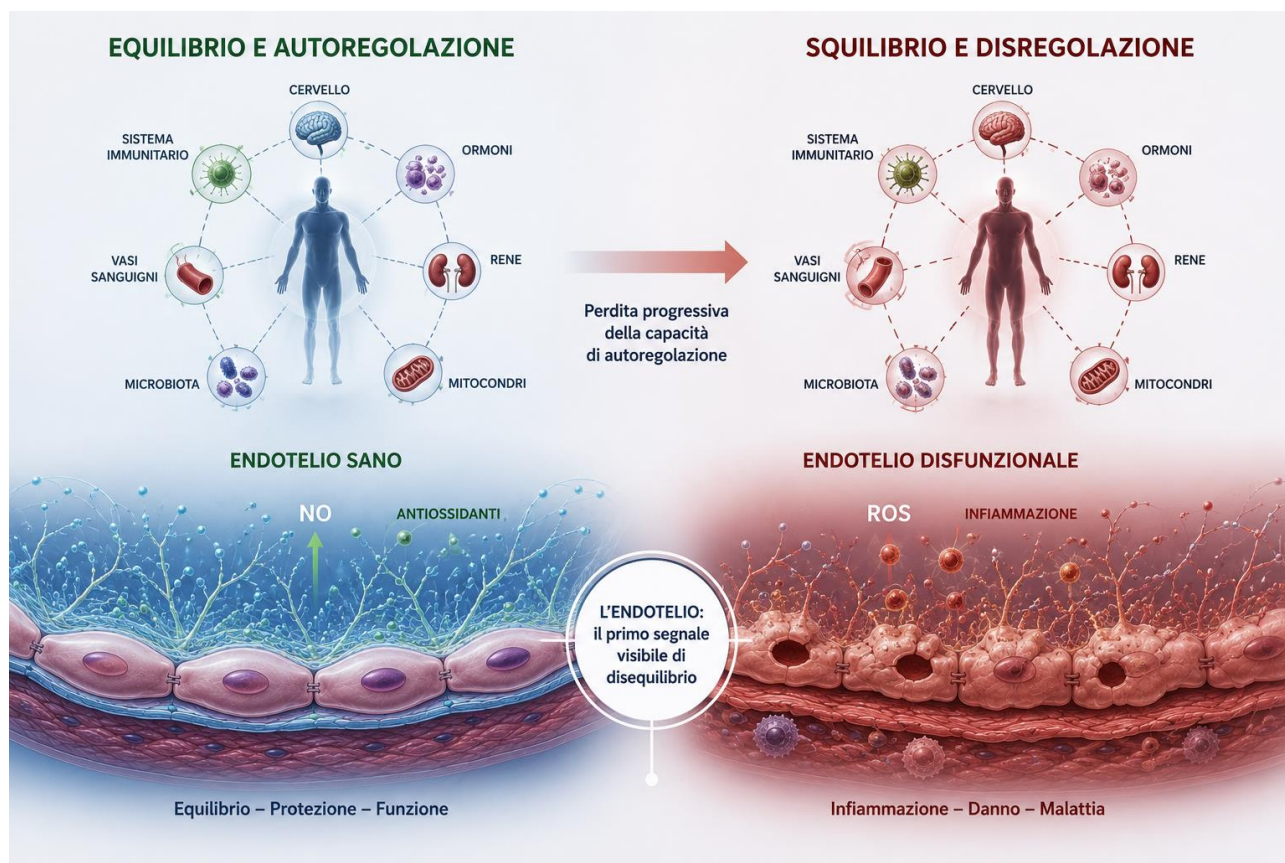
Esso non aspetta che il danno compaia: ne intercetta precocemente i segnali.

A esempio, in caso di:

- Piccole variazioni dello shear stress.
- Un lieve aumento della glicemia.
- Qualche molecola ossidata in più.
- Una riduzione dell'attività fisica.
- Una notte di sonno insufficiente.

L'endotelio percepisce tutto questo molto prima che compaiano sintomi o alterazioni clinicamente evidenti.

Per questo motivo oggi si ritiene che la **disfunzione endoteliale sia uno dei primissimi eventi nello sviluppo della malattia cardiovascolare**, spesso anni prima della comparsa dell'ipertensione manifesta o delle placche aterosclerotiche.



La vera prima struttura che percepisce la dinamica del flusso sanguigno non è la membrana della cellula endoteliale ma il glicocalice.

Box – Fermati un attimo

L'endotelio non è un semplice rivestimento interno dei vasi sanguigni, ma un vero organo endocrino e paracrino, esteso per migliaia di metri quadrati e metabolicamente molto attivo. Attraverso la produzione di sostanze vasoattive, anticoagulanti, antinfiammatorie e profibrinolitiche, l'endotelio regola il tono vascolare, la perfusione dei tessuti e l'omeostasi cardiovascolare.

Quando l'endotelio perde la propria capacità di produrre ossido nitrico e prevalgono infiammazione, stress ossidativo e vasocostrizione, compare la disfunzione endoteliale: uno dei primi eventi nello sviluppo dell'ipertensione e dell'aterosclerosi. Proteggere l'endotelio significa agire precocemente sulle basi biologiche della malattia cardiovascolare, ben prima che compaiano le sue manifestazioni cliniche.

Messaggi chiave

- L'endotelio è un organo dinamico che partecipa attivamente alla regolazione della pressione arteriosa e della funzione vascolare.

- L'ossido nitrico (NO) rappresenta il principale mediatore della vasodilatazione endotelio-dipendente e svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare.
 - La disfunzione endoteliale precede spesso la comparsa dell'ipertensione clinicamente manifesta ed è uno dei primi segni di danno vascolare.
 - Stress ossidativo, infiammazione cronica, iperglicemia, dislipidemia, fumo e sedentarietà compromettono la funzione endoteliale.
 - Il glicocalice costituisce la prima barriera funzionale dell'endotelio e la sua integrità è indispensabile per una corretta meccanotrasduzione e per la produzione di ossido nitrico.
 - La terapia dell'ipertensione non dovrebbe limitarsi alla riduzione dei valori pressori, ma mirare anche al recupero della salute endoteliale attraverso farmaci appropriati e modifiche dello stile di vita.
 - La tutela dell'endotelio rappresenta uno degli obiettivi più importanti della prevenzione cardiovascolare moderna.
-

Glicocalice

Il "bosco invisibile" dell'endotelio

Domanda

Quando il sangue scorre nelle arterie, tocca davvero le cellule endoteliali?

Take Home Message

Contrariamente a quanto si potrebbe immaginare, il sangue non scorre direttamente sulle cellule endoteliali. Tra il sangue e l'endotelio esiste una sofisticata barriera biologica, il glicocalice endoteliale, che rappresenta uno dei primi sistemi di protezione del sistema cardiovascolare. La sua alterazione precede spesso la disfunzione endoteliale e può rappresentare uno dei primi eventi nello sviluppo dell'ipertensione, dell'aterosclerosi e della malattia microvascolare.

Un errore presente in molti libri

Per anni i testi di fisiologia hanno rappresentato il sangue che scorre direttamente sulla superficie dell'endotelio. Questa immagine è utile dal punto di vista didattico, ma non corrisponde completamente alla realtà. In condizioni fisiologiche il sangue **non sfiora direttamente la membrana delle cellule endoteliali**. Tra i due esiste una struttura estremamente delicata e sorprendentemente complessa: il glicocalice.

Esso è talmente sottile da essere stato praticamente ignorato per decenni. Oggi sappiamo invece che costituisce uno dei principali determinanti della salute vascolare.

Immaginiamo una foresta

Se dovessimo rappresentare il glicocalice con un'immagine, non dovremmo immaginare una pellicola liscia ma un bosco sommerso. Milioni di sottilissimi filamenti ricchi di zuccheri rivestono completamente ogni cellula endoteliale.

Gli eritrociti scorrono sfiorando la parte superiore di questa foresta senza urtare direttamente la superficie cellulare.

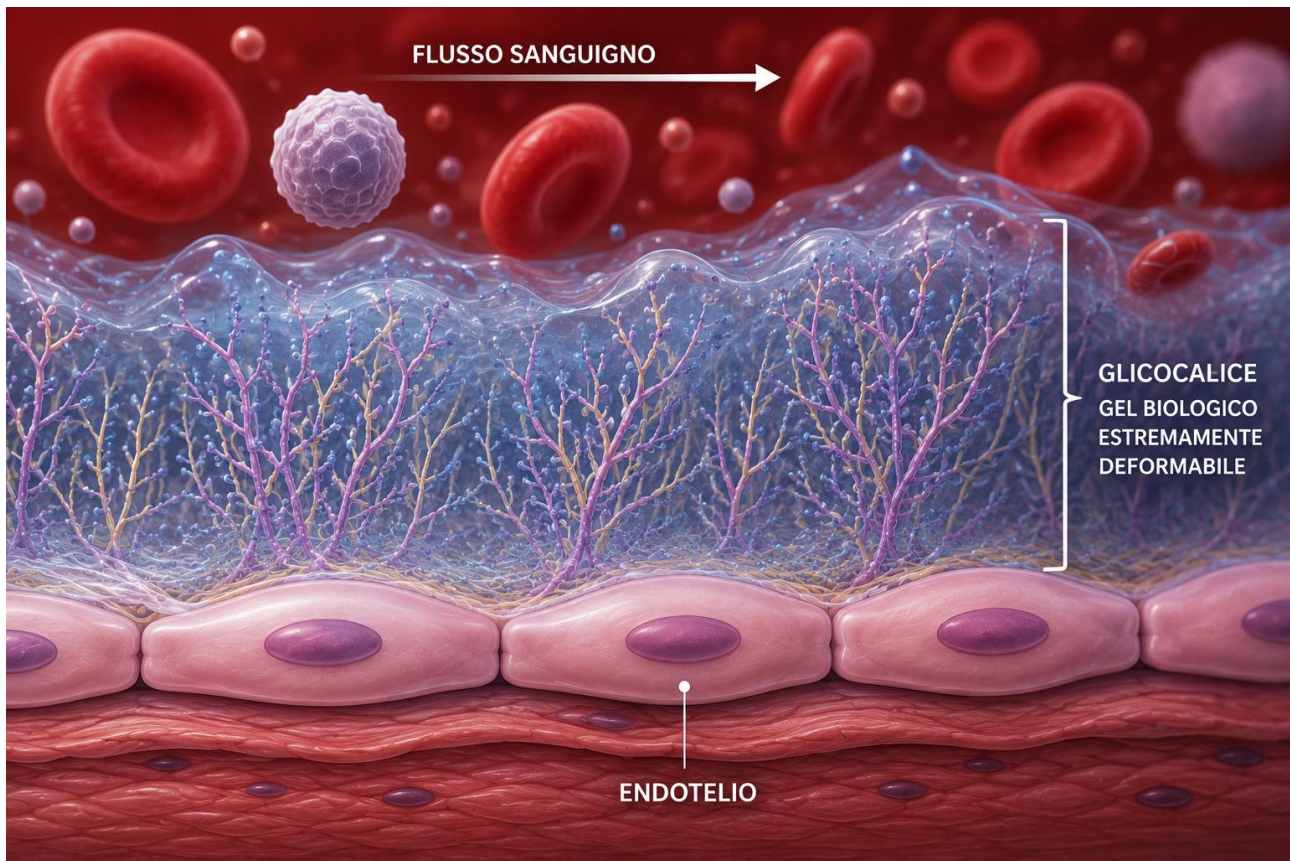
Questa immagine è molto più vicina alla realtà biologica. Il glicocalice non è una barriera statica bensì una struttura viva, dinamica, continuamente rinnovata.

Di cosa è composto?

Il glicocalice è formato principalmente da:

- proteoglicani;
- eparan solfato;
- condroitin solfato;
- acido ialuronico;
- glicoproteine;
- glicolipidi;
- proteine plasmatiche intrappolate nella sua struttura.

Queste molecole formano una rete tridimensionale altamente idratata, circa il 95% del suo volume è costituito da acqua.



Il glicocalice rappresenta una sorta di gel biologico estremamente deformabile.

Il primo sensore del flusso

Per comprendere il glicocalice bisogna dimenticare l'idea dell'endotelio come semplice rivestimento.

Quando il sangue accelera, rallenta o cambia direzione, la prima struttura che percepisce queste variazioni non è la membrana della cellula endoteliale ma il glicocalice. Le sue sottili fibre vengono piegate dalla forza del flusso e questa deformazione meccanica viene immediatamente trasmessa al citoscheletro della cellula endoteliale.

Il risultato è l'attivazione di numerose vie di segnalazione intracellulare. Questo processo prende il nome di **meccano-trasduzione**. In altre parole, una forza fisica viene trasformata in un segnale biochimico.

È uno dei passaggi più significativi della fisiologia vascolare moderna.

Quando il sangue "parla"

Ogni battito cardiaco genera una forza di taglio sul glicocalice. Questa forza, chiamata **shear stress**, rappresenta uno dei più potenti stimoli fisiologici per l'endotelio.

Quando il flusso è laminare, regolare e pulsatile, il glicocalice trasmette un messaggio molto preciso:

"Il flusso è ottimale, mantieni il vaso rilassato".

L'endotelio risponde aumentando la produzione di:

- ossido nitrico (NO);
- prostaciclina;
- fattori antinfiammatori;
- sostanze antitrombotiche.

In questo stato il vaso rimane elastico, poco infiammato e resistente alla formazione di trombi.

Quando il messaggio cambia

Se invece il flusso diventa turbolento, irregolare o oscillante, come avviene nelle biforcazioni arteriose o in presenza di rigidità vascolare, il glicocalice trasmette un messaggio completamente diverso.

L'endotelio interpreta quella condizione come un possibile segnale di danno e progressivamente aumenta la produzione di:

- specie reattive dell'ossigeno (ROS);
- molecole di adesione;
- citochine proinfiammatorie;
- endotelina-1.

Contemporaneamente diminuisce la disponibilità di ossido nitrico.

Questa transizione rappresenta uno dei primi passi verso la disfunzione endoteliale.

Un organo estremamente fragile

Uno degli aspetti più sorprendenti del glicocalice è la sua vulnerabilità. Esso può essere danneggiato da numerosi fattori:

- iperglicemia;
 - ipertensione cronica;
 - infiammazione;
 - fumo;
 - LDL ossidate;
 - radicali liberi;
 - sepsi;
 - ischemia-riperfusion;
-

- sedentarietà;
- glicazione;
- eccesso di sodio.

Quando il glicocalice si assottiglia o viene degradato avviene:

- aumenta la permeabilità vascolare;
- diminuisce la produzione di NO;
- aumenta l'adesione leucocitaria;
- aumenta l'adesione piastrinica;
- cresce la rigidità vascolare;
- si facilita la progressione dell'aterosclerosi.

È interessante notare come questi eventi possano comparire molti anni prima della formazione di una placca aterosclerotica.

Il glicocalice è rigenerabile?

Questa è una delle domande più promettenti della medicina vascolare.

Le evidenze sperimentali indicano che il glicocalice possiede una significativa capacità di rigenerazione.

Favoriscono il suo recupero:

- controllo glicemico;
- esercizio fisico regolare;
- flusso laminare;
- riduzione dello stress ossidativo;
- controllo dell'infiammazione;
- adeguata funzione endoteliale.

Sono inoltre in corso numerose ricerche su strategie farmacologiche e nutrizionali volte a preservarne o favorirne il ripristino. Alcuni dati preliminari riguardano, a esempio, sulodexide, glicosaminoglicani, alcuni polifenoli e interventi mirati sul metabolismo, ma le evidenze cliniche sono ancora eterogenee e non consentono conclusioni definitive. È importante distinguere questi risultati promettenti dalle conoscenze ormai consolidate sulla fisiologia del glicocalice.

Box – Fermati un attimo

Per molti anni abbiamo cercato di capire perché le placche aterosclerotiche si sviluppavano solo in alcune zone delle arterie. Oggi sappiamo che una parte della risposta potrebbe trovarsi proprio qui.

Non tutte le regioni dell'endotelio ricevono lo stesso tipo di flusso. Dove il flusso è laminare, il glicocalice mantiene un fenotipo protettivo. Dove il flusso è disturbato, l'endotelio entra progressivamente in uno stato proinfiammatorio.

La malattia cardiovascolare potrebbe quindi iniziare molto prima della placca, con un'alterazione della mecano-trasduzione endoteliale.

Messaggi chiave

- Il sangue non scorre direttamente sulle cellule endoteliali, ma sul glicocalice.
 - Il glicocalice rappresenta il primo sensore delle forze emodinamiche.
 - Lo shear stress fisiologico mantiene un fenotipo vascolare protettivo.
 - La perdita del glicocalice precede spesso la disfunzione endoteliale.
 - Preservare il glicocalice significa preservare la fisiologia vascolare.
-

L'ossido nitrico (NO)

NO ed eNOS

La molecola che insegna alle arterie a rilassarsi

Domanda

Come fa un'arteria a capire quando deve dilatarsi?

Take Home Message

L'ossido nitrico (NO) è uno dei principali mediatori della salute vascolare, non è semplicemente un vasodilatatore: rappresenta una molecola di segnalazione capace di coordinare funzione endoteliale, infiammazione, trombosi, rimodellamento vascolare e perfusione tissutale. La riduzione della sua biodisponibilità costituisce uno dei primi eventi nello sviluppo dell'ipertensione e dell'aterosclerosi.

Una scoperta che ha cambiato la medicina

Per gran parte del XX secolo la regolazione del tono vascolare veniva attribuita quasi esclusivamente al sistema nervoso autonomo e agli ormoni circolanti. Le arterie erano considerate strutture relativamente passive, che si dilatavano o si contraevano in risposta a stimoli provenienti dall'esterno.

Questa visione cambiò radicalmente nel 1980, quando Robert Furchgott dimostrò che la vasodilatazione indotta dall'acetilcolina scompariva completamente se veniva rimosso l'endotelio. La conclusione era rivoluzionaria: a decidere lo stato di contrazione non era soltanto la muscolatura liscia ma anche l'endotelio.

Da quel momento la fisiologia cardiovascolare cambiò profondamente.

L'endotelio non era più un semplice rivestimento ma un organo regolatore.

Una molecola piccolissima

L'ossido nitrico è formato da appena due atomi: uno di azoto e uno di ossigeno (NO).

Eppure questa molecola estremamente semplice regola alcuni dei processi più importanti dell'intero apparato cardiovascolare.

Il NO è un gas, diffonde rapidamente e possiede un'emivita di pochi secondi. Non viene immagazzinato: ogni molecola di ossido nitrico deve essere sintetizzata nel momento in cui serve.

Questa caratteristica rende il controllo della sua produzione estremamente sofisticato.

Chi produce il NO?

Nell'apparato cardiovascolare il principale produttore di NO è l'endotelio.

L'enzima responsabile prende il nome di **eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase)**.

Utilizzando come substrato l'amminoacido **L-arginina**, eNOS produce:

- ossido nitrico (NO);
- L-citrullina.

Affinché questo processo avvenga correttamente sono necessari numerosi cofattori, tra cui:

- tetraidrobiopterina (BH₄);
- NADPH;
- FAD;
- FMN;
- eme;
- calcio;
- calmodulina.

La presenza di questi cofattori è essenziale: in loro assenza, eNOS può perdere la capacità di produrre NO e iniziare invece a generare specie reattive dell'ossigeno. Questo fenomeno è noto come **uncoupling di eNOS** e rappresenta uno dei meccanismi più importanti della disfunzione endoteliale.

Già questa osservazione introduce un concetto fondamentale della fisiologia: **non basta che un enzima sia presente, deve anche funzionare correttamente.**

Il più potente stimolo fisiologico

Molti immaginano che la produzione di NO venga attivata soprattutto dagli ormoni. In realtà il principale stimolo fisiologico è un fenomeno puramente meccanico: **lo shear stress**.

Ogni volta che il sangue scorre lungo l'endotelio esercita una forza tangenziale sul glicocalice. Questa forza viene trasformata in un segnale biochimico: la cellula endoteliale attiva eNOS, aumenta in pochi secondi la produzione di NO, il vaso si dilata e il flusso migliora. È un esempio diretto di come una forza fisica possa essere tradotta in una risposta biologica.

Questo spiega perché l'attività fisica regolare rappresenti uno dei più potenti stimoli fisiologici per la salute endoteliale: non solo aumenta il consumo energetico, ma incrementa ripetutamente lo shear stress, "allenando" l'endotelio a produrre NO.

Come agisce il NO?

Una volta prodotto, il NO diffonde rapidamente verso la muscolatura liscia della parete arteriosa. Qui attiva la **guanilato ciclasi solubile**, determinando un aumento del **GMP ciclico (cGMP)**. Il cGMP induce una riduzione del calcio intracellulare e il rilassamento delle cellule muscolari lisce. Il risultato finale è la **vasodilatazione**.

Questo è il meccanismo alla base dell'effetto di molti farmaci cardiovascolari, tra cui i nitrati, che sfruttano la stessa via biologica.

Ma limitarsi a considerare il NO un semplice vasodilatatore sarebbe riduttivo.

Il fulcro della salute vascolare

L'ossido nitrico svolge numerose funzioni.

Sul sistema vascolare

- favorisce la vasodilatazione;
- mantiene l'elasticità arteriosa;
- riduce la rigidità vascolare;
- migliora la perfusione tissutale.

Sulle piastrine

- riduce l'aggregazione;
- limita la formazione di trombi.

Sul sistema immunitario

- riduce l'adesione dei leucociti all'endotelio;
 - limita l'infiammazione vascolare.
-

Sulla parete arteriosa

- inibisce la proliferazione della muscolatura liscia;
- rallenta il rimodellamento vascolare.

Sul metabolismo

- migliora la sensibilità insulinica;
- favorisce la funzione mitocondriale;
- contribuisce all'adattamento all'esercizio.

In altre parole, il NO mantiene l'endotelio in un **fenotipo protettivo**, antinfiammatorio e antitrombotico.

Quando il NO diminuisce

La riduzione della biodisponibilità del NO rappresenta probabilmente uno dei primi eventi nello sviluppo dell'ipertensione. Le cause sono molteplici, tra le principali:

- invecchiamento;
- sedentarietà;
- diabete;
- insulino-resistenza;
- iperglicemia cronica;
- fumo;
- ipercolesterolemia;
- infiammazione cronica;
- eccesso di angiotensina II;
- aumento dello stress ossidativo.

È importante distinguere due situazioni:

1. **Ridotta produzione di NO**, dovuta a minore attività di eNOS o a uncoupling dell'enzima.
2. **Normale produzione ma aumentata inattivazione**, quando NO viene rapidamente neutralizzato dalle specie reattive dell'ossigeno, in particolare dall'anione superossido, con formazione di perossinitrito (ONOO^-), una molecola altamente reattiva e potenzialmente dannosa.

In entrambi i casi il risultato è una ridotta biodisponibilità di NO.

Una nuova interpretazione dell'ipertensione

Per molti anni l'ipertensione è stata interpretata prevalentemente come un problema di eccessiva vasocostrizione. Oggi questa visione si è ampliata. In numerosi soggetti il problema non è tanto un aumento dei vasocostrittori, quanto una progressiva perdita della capacità fisiologica di produrre e mantenere disponibile il principale vasodilatatore dell'organismo. Questa differenza concettuale è importante.

Non significa semplicemente "bloccare ciò che contrae", ma anche **preservare ciò che mantiene il vaso sano**.

Il dialogo con gli altri sistemi

NO non agisce mai da solo, la sua disponibilità dipende da una rete di interazioni.

- Lo **shear stress** ne stimola la produzione.
- L'**angiotensina II**, attraverso l'attivazione della NADPH ossidasi, ne riduce la biodisponibilità aumentando i ROS.
- Lo **stress ossidativo** inattiva il NO e favorisce l'uncoupling di eNOS.
- L'**esercizio fisico** aumenta l'attività di eNOS.
- L'**insulina**, in condizioni fisiologiche, stimola eNOS; nell'insulino-resistenza questo effetto si attenua.
- La **vitamina D** può sostenere indirettamente la funzione endoteliale modulando il RAAS e l'infiammazione, anche se il suo effetto diretto sulla produzione di NO nell'uomo è ancora oggetto di studio.
- I **mitocondri**, attraverso il controllo dell'equilibrio redox, influenzano la disponibilità di NO.
- Alcuni metaboliti del **microbiota** (a esempio gli acidi grassi a corta catena) sembrano contribuire a mantenere un fenotipo endoteliale favorevole, mentre altri (come il TMAO) sono stati associati a disfunzione endoteliale in numerosi studi osservazionali.

Il NO rappresenta quindi uno dei principali punti di incontro tra emodinamica, metabolismo, immunologia e biologia vascolare.

Box – Fermati un attimo

Se dovessimo scegliere una sola molecola capace di riassumere il concetto di salute vascolare, probabilmente l'ossido nitrico sarebbe la candidata ideale.

Quando NO è adeguatamente prodotto e protetto, il vaso tende a rimanere elastico, antinfiammatorio, antitrombotico e funzionalmente efficiente.

Quando NO diminuisce, l'endotelio cambia progressivamente comportamento: aumenta la vasocostrizione, cresce l'infiammazione, aumenta la trombogenicità e la parete arteriosa inizia a rimodellarsi.

La perdita di NO non è quindi soltanto un evento biochimico bensì un cambiamento dell'identità biologica dell'endotelio.

Messaggi chiave

- L'ossido nitrico è il principale mediatore della funzione endoteliale.
 - Lo shear stress rappresenta il più potente stimolo fisiologico per l'attivazione di eNOS.
 - La biodisponibilità del NO dipende sia dalla sua produzione sia dalla sua protezione dallo stress ossidativo.
 - La riduzione di NO costituisce uno dei primi eventi nella fisiopatologia dell'ipertensione e dell'aterosclerosi.
 - NO è uno dei principali nodi di integrazione tra funzione endoteliale, metabolismo, RAAS, infiammazione ed esercizio fisico.
-

Il lato oscuro dell'ossido nitrico

Quando il sistema di protezione diventa vulnerabile

Domanda

Se l'organismo possiede una molecola così potente nel proteggere le arterie, perché compare comunque l'ipertensione?

Take Home Message

Nella maggior parte dei soggetti ipertesi il problema non consiste nell'assenza dell'enzima eNOS, ma nella progressiva perdita della sua efficienza. La riduzione della biodisponibilità di NO rappresenta il risultato dell'interazione tra stress ossidativo, infiammazione, alterazioni metaboliche e invecchiamento vascolare.

Una fabbrica che continua a lavorare

Immaginiamo una grande fabbrica. Le macchine sono ancora presenti. Gli operai continuano ad arrivare ogni mattina. L'energia elettrica è disponibile. Eppure la produzione diminuisce progressivamente.

Il problema non è l'assenza della fabbrica ma il progressivo deterioramento del suo funzionamento.

La stessa situazione si osserva nell'endotelio.

Nella maggior parte delle persone affette da ipertensione, l'enzima eNOS non scompare, continua a essere espresso, continua a lavorare, ma lavora sempre peggio.

Questo concetto è fondamentale. La fisiopatologia moderna non consiste semplicemente nella perdita di una funzione, bensì nella **perdita dell'efficienza biologica**.

Lo stress ossidativo

Ogni cellula dell'organismo produce continuamente specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS). Queste molecole vengono spesso descritte come "radicali liberi", ma questa definizione è parziale.

In condizioni fisiologiche i ROS sono indispensabili:

- Partecipano alla difesa immunitaria.
- Regolano numerose vie intracellulari.
- Contribuiscono ai processi di adattamento cellulare.

Il problema non è la presenza dei ROS. Nasce quando la loro produzione supera la capacità dei sistemi antiossidanti di controllarli.

Lo stress ossidativo rappresenta quindi uno **squilibrio** tra produzione di specie reattive e capacità dell'organismo di controllarle.

Quando NO incontra il superossido

Tra tutte le specie reattive, una riveste un ruolo particolarmente importante nella fisiopatologia cardiovascolare: l'anione superossido ($O_2^{\bullet-}$).

Il superossido reagisce con il NO a una velocità estremamente elevata. Quando questo accade si forma una nuova molecola: **perossinitrito ($ONOO^-$)**.

Il risultato è duplice.

- 1) Diminuisce immediatamente la quantità di NO disponibile per la vasodilatazione.
- 2) Formazione di una specie altamente ossidante, capace di danneggiare proteine, lipidi, DNA e mitocondri.

È un perfetto esempio di come due molecole fisiologiche possano trasformarsi, combinandosi, in un potente meccanismo dannoso.

Il paradosso di eNOS

Uno degli aspetti più affascinanti della biologia vascolare è rappresentato dal cosiddetto **uncoupling di eNOS**. In condizioni normali eNOS utilizza elettroni provenienti dal NADPH per trasformare la L-arginina in NO. Affinché questo processo avvenga è indispensabile la presenza della tetraidrobiopterina (BH_4).

Quando BH_4 viene ossidata o diventa insufficiente, l'enzima continua a consumare ossigeno ed elettroni, ma non riesce più a produrre NO, mentre comincia invece a produrre superossido.

Lo stesso enzima che dovrebbe proteggere il vaso diventa così una fonte di stress ossidativo.

È difficile trovare un esempio migliore di come la fisiologia possa trasformarsi progressivamente in fisiopatologia senza che cambi il numero degli enzimi presenti; cambia soltanto il loro funzionamento.

La spirale della disfunzione endoteliale

Una riduzione iniziale di NO può sembrare poco importante, in realtà innesca una cascata di eventi:

- maggiore vasocostrizione;
- maggiore adesione leucocitaria;
- maggiore aggregazione piastrinica;
- maggiore permeabilità vascolare.

Queste alterazioni favoriscono:

- infiammazione;
- produzione di ROS;
- ossidazione delle LDL;
- ulteriore riduzione del NO.

Si instaura così un **circolo vizioso**. L'endotelio perde progressivamente il proprio fenotipo protettivo. La parete arteriosa diventa sempre più rigida. La pressione arteriosa tende ad aumentare. A sua volta l'aumento della pressione incrementa lo stress meccanico sull'endotelio, accelerando ulteriormente il processo.

Chi alimenta questa spirale?

Numerosi fattori convergono verso la stessa direzione.

- Il RAAS

L'angiotensina II attiva NADPH ossidasi, aumentando la produzione di superossido. Il risultato è una riduzione della biodisponibilità del NO.

NO non è quindi soltanto un potente vasocostrittore, rappresenta anche un potente promotore di stress ossidativo.

- L'insulino-resistenza

In condizioni fisiologiche l'insulina stimola eNOS. Quando compare insulino-resistenza, questa via si attenua. Contemporaneamente aumentano infiammazione e produzione di ROS.

L'endotelio perde progressivamente la propria capacità vasodilatatrice.

- L'iperglicemia

Il glucosio in eccesso favorisce:

- formazione di AGEs;
 - glicazione delle proteine;
 - attivazione della protein chinasi C;
-

- aumento dello stress ossidativo;
- danno del glicocalice.

Tutti questi processi convergono verso una minore disponibilità di NO.

- **Le LDL ossidate**

Le LDL native sono essenziali per la fisiologia. Quando esse vengono ossidate diventano invece potenti stimoli proinfiammatori. Di conseguenza l'endotelio aumenta l'espressione di molecole di adesione. I monociti penetrano nella parete arteriosa.

L'infiammazione si autoalimenta.

- **L'infiammazione cronica**

Le citochine infiammatorie riducono direttamente l'attività di eNOS. Contemporaneamente aumentano l'attività delle principali fonti cellulari di ROS.

Il risultato converge sempre verso la stessa direzione: riduzione del NO.

Il concetto di resilienza endoteliale

Per molti anni la medicina cardiovascolare ha cercato soprattutto i fattori che danneggiano l'endotelio. Oggi sta emergendo un concetto complementare.

Esistono soggetti che, pur esposti agli stessi fattori di rischio, mantengono una funzione endoteliale sorprendentemente conservata. Questa capacità viene definita **resilienza endoteliale** e probabilmente dipende dall'interazione tra:

- patrimonio genetico;
- stile di vita;
- attività fisica;
- alimentazione;
- qualità del sonno;
- controllo metabolico;
- capacità antiossidante;
- funzione mitocondriale;
- microbiota.

Comprendere i meccanismi della resilienza rappresenta una delle principali sfide della medicina preventiva del futuro.

Box – Fermati un attimo

Per molti anni abbiamo cercato di identificare "il nemico" della salute cardiovascolare:

- Il colesterolo.
- La pressione.
- I radicali liberi.
- L'infiammazione.

La realtà è molto diversa. Questi elementi non agiscono isolatamente.

La malattia nasce quando una rete di sistemi perde progressivamente la capacità di autoregolarsi.

L'endotelio rappresenta probabilmente il luogo in cui questa perdita di equilibrio diventa per la prima volta visibile.

Messaggi chiave

- Il problema principale non è l'assenza di eNOS, ma la perdita della sua efficienza.
 - Lo stress ossidativo riduce la biodisponibilità del NO e favorisce la formazione di perossinitrito.
 - L'uncoupling di eNOS rappresenta uno dei meccanismi più importanti della disfunzione endoteliale.
 - RAAS, insulino-resistenza, iperglicemia, LDL ossidate e infiammazione convergono tutti verso la riduzione del NO.
 - La resilienza endoteliale potrebbe rappresentare uno dei nuovi obiettivi della medicina preventiva.
-

Lo shear stress

Quando la fisica diventa biologia

Shear stress ematico

Domanda

Come può una semplice forza esercitata dal sangue modificare il comportamento di un'intera arteria?

Take Home Message

Il sangue non trasporta soltanto ossigeno, nutrienti e ormoni. Il sangue trasporta anche informazioni meccaniche. La principale di queste è lo shear stress, la forza tangenziale esercitata dal flusso ematico sulla superficie del glicocalice. L'endotelio traduce continuamente questa forza fisica in segnali biochimici che regolano vasodilatazione, infiammazione, trombosi e rimodellamento vascolare.

Il sangue non è solo un fluido

Quando pensiamo al sangue immaginiamo normalmente un liquido che scorre all'interno dei vasi.

Dal punto di vista della fisiologia vascolare questa descrizione è incompleta.

Il sangue è anche una **forza meccanica in movimento**.

Ogni eritrocita, ogni piastrina, ogni leucocita, ogni molecola che viaggia nel plasma esercita continuamente una forza sulla parete vascolare.

L'endotelio vive immerso in questo ambiente meccanico per tutta la vita, non potrebbe ignorarlo anche se lo volesse.

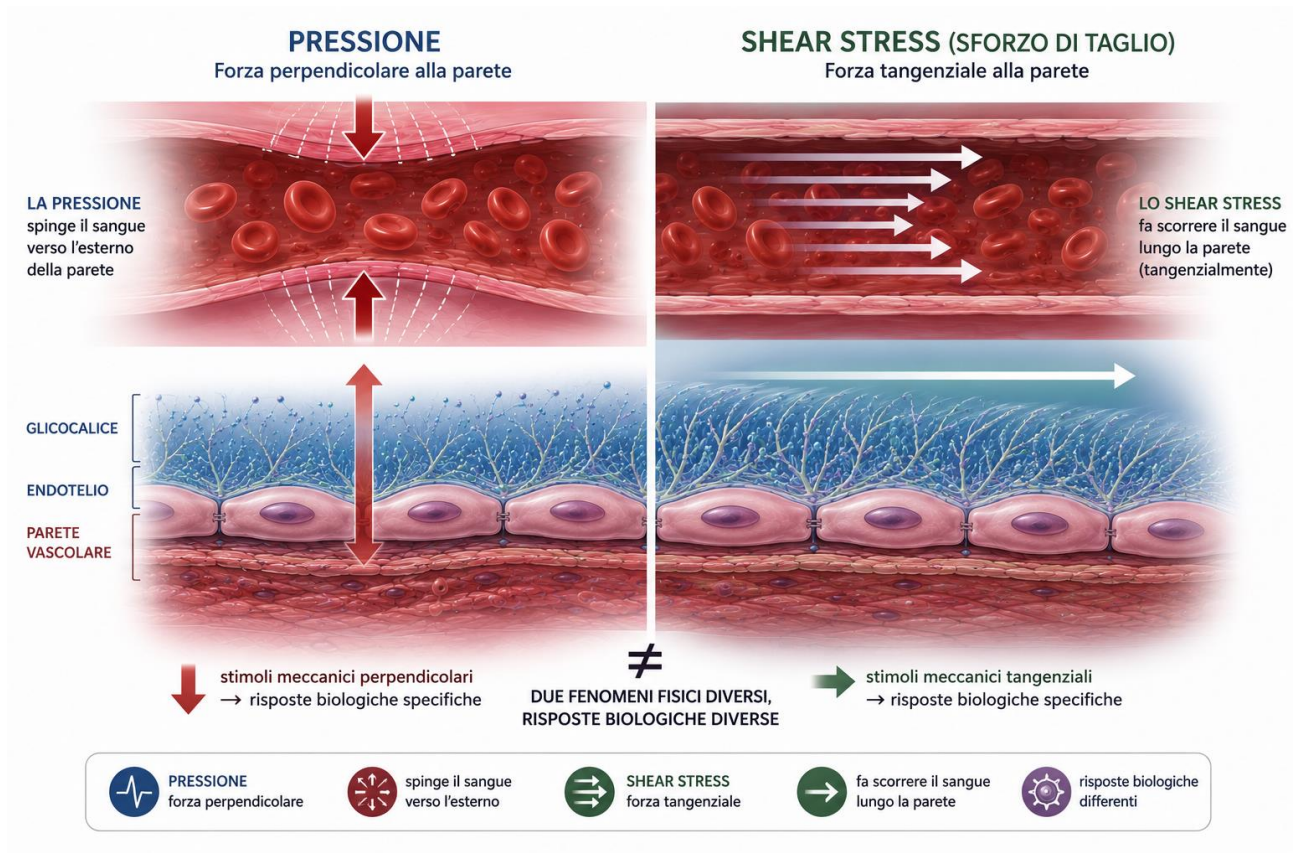
Una forza invisibile

Tra tutte le forze che agiscono sui vasi sanguigni, la più importante prende il nome di shear stress.

Lo shear stress è la forza tangenziale esercitata dal sangue direttamente sulla superficie del glicocalice e indirettamente sulle cellule endoteliali.

Lo sforzo di taglio non va confuso con la pressione. La pressione spinge il sangue verso l'esterno della parete. Lo shear stress fa scorrere il sangue lungo la parete ossia tangenzialmente alla parete.

Sono due fenomeni fisici completamente differenti ed è importante distinguerli, perché producono risposte biologiche diverse.



Un piccolo esperimento mentale

Immagina di mettere una mano sotto un rubinetto. Se il getto è debole sentirai una lieve carezza.

Aperto progressivamente il rubinetto, la forza esercitata dall'acqua aumenterà.

La tua pelle percepirà immediatamente il cambiamento.

Il glicocalice si comporta in modo analogo. Ogni aumento della velocità del sangue modifica la forza di taglio esercitata sul suo "bosco" di proteoglicani e glicoproteine.

Le cellule endoteliali percepiscono questa variazione in tempi dell'ordine dei millisecondi.

Dalla fisica alla biochimica

Il fenomeno attraverso il quale una forza meccanica viene convertita in una risposta biologica prende il nome di **meccano-trasduzione**. Questo termine descrive uno dei principi fondamentali della biologia moderna. Le cellule non rispondono soltanto a ormoni e molecole chimiche, rispondono anche alla fisica.

Quando il glicocalice viene deformato dal flusso:

- si attivano canali ionici;
- cambia l'organizzazione del citoscheletro;
- vengono attivate chinasi intracellulari;
- aumenta l'attività di eNOS;
- cresce la produzione di NO;
- si modifica l'espressione di centinaia di geni.

In pochi secondi una semplice forza meccanica si trasforma in una risposta biologica complessa.

Il flusso laminare

In condizioni fisiologiche il sangue non scorre in modo caotico.

Nella maggior parte delle arterie il flusso è **laminare**. Le diverse "lamine" di sangue scorrono parallelamente tra loro.

Gli eritrociti occupano prevalentemente la parte centrale del vaso. Vicino alla parete rimane uno strato relativamente povero di cellule, che riduce l'attrito diretto con l'endotelio. Questo tipo di flusso rappresenta un potente stimolo protettivo in quanto favorisce:

- produzione di NO;
 - attività di eNOS;
 - fenotipo antinfiammatorio;
-

- attività antitrombotica;
- mantenimento del glicocalice.

In altre parole, **un buon flusso mantiene sane le arterie.**

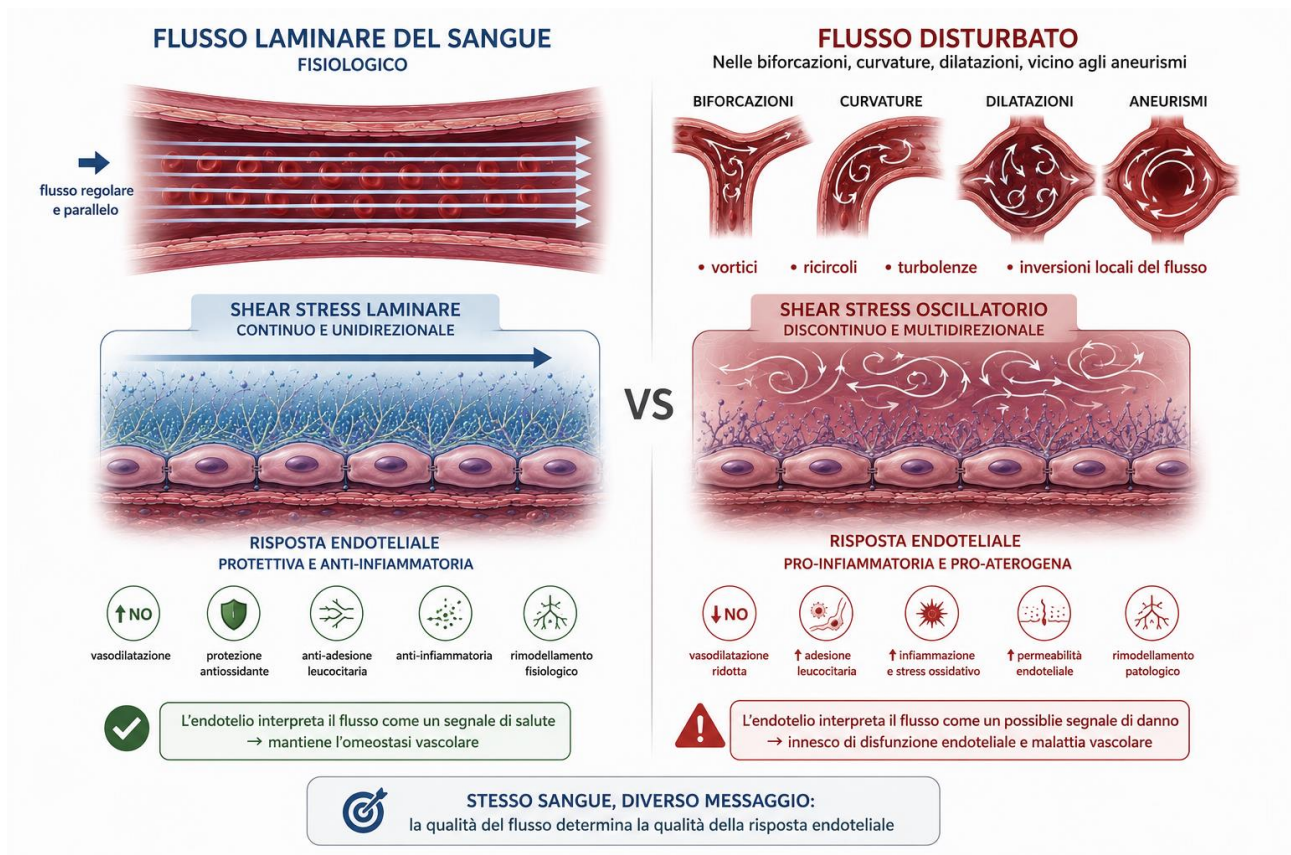
Il flusso disturbato

Non tutto il sistema arterioso però è caratterizzato da un flusso laminare.

Nelle biforcazioni, nelle curvature, nelle dilatazioni, vicino agli aneurismi, il sangue tende a creare:

- vortici;
- ricircoli;
- turbolenze;
- inversioni locali del flusso.

In queste aree lo shear stress diventa oscillatorio e discontinuo e per l'endotelio il messaggio cambia completamente: invece di interpretare il flusso come fisiologico, inizia a considerarlo un possibile segnale di danno.



Perché le placche non si distribuiscono casualmente?

Questa domanda ha affascinato i ricercatori per decenni.

Se il colesterolo circola in tutto il sangue, perché le placche aterosclerotiche tendono a svilupparsi soprattutto in alcune zone?

La risposta non dipende soltanto dalle LDL, dipende anche dalla fisica del flusso.

Le regioni caratterizzate da shear stress basso o oscillatorio presentano:

- minore produzione di NO;
- maggiore espressione di molecole di adesione;
- maggiore permeabilità endoteliale;
- maggiore infiltrazione di monociti;
- maggiore attivazione infiammatoria.

La placca nasce quindi molto spesso dove il dialogo tra sangue ed endotelio è diventato biologicamente sfavorevole.

È una delle dimostrazioni più chiare di quanto fisica e biologia siano strettamente intrecciate.

L'esercizio fisico: un allenamento per l'endotelio

Quando camminiamo, corriamo, pedaliamo o nuotiamo, la gittata cardiaca aumenta e il sangue scorre più rapidamente attraverso il sistema arterioso. Questo incremento del flusso determina un aumento dello shear stress fisiologico.

L'endotelio interpreta il messaggio come favorevole e risponde aumentando:

- la produzione di NO;
- gli enzimi antiossidanti;
- i meccanismi di riparazione;
- la biogenesi mitocondriale;
- la capacità vasodilatatrice.

Da questa prospettiva, l'esercizio fisico non rappresenta soltanto un modo per consumare calorie; è un vero e proprio **stimolo biologico** che mantiene l'endotelio in uno stato di salute.

Ogni seduta di attività fisica costituisce, in un certo senso, una lezione di fisiologia impartita alle arterie.

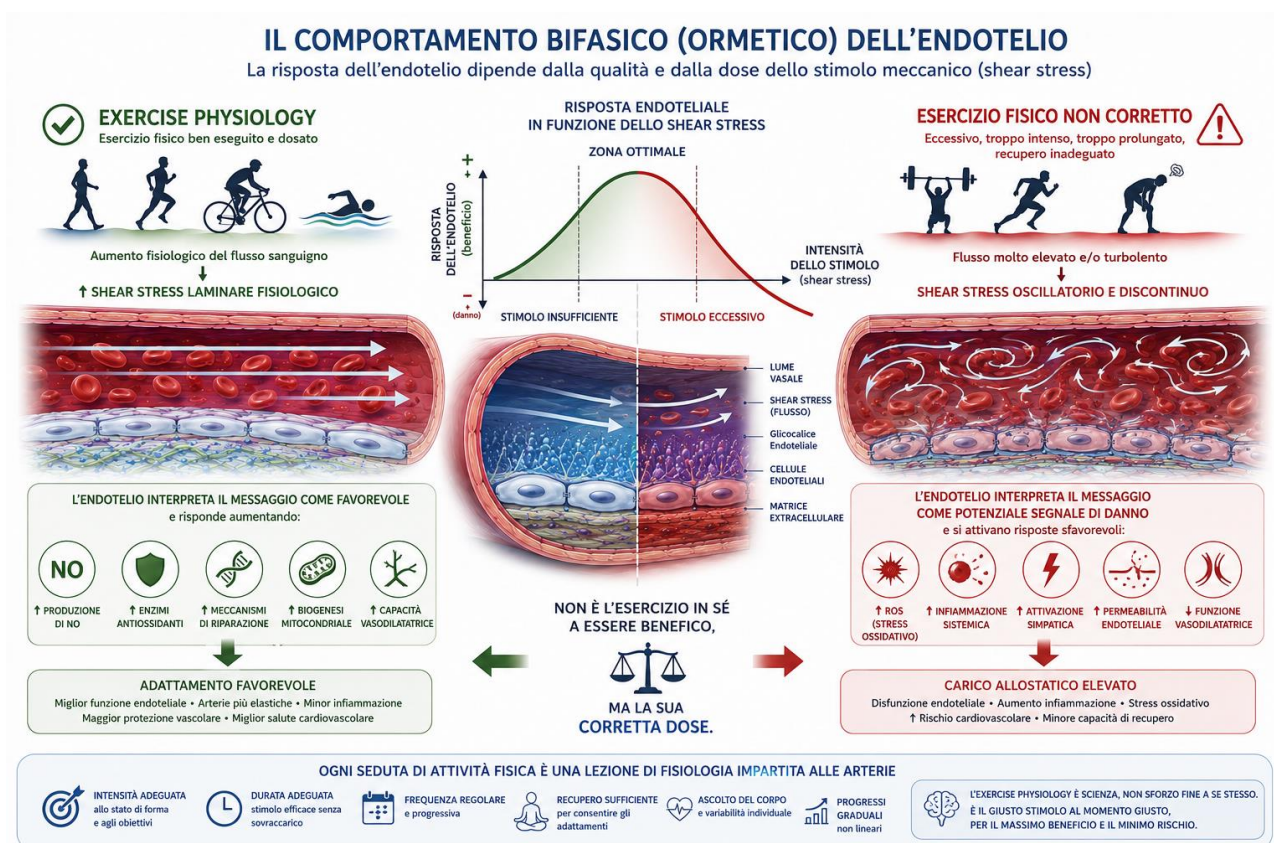
Occorre però sempre ricordarsi che l'endotelio risponde infatti in modo **bifasico (ormetico)**: esiste una finestra ottimale di stimolo oltre la quale i benefici tendono a ridursi e, in alcuni casi possono comparire effetti sfavorevoli.

Pertanto **esercizi eccessivamente intensi, troppo prolungati o con recuperi inadeguati** possono trasformare lo stimolo benefico in uno stress biologico. In queste condizioni aumentano la produzione di ROS, la risposta infiammatoria, l'attivazione simpatica e il carico allostatico; inoltre, lo shear stress può diventare meno favorevole e comparire alterazioni transitorie della funzione endoteliale.

Il principio biologico è quindi lo stesso che governa molti altri sistemi dell'organismo: **non è l'esercizio in sé a essere benefico, ma la sua corretta dose.**

L'Exercise Physiology non consiste semplicemente nel "fare attività fisica", ma nel somministrare il giusto stimolo, con la giusta intensità, durata, frequenza e recupero, affinché l'organismo attivi adattamenti favorevoli senza oltrepassare la propria capacità di recupero.

Quest'ultimo concetto si collega perfettamente al tema del **carico allostatico**: un esercizio ben dosato **riduce** il carico allostatico nel lungo periodo, mentre un allenamento cronico eccessivo può diventare esso stesso una fonte di carico allostatico.



Sedentarietà: il silenzio meccanico

Se il corretto movimento rappresenta un linguaggio che il sangue utilizza per dialogare con l'endotelio, la sedentarietà può essere interpretata come una progressiva perdita di questo dialogo.

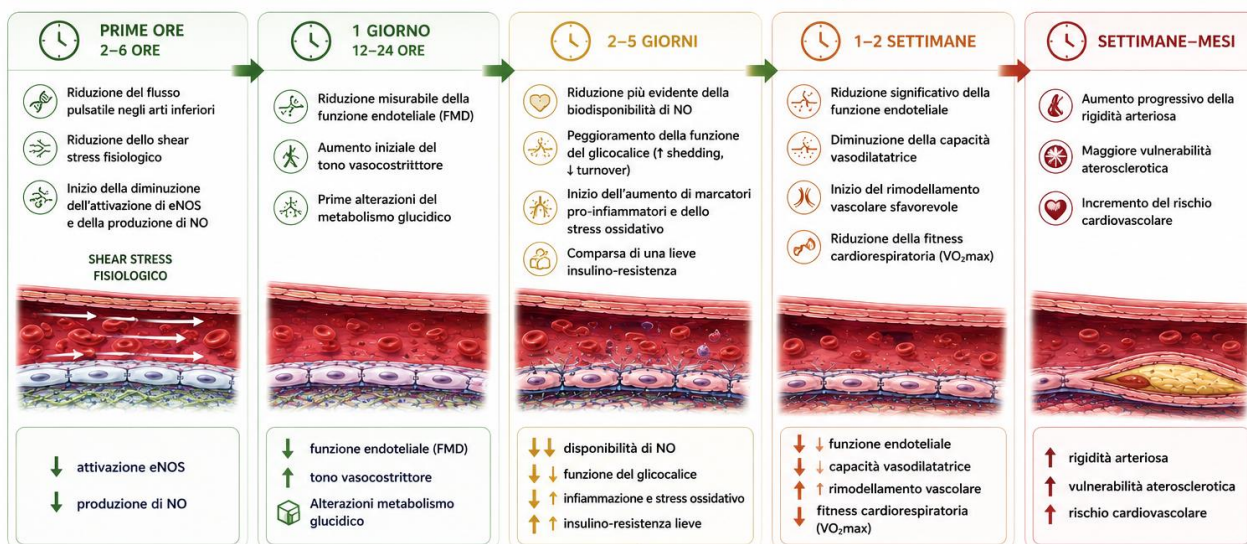
Riducendosi il flusso pulsatile e l'intensità dello shear stress:

- diminuisce l'attivazione di eNOS;
- si riduce la produzione di NO;
- peggiora la funzione del glicocalice;
- aumenta la vulnerabilità dell'endotelio.

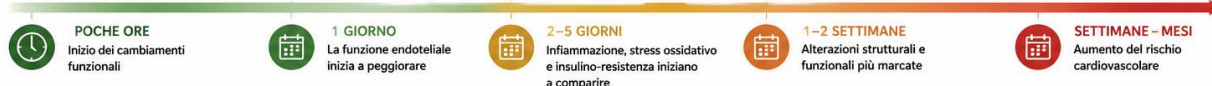
È sorprendente osservare come questi cambiamenti possano iniziare **già dopo poche ore di inattività** e una riduzione misurabile della funzione endoteliale può comparire **nell'arco di 24–72 ore**. Questo conferma quanto il sistema vascolare sia estremamente dinamico e dipendente dagli stimoli meccanici quotidiani generati dal movimento.

SEDENTARIETÀ: LA PERDITA PROGRESSIVA DEL DIALOGO TRA SANGUE ED ENDOTELIO

Meno movimento = meno shear stress = endotelio meno attivo, più vulnerabile nel tempo



UNA PROGRESSIONE RAPIDA E MISURABILE



IL SISTEMA VASCOLARE È DINAMICO: HA BISOGNO DI STIMOLI MECCANICI OGNI GIORNO.

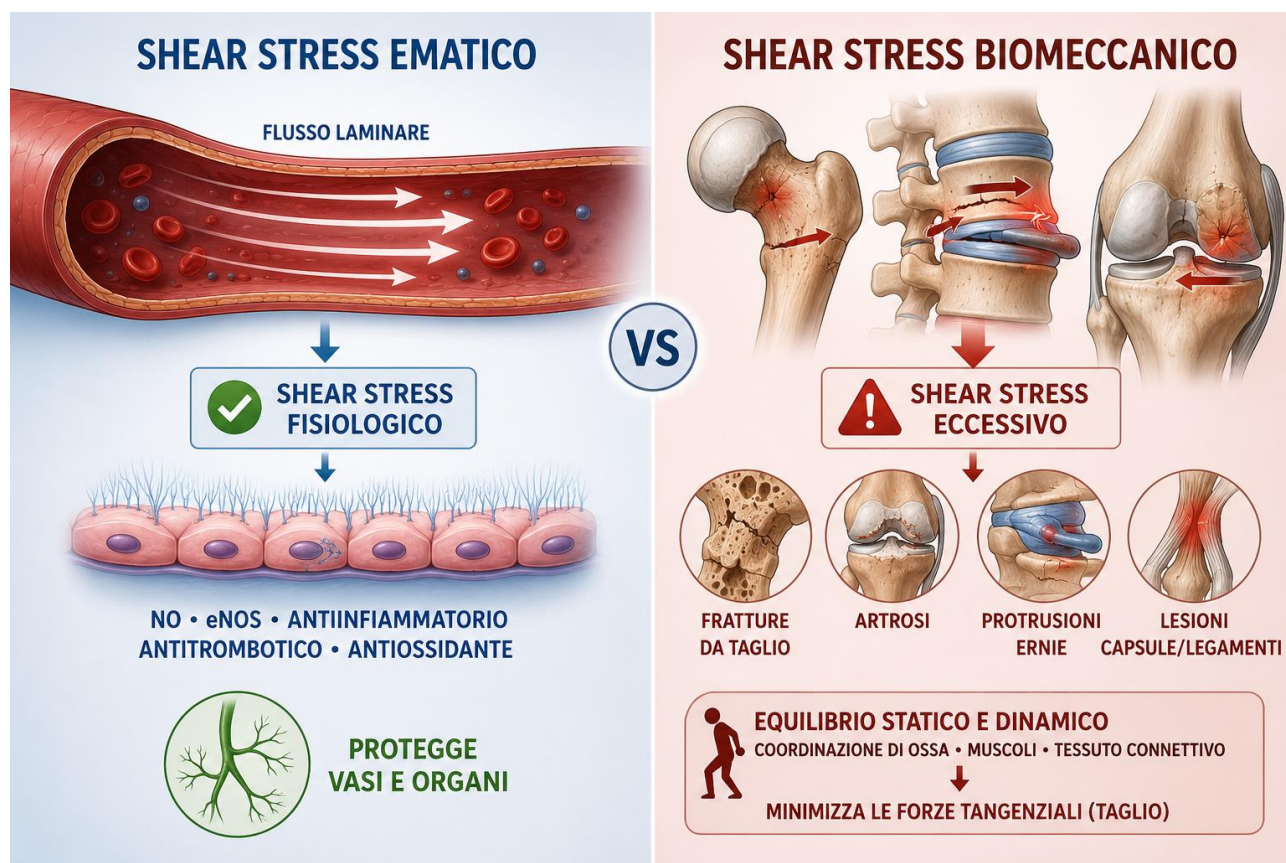
Ogni passo, ogni pedalata, ogni bracciata sono messaggi di salute per il tuo endotelio.



Shear Stress Biomeccanico

Un aspetto spesso trascurato è che lo shear stress, benefico per l'endotelio vascolare, costituisce invece una sollecitazione da controllare nell'apparato muscolo-scheletrico. Ossa, cartilagini, dischi intervertebrali, menischi, legamenti e capsule articolari sono strutture progettate per sopportare soprattutto forze di compressione e trazione; sforzi tangenziali e torsionali eccessivi favoriscono invece microlesioni, instabilità, degenerazione cartilaginea, protrusioni, ernie discali e fratture da taglio, a esempio del collo femorale.

L'Exercise Physiology e la rieducazione posturale non devono quindi limitarsi allo sviluppo di forza o mobilità: devono ottimizzare la distribuzione dei carichi, riducendo la componente tangenziale dei momenti di forza che agiscono sulle strutture osteoarticolari. Questo richiede il corretto funzionamento integrato dell'apparato scheletrico e del sistema miofasciale, che cooperano nel distribuire i carichi lungo le linee fisiologiche di forza.



Box – Fermati un attimo

Per milioni di anni l'essere umano ha camminato, corso, arrampicato, trasportato pesi, cacciato e raccolto cibo. Ogni giorno il suo endotelio veniva "allenato" da continue variazioni dello shear stress.

La sedentarietà moderna non rappresenta semplicemente l'assenza di esercizio., dal punto di vista dell'endotelio, rappresenta l'assenza di uno dei suoi principali stimoli fisiologici.

Messaggi chiave

- Lo shear stress è la principale forza meccanica percepita dall'endotelio.
- Il glicocalice trasforma una forza fisica in segnali biochimici attraverso la mecano-trasduzione.

- Il flusso laminare mantiene un fenotipo endoteliale protettivo.
 - Il flusso disturbato favorisce infiammazione e aterosclerosi.
 - L'esercizio fisico ben eseguito (exercise physiology) migliora la funzione endoteliale soprattutto attraverso l'aumento dello shear stress fisiologico.
 - La sedentarietà priva l'endotelio di uno dei suoi principali stimoli biologici.
-

La placca aterosclerotica

Dalla lesione vascolare all'evento cardiovascolare

Domanda

Perché alcune placche aterosclerotiche rimangono silenziose per decenni, mentre altre si rompono improvvisamente provocando infarto o ictus?

Take Home Message

L'aterosclerosi non è semplicemente un accumulo di colesterolo all'interno delle arterie, ma una malattia infiammatoria cronica della parete vascolare. La placca aterosclerotica è una struttura dinamica, in continua evoluzione, il cui rischio non dipende soltanto dalle dimensioni, ma soprattutto dalla sua stabilità biologica.

Comprendere come una placca si formi, maturi e possa andare incontro a rottura permette di interpretare l'infarto miocardico e l'ictus non come eventi improvvisi e imprevedibili, ma come l'esito finale di un processo patologico che si sviluppa nel corso di molti anni.

La prevenzione cardiovascolare moderna non mira soltanto a rallentare la progressione dell'aterosclerosi, ma soprattutto a rendere le placche più stabili e meno vulnerabili. Il controllo della pressione arteriosa, della dislipidemia, del diabete, insieme all'adozione di uno stile di vita sano, rappresentano interventi capaci di modificare concretamente la storia naturale della malattia.

La stria lipidica ossia la lesione più precoce

Nei capitoli precedenti abbiamo visto come la disfunzione endoteliale rappresenti il primo passo nello sviluppo dell'aterosclerosi. L'alterazione della barriera endoteliale, l'infiltrazione delle lipoproteine LDL alterate nella parete arteriosa e l'attivazione della risposta infiammatoria determinano la formazione della **stria lipidica**, la lesione più precoce dell'aterosclerosi.

La presenza della stria lipidica tuttavia non implica necessariamente la comparsa di una placca clinicamente significativa. In molti individui queste lesioni rimangono stabili per anni o addirittura regrediscono. Quando invece lo stimolo infiammatorio persiste, la parete arteriosa va incontro a un progressivo rimodellamento che porta alla formazione della placca aterosclerotica.

La placca: una struttura dinamica

Contrariamente a quanto si potrebbe immaginare, una placca aterosclerotica non è un semplice accumulo di colesterolo. Si tratta di una struttura biologicamente attiva, nella quale convivono processi di infiammazione, riparazione, fibrosi e calcificazione.

La sua organizzazione riflette il continuo equilibrio tra danno e tentativi di guarigione della parete vascolare.

Nella maggior parte delle placche mature è possibile riconoscere alcune componenti fondamentali.

Il nucleo lipidico

La porzione centrale della placca è costituita da un nucleo ricco di colesterolo libero, esteri del colesterolo, detriti cellulari e cellule schiumose andate incontro a necrosi. Con il tempo questo materiale assume un aspetto morbido e amorfo, ricco di sostanze altamente trombogeniche.

Maggiore è il volume del nucleo lipidico, maggiore tende a essere la vulnerabilità della placca.

Il cappuccio fibroso

Il nucleo lipidico è separato dal sangue circolante da uno strato di tessuto connettivo, denominato cappuccio fibroso. Esso è formato prevalentemente da collagene prodotto dalle cellule muscolari lisce migrate dalla tonaca media.

Il cappuccio rappresenta la principale barriera meccanica che impedisce al contenuto altamente trombogenico della placca di entrare in contatto con il sangue. Il suo spessore è uno dei principali determinanti della stabilità della lesione.

Le cellule muscolari lisce

Tradizionalmente considerate esclusivamente elementi contrattili della parete arteriosa, le cellule muscolari lisce svolgono un ruolo molto più complesso: migrano all'interno della placca, sintetizzano matrice extracellulare e collagene, contribuendo alla formazione del cappuccio fibroso e alla stabilizzazione della lesione.

Le cellule infiammatorie

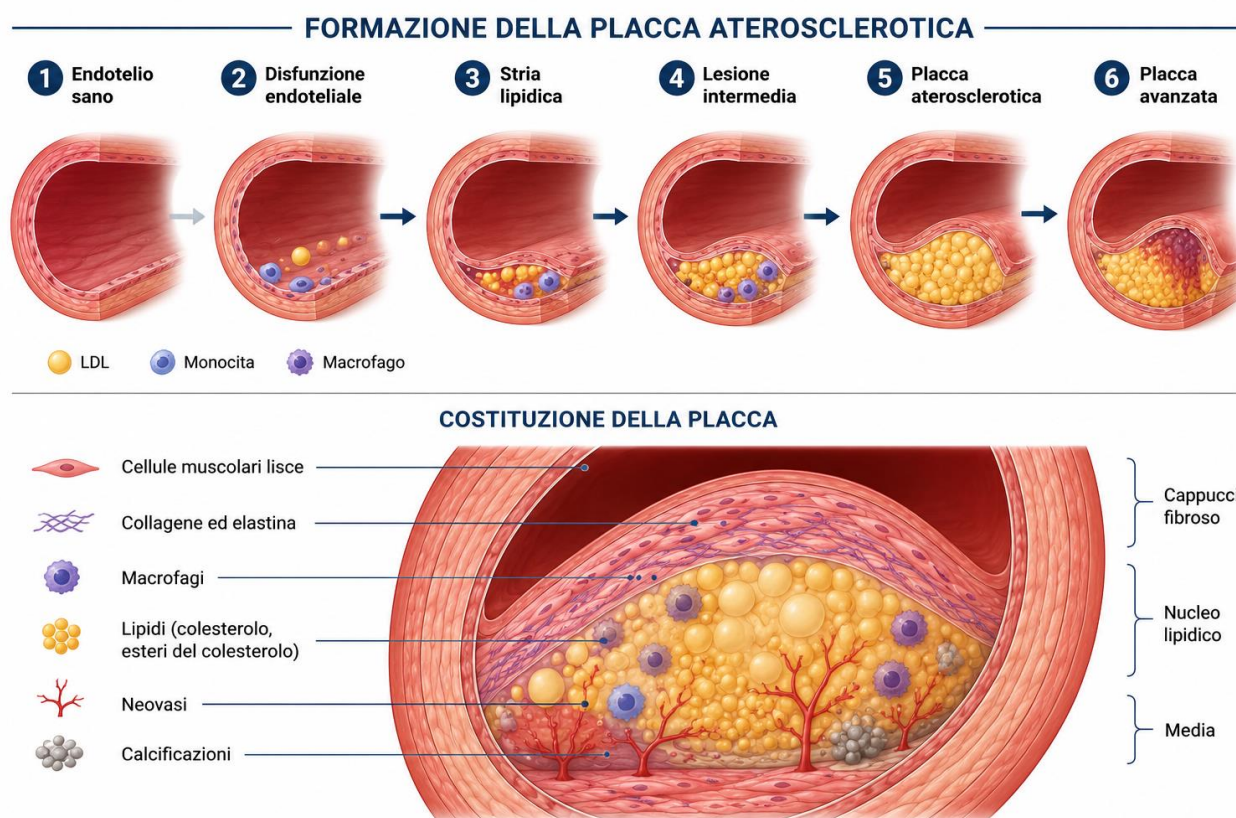
Macrofagi e linfociti T rimangono presenti durante tutta l'evoluzione della placca. Attraverso la produzione di citochine e di enzimi proteolitici alimentano il processo infiammatorio e possono favorire l'indebolimento del cappuccio fibroso.

Calcificazioni

Con il passare degli anni molte placche sviluppano depositi di calcio. Le calcificazioni estese rappresentano spesso un segno di cronicità e possono contribuire alla stabilizzazione della lesione. Al contrario, piccole calcificazioni puntiformi localizzate nel cappuccio fibroso possono aumentarne la fragilità, favorendone la rottura.

Neovascolarizzazione ed emorragia intraplacca

Le placche più evolute sviluppano una rete di piccoli vasi provenienti dai vasa vasorum. Questi neovasi sono fragili e facilmente soggetti a rottura. L'emorragia intraplacca che ne consegue determina un rapido aumento del volume della lesione e alimenta ulteriormente il processo infiammatorio.



L'evoluzione della placca

L'aterosclerosi è una malattia lentamente progressiva. La placca può rimanere sostanzialmente invariata per molti anni oppure modificare progressivamente la propria composizione.

Nelle fasi iniziali la parete arteriosa tende a espandersi verso l'esterno, fenomeno noto come **rimodellamento positivo** o **fenomeno di Glagov**. Questo adattamento consente di preservare il lume vascolare nonostante la crescita della placca, spiegando perché lesioni anche avanzate possano rimanere completamente asintomatiche.

Solo nelle fasi più tardive la capacità di compenso si esaurisce e la stenosi diventa emodinamicamente significativa.

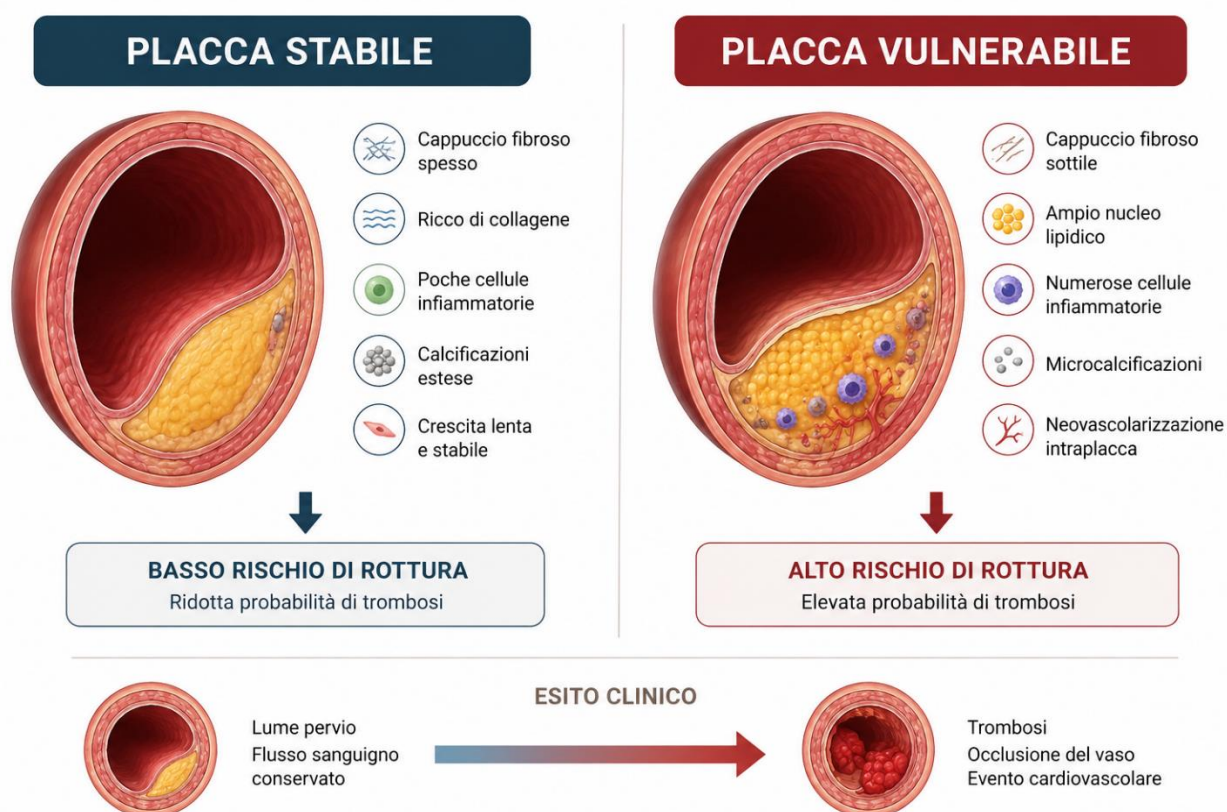
Placca stabile e placca vulnerabile

L'entità della stenosi non rappresenta l'unico elemento che determina il rischio cardiovascolare. Oggi sappiamo che la composizione biologica della placca è spesso più importante della sua dimensione.

Le placche stabili sono caratterizzate da un cappuccio fibroso spesso, abbondante collagene, ridotta attività infiammatoria e un nucleo lipidico relativamente contenuto. Tendono a crescere lentamente e sono meno soggette a rottura.

Le placche vulnerabili presentano invece un ampio nucleo lipidico, un cappuccio fibroso sottile, intensa infiltrazione macrofagica e una marcata attività enzimatica. Sono biologicamente instabili e maggiormente predisposte alla fissurazione o alla rottura.

È quindi possibile che una placca di dimensioni modeste sia molto più pericolosa di una stenosi severa ma stabile.



Quando la placca si rompe

La rottura della placca rappresenta l'evento cruciale che trasforma una malattia cronica in una sindrome cardiovascolare acuta.

L'assottigliamento del cappuccio fibroso, favorito dall'azione delle metalloproteinasi prodotte dai macrofagi e dalla ridotta sintesi di collagene, ne compromette progressivamente la resistenza meccanica. Le sollecitazioni emodinamiche esercitate dal flusso sanguigno possono quindi provocarne la fissurazione o la rottura.

In una quota non trascurabile di casi l'evento acuto deriva invece dall'erosione dell'endotelio sovrastante una placca apparentemente integra, senza una vera e propria rottura del cappuccio fibroso.

Dalla rottura al trombo

Quando il nucleo lipidico entra in contatto con il sangue, vengono immediatamente attivati i meccanismi dell'emostasi. Le piastrine aderiscono alla superficie lesa, si attivano e liberano mediatori che richiamano ulteriori piastrine. Parallelamente si attiva la cascata della coagulazione con formazione di fibrina, che stabilizza il trombo.

Se il trombo occlude completamente il vaso si sviluppa un'ischemia acuta, responsabile dell'infarto miocardico, dell'ictus ischemico o dell'ischemia acuta degli arti, a seconda del distretto interessato.

La placca può essere stabilizzata?

Uno dei più importanti progressi della medicina cardiovascolare degli ultimi decenni è la consapevolezza che la placca aterosclerotica non rappresenta una lesione irreversibile e immutabile.

Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, la riduzione dell'infiammazione vascolare, il trattamento dell'ipertensione, della dislipidemia e del diabete, l'attività fisica regolare, l'alimentazione di tipo mediterraneo, nutraceutica personalizzata, corretto stile di vita e rispetto dei cicli circadiani e la cessazione del fumo favoriscono la stabilizzazione della placca, aumentando lo spessore del cappuccio fibroso e riducendo l'attività infiammatoria.

L'obiettivo della terapia moderna non consiste soltanto nel rallentarne la crescita, ma soprattutto nel renderla biologicamente più stabile e meno incline alla rottura.

Una malattia non di tutti i vasi e cui conseguenze possono diffondersi

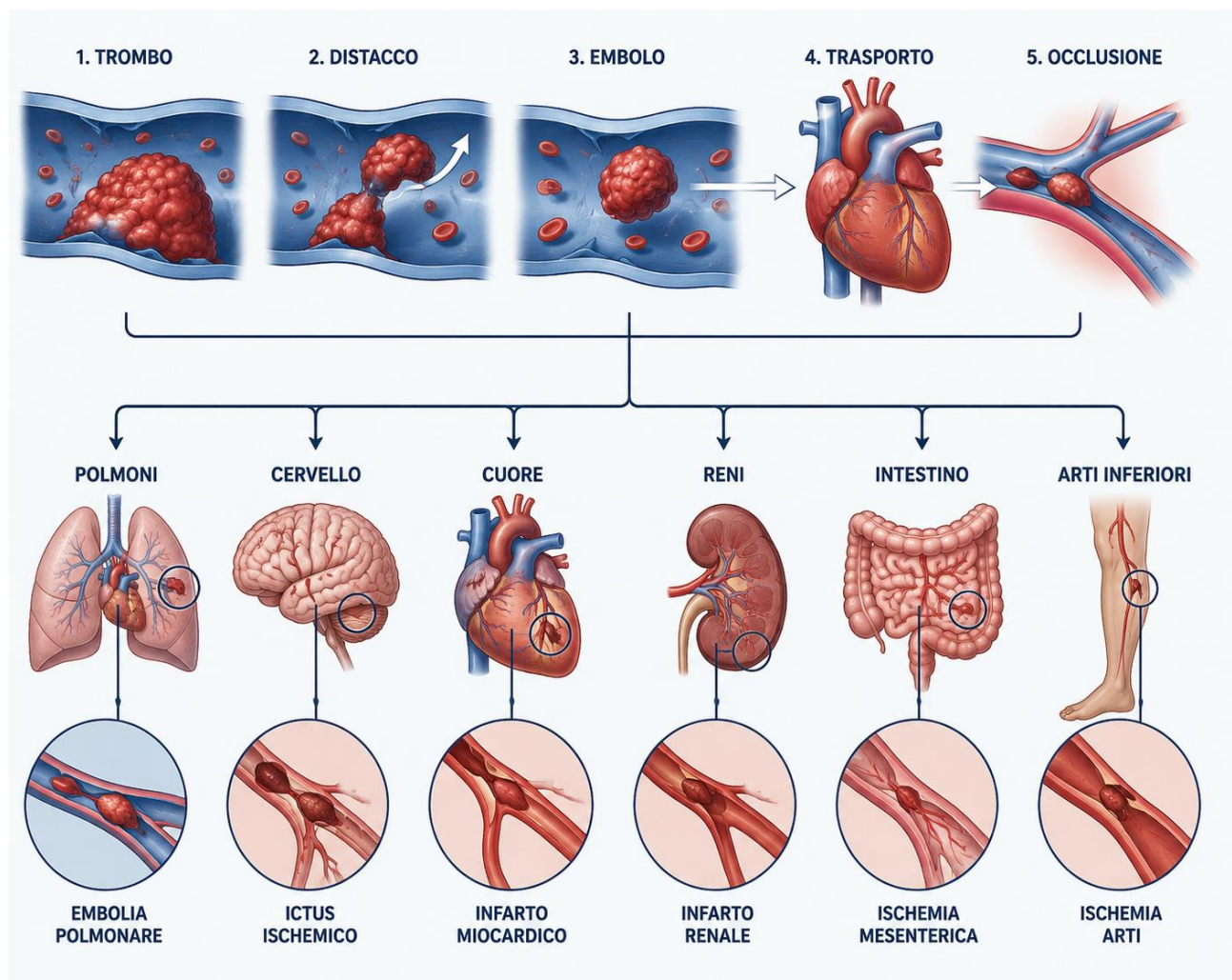
L'aterosclerosi non è una malattia di tutti i vasi, ma una malattia delle **arterie di medio e grosso calibro**, in particolare di quelle elastiche e muscolari. Questo perché è l'interazione tra endotelio, lipoproteine, infiammazione e forze emodinamiche proprie del circolo arterioso a innescare la formazione della placca.

Sebbene la placca aterosclerotica sia una lesione esclusiva delle arterie, le sue complicanze possono coinvolgere numerosi distretti del circolo ematico. La rottura della placca può determinare una trombosi locale oppure la formazione di emboli che, trasportati dal sangue, occludono vasi arteriosi distali. Più in generale, i fenomeni embolici possono interessare sia il circolo arterioso sia quello venoso, mentre il sistema linfatico non è sede di embolia in senso clinico.

Va precisato che anche nelle vene esiste un endotelio e può andare incontro a disfunzione. Tuttavia **la disfunzione endoteliale venosa** non evolve in aterosclerosi ma favorisce soprattutto l'attivazione della coagulazione e quindi la formazione del trombo. È una differenza fisiopatologica fondamentale tra circolo arterioso e venoso. Tromboflebite superficiale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare e sindrome post-trombotica rappresentano manifestazioni o conseguenze differenti della malattia trombotica venosa.

I **vasi linfatici** sono anch'essi rivestiti da endotelio ma non trasportando sangue non sviluppano né aterosclerosi né trombosi; sono interessati da processi patologici di natura differente, come il linfedema, la linfangite e l'invasione neoplastica.

Caratteristica	Arterie	Vene	Vasi linfatici
Endotelio	✓	✓	✓
Placche aterosclerotiche	✓	✗	✗
Trombi	✓	✓	Eccezionali
Emboli clinicamente rilevanti	✓	✓ (origine venosa → embolia polmonare)	



Box – Fermati un attimo

La gravità dell'aterosclerosi non dipende esclusivamente da quanto una placca restringe il lume dell'arteria. Molte lesioni responsabili di infarto o ictus determinano stenosi solo moderate prima dell'evento acuto. Ciò che rende una placca pericolosa è soprattutto la sua **vulnerabilità biologica**: un ampio nucleo lipidico, un cappuccio fibroso sottile e un'intensa attività infiammatoria ne aumentano il rischio di rottura. Nella prevenzione cardiovascolare quindi stabilizzare una placca è spesso più importante che ridurre semplicemente il volume.

Messaggi chiave

- La placca aterosclerotica è una lesione dinamica, composta da lipidi, cellule infiammatorie, cellule muscolari lisce, matrice extracellulare e calcio.
 - Il cappuccio fibroso separa il nucleo lipidico dal sangue e rappresenta il principale elemento di stabilità della placca.
 - Il rimodellamento positivo consente alla placca di crescere senza determinare inizialmente una stenosi significativa.
 - La vulnerabilità della placca dipende più dalla sua composizione biologica che dalle sue dimensioni.
 - La rottura o l'erosione della placca espongono materiale altamente trombogenico, innescando la formazione del trombo.
 - Infarto miocardico e ictus ischemico rappresentano spesso la conseguenza della rottura di una placca vulnerabile.
 - Il controllo dei fattori di rischio e le terapie preventive mirano soprattutto a stabilizzare la placca, riducendo la probabilità di eventi cardiovascolari acuti.
-

Le calcificazioni vascolari:

Quando le arterie diventano osso

Domanda

Le calcificazioni sono semplici depositi di calcio?

Take Home Message

Per molti anni si è pensato che le calcificazioni vascolari fossero il risultato di un semplice accumulo passivo di calcio nelle arterie, quasi un inevitabile effetto dell'invecchiamento. Oggi sappiamo che la realtà è molto diversa.

La calcificazione vascolare è un processo biologico attivamente regolato, nel quale infiammazione cronica, stress ossidativo, alterazioni della matrice extracellulare, disfunzione endoteliale e modificazioni delle cellule muscolari lisce cooperano nel trasformare progressivamente una parete arteriosa elastica in una struttura sempre più rigida.

Comprendere questo processo significa capire una delle principali cause dell'aumento della rigidità arteriosa e dell'ipertensione dell'età avanzata.

Non è semplice "calcare"

Quando si osserva una radiografia o una TAC che evidenzia calcificazioni arteriose, il primo pensiero è spesso molto intuitivo: il calcio presente nel sangue si sarebbe lentamente depositato sulla parete del vaso, proprio come il calcare che si accumula all'interno di una tubatura.

L'immagine è intuitiva ma fuorviante.

Le calcificazioni vascolari non sono il risultato di una precipitazione casuale del calcio. Al contrario, rappresentano un fenomeno biologico estremamente complesso, regolato da cellule, mediatori chimici e meccanismi molecolari molto simili a quelli coinvolti nella formazione dell'osso.

La parete arteriosa non si limita ad accumulare calcio: in determinate condizioni patologiche assume nel tempo caratteristiche proprie del tessuto osseo.

Questo spiega perché oggi molti ricercatori considerino la calcificazione vascolare una vera e propria **ossificazione patologica dei vasi sanguigni**.

Naturalmente il risultato finale non è la formazione di vero osso all'interno dell'arteria ma il deposito progressivo di cristalli di fosfato di calcio (idrossiapatite) all'interno della parete vascolare, con conseguente perdita della sua elasticità.

Perché un'arteria decide di calcificarsi?

Dal punto di vista fisiologico questa è probabilmente la domanda più interessante.

L'organismo non deposita calcio casualmente.

Prima che compaiano le calcificazioni devono verificarsi numerose alterazioni che, spesso nell'arco di molti anni, modificano profondamente il comportamento delle cellule della parete arteriosa.

Tutto inizia quasi sempre con una condizione di infiammazione cronica di basso grado, accompagnata da stress ossidativo, alterazione del glicocalice, disfunzione endoteliale e progressivo rimodellamento della matrice extracellulare.

Questi fenomeni modificano l'ambiente nel quale vivono le cellule muscolari lisce della tonaca media, che progressivamente perdono il loro normale fenotipo contrattile.

In condizioni fisiologiche queste cellule hanno il compito di regolare il calibro del vaso e contribuire alla sua elasticità, quando però l'ambiente circostante cambia profondamente, esse iniziano una sorprendente trasformazione biologica. In pratica cellule nate per mantenere elastica la parete arteriosa iniziano lentamente a favorire la deposizione di cristalli di idrossiapatite, la stessa componente minerale che conferisce resistenza alle nostre ossa. Questa trasformazione, definita **transdifferenziazione osteogenica**, rappresenta uno degli eventi chiave nello sviluppo delle calcificazioni vascolari.

La parete arteriosa perde così la capacità di deformarsi durante la sistole e di ritornare alla forma originale durante la diastole; inizia un processo destinato ad aumentare la rigidità vascolare.

Uno degli aspetti più affascinanti della fisiologia moderna è che molte cellule non sono strutture rigide e immutabili, al contrario possiedono una notevole capacità di adattamento.

Le cellule muscolari lisce vascolari rappresentano uno degli esempi più significativi di questa plasticità.

Non è il calcio il vero responsabile

Questo è probabilmente uno dei concetti più importanti dell'intero capitolo.

Sarebbe infatti un errore concludere che le calcificazioni siano semplicemente la conseguenza di un eccesso di calcio introdotto con l'alimentazione. Nella maggior parte dei casi non è così.

Il calcio rappresenta il materiale che viene depositato ma non è il motore del processo.

Il vero problema è rappresentato dalla perdita dei meccanismi fisiologici che normalmente impediscono ai tessuti molli di mineralizzarsi.

L'organismo possiede infatti numerosi sistemi di difesa che mantengono il calcio nel posto giusto: ossa e denti.

Quando questi sistemi vengono compromessi dall'infiammazione cronica, dallo stress ossidativo, dall'invecchiamento, dalla malattia renale cronica o da alterazioni del metabolismo minerale, il rischio di calcificazione aumenta progressivamente.

Il problema pertanto non è tanto **quanto calcio è presente**, ma **come l'organismo ne regola la distribuzione**.

I sistemi che proteggono le arterie dalla calcificazione

La calcificazione vascolare non dipende soltanto dalla presenza di fattori che la favoriscono. Il nostro organismo dispone anche di efficaci sistemi di difesa che, in condizioni fisiologiche, impediscono ai sali di calcio di depositarsi nei tessuti molli. Tra i principali ricordiamo la **Matrix Gla Protein (MGP)**, una proteina prodotta dalle cellule muscolari lisce vascolari che, per svolgere correttamente la propria funzione, necessita della **vitamina K2**. Quando la MGP è attiva, ostacola la formazione e la crescita dei cristalli di idrossiapatite.

Contribuiscono inoltre a proteggere la parete arteriosa:

- la **fetaina-A**, una proteina plasmatica prodotta principalmente dal fegato che lega i cristalli di calcio impedendone la deposizione nei tessuti;
 - il **pirofosfato**, una piccola molecola naturalmente presente nell'organismo che inibisce direttamente la formazione dei cristalli di idrossiapatite;
 - il **magnesio**, esercita un'importante azione protettiva, limitando la mineralizzazione patologica della parete vascolare.
-

La calcificazione quindi rappresenta il risultato di un progressivo squilibrio tra fattori che promuovono e fattori che inibiscono la deposizione di calcio.

Le due grandi forme di calcificazione vascolare

Non tutte le calcificazioni arteriose sono uguali.

Per molti anni si è pensato che rappresentassero un unico fenomeno ma oggi sappiamo che esistono almeno due principali forme di calcificazione, differenti sia per sede sia per conseguenze cliniche.

La prima interessa prevalentemente la tonaca intima, lo strato più interno della parete arteriosa, ed è strettamente associata allo sviluppo della placca aterosclerotica.

La seconda coinvolge invece la tonaca media, lo strato ricco di cellule muscolari lisce ed elastina, ed è responsabile soprattutto della perdita di elasticità della parete vascolare.

Comprendere questa differenza è fondamentale, perché le due forme possono coesistere ma producono effetti diversi.

La calcificazione intimale

La calcificazione intimale rappresenta l'evoluzione di una placca aterosclerotica.

L'infiammazione cronica della parete, l'accumulo di lipoproteine modificate, il richiamo di cellule immunitarie e il continuo rimodellamento della matrice extracellulare creano un ambiente favorevole alla deposizione di cristalli di calcio.

In questo caso la calcificazione interessa soprattutto la placca.

Per certi aspetti essa può perfino rappresentare un tentativo dell'organismo di stabilizzare una lesione infiammatoria cronica.

Le grandi calcificazioni compatte sono infatti generalmente associate a placche più stabili, mentre le **microcalcificazioni**, disperse all'interno del cappuccio fibroso, possono aumentarne la fragilità e il rischio di rottura. Questo significa che non conta soltanto **quanto calcio** è presente, ma anche **come è distribuito**.

La calcificazione mediale

Esiste però una seconda forma di calcificazione, molto meno conosciuta dal grande pubblico ma probabilmente ancora più importante per comprendere l'ipertensione arteriosa.

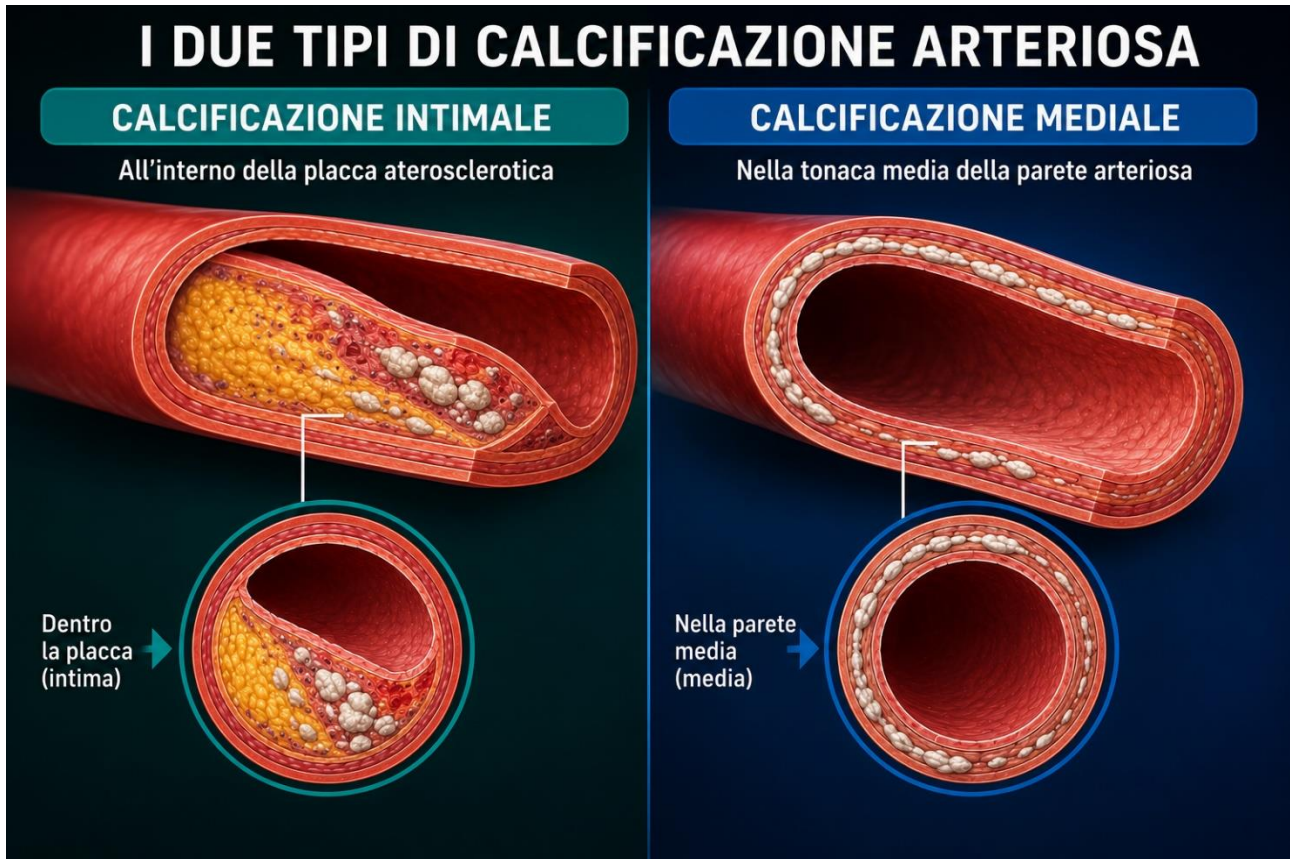
È la calcificazione della tonaca media, spesso definita **arteriosclerosi mediale di Mönckeberg**.

In questo caso il calcio non si deposita principalmente nella placca aterosclerotica ma nello strato dell'arteria che normalmente garantisce elasticità e capacità di adattamento:

- Le fibre elastiche si frammentano progressivamente.
 - La matrice extracellulare perde le proprie caratteristiche biomeccaniche.
-

- Le cellule muscolari lisce assumono un comportamento osteogenico.
- La parete diventa progressivamente sempre più rigida.

È come sostituire lentamente un tubo di gomma con un tubo di ceramica. Entrambi possono trasportare acqua, ma reagiscono in modo completamente diverso quando aumenta la pressione.



Calcificazioni e placche aterosclerotiche non sono la stessa cosa

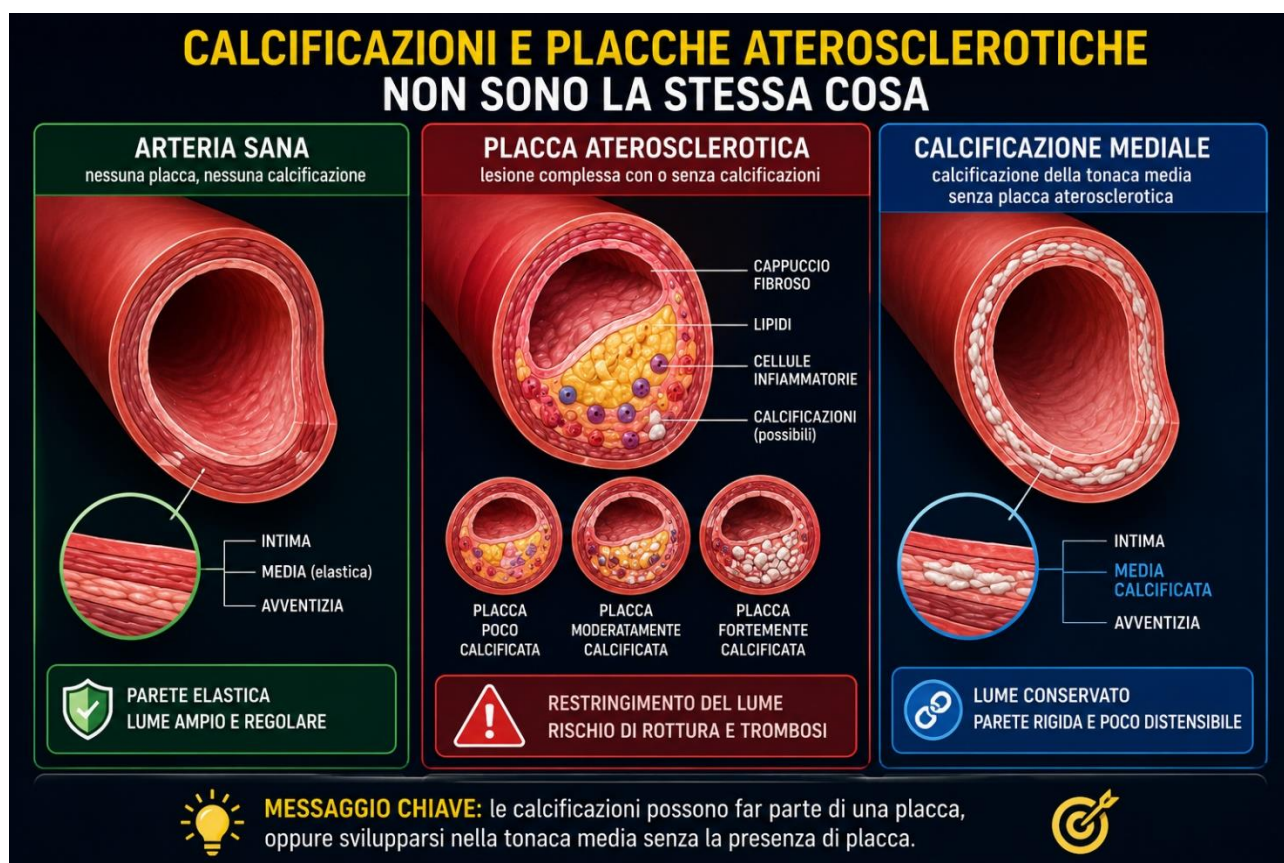
Uno degli equivoci più comuni consiste nel considerare calcificazioni e placche come sinonimi.

In realtà si tratta di fenomeni diversi anche se spesso coesistono.

La **placca aterosclerotica** è una lesione complessa costituita da lipidi, cellule infiammatorie, tessuto fibroso, detriti cellulari e matrice extracellulare alterata. Le calcificazioni possono comparire al suo interno durante l'evoluzione della malattia ma rappresentano soltanto uno dei suoi possibili componenti.

Esistono quindi placche poco calcificate, placche fortemente calcificate e calcificazioni che si sviluppano anche in assenza di una vera placca aterosclerotica, come avviene nella calcificazione della tonaca media.

Comprendere questa distinzione è importante anche dal punto di vista clinico: **non tutte le calcificazioni indicano necessariamente una placca instabile e non tutte le placche sono calcificate.**



Si possono prevenire?

Poiché la calcificazione è un processo biologico attivo, la strategia più efficace consiste nell'intervenire precocemente sui meccanismi che la favoriscono.

Ridurre l'infiammazione cronica, migliorare la funzione endoteliale, preservare la matrice extracellulare, mantenere un corretto metabolismo glucidico e minerale, sostenere il microbiota intestinale e praticare regolare attività fisica rappresentano interventi che possono contribuire a rallentarne la progressione.

Quando invece la calcificazione è ormai avanzata, il recupero completo risulta difficile, rendendo ancora più importante la prevenzione.

Calcificazioni in vene e vasi linfatici?

Le calcificazioni venose sono possibili ma sono **molto più rare** rispetto a quelle arteriose; si osservano soprattutto in presenza di:

- insufficienza venosa cronica;
- trombosi venose pregresse;

- fleboliti (piccole calcificazioni che si formano su vecchi trombi, frequenti nel plesso venoso pelvico);
- malattia renale cronica avanzata e gravi alterazioni del metabolismo calcio-fosforo (più raramente).

A differenza delle arterie, le vene lavorano a **bassa pressione**, hanno una parete molto più sottile e contengono molte meno cellule muscolari lisce, per cui il processo di "osteogenesi vascolare" è decisamente meno frequente.

Le **calcificazioni dei vasi linfatici sono eccezionali**. Più spesso si possono osservare:

- **linfonodi calcificati**, a esempio dopo vecchie infezioni (tubercolosi, istoplasmosi), processi infiammatori cronici o dopo alcune neoplasie trattate;
- rarissime calcificazioni delle pareti dei vasi linfatici, descritte quasi esclusivamente come casi clinici isolati.

Dal punto di vista fisiopatologico, i linfatici non sono sottoposti alle elevate sollecitazioni emodinamiche, allo shear stress e ai livelli pressori tipici delle arterie; inoltre la loro struttura è molto diversa. non sviluppano il tipico processo di calcificazione arteriosa.

Le calcificazioni vascolari sono diverse da quelle di tendini e articolazioni

Quando si parla di calcificazioni è importante ricordare che non tutte hanno lo stesso significato biologico. Anche le calcificazioni di tendini, legamenti e articolazioni sono prevalentemente formate da idrossiapatite, inoltre possono depositarsi **cristalli di pirofosfato di calcio diidrato (CPPD)**, responsabili della condrocalinosi. Sebbene il materiale depositato possa essere simile, le cause, l'evoluzione e le conseguenze cliniche sono profondamente diverse. Questo tipo di calcificazioni sono spesso associati a microtraumi, degenerazione tissutale, alterazioni metaboliche o processi di riparazione locale e determinano prevalentemente dolore, limitazione funzionale e riduzione della mobilità (senza influenzare direttamente la pressione arteriosa).

Box – Fermati un attimo

Le arterie non si calcificano perché "c'è troppo calcio"

Le calcificazioni vascolari non dipendono semplicemente da un eccesso di calcio introdotto con l'alimentazione. Nella maggior parte dei casi derivano dalla perdita dei normali meccanismi che impediscono ai tessuti molli di mineralizzarsi.

Infiammazione cronica, stress ossidativo, alterazioni della matrice extracellulare, invecchiamento e disfunzioni del metabolismo minerale modificano l'equilibrio tra promotori e inibitori della calcificazione, favorendo la deposizione di cristalli di idrossiapatite nella parete arteriosa.

Messaggi chiave

- Le calcificazioni vascolari sono un processo biologico attivo e regolato, non un semplice deposito passivo di calcio.
-

- Le cellule muscolari lisce possono acquisire caratteristiche simili agli osteoblasti, favorendo la mineralizzazione della parete arteriosa.
- La calcificazione intimale è associata all'aterosclerosi, mentre la calcificazione mediale aumenta soprattutto la rigidità arteriosa e contribuisce all'ipertensione sistolica.
- La progressione della calcificazione dipende dall'equilibrio tra fattori che la promuovono e sistemi fisiologici che la contrastano, come Matrix Gla Protein, vitamina K2, fetuina-A e pirofosfato.
- Placca aterosclerotica e calcificazione non sono sinonimi: una placca può essere calcificata o meno, e alcune calcificazioni possono svilupparsi anche indipendentemente dalla presenza di una placca.
- Prevenire l'infiammazione cronica, preservare la funzione endoteliale e mantenere una matrice extracellulare sana rappresentano strategie fondamentali per limitare la progressione della calcificazione vascolare.

Approfondimento - Vitamina K2 (MK-7): un possibile alleato contro la calcificazione vascolare / confronto con Nattokinasi

Perché la vitamina K2 ha suscitato tanto interesse?

Per molti anni si è ritenuto che le calcificazioni vascolari rappresentassero un processo irreversibile e che, una volta instaurate, fosse possibile soltanto rallentarne la progressione attraverso il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare.

Negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sulla **vitamina K2**, in particolare nella forma **menachinone-7 (MK-7)**, poiché interviene direttamente in uno dei principali sistemi fisiologici che proteggono le arterie dalla mineralizzazione patologica.

La vitamina K2 non rimuove direttamente il calcio dalle arterie e non "scioglie" le calcificazioni già presenti. Il suo ruolo consiste piuttosto nel mantenere attivi alcuni meccanismi biologici che limitano la deposizione dei cristalli di calcio nella parete vascolare.

La Matrix Gla Protein: il principale freno biologico alla calcificazione

La protagonista di questo sistema è la **Matrix Gla Protein (MGP)**, una piccola proteina sintetizzata dalle cellule muscolari lisce della parete arteriosa.

La MGP rappresenta uno dei più potenti inibitori fisiologici della calcificazione vascolare.

Per poter svolgere la propria funzione, però, deve essere attivata attraverso un processo chiamato **carbossilazione**, che richiede la presenza della vitamina K2.

Quando la vitamina K2 è disponibile in quantità adeguata, la MGP diventa biologicamente attiva e può:

- legare i cristalli di idrossiapatite;
- impedirne la crescita;

- limitarne la deposizione nella parete arteriosa;
- contrastare la trasformazione osteogenica delle cellule muscolari lisce.

In assenza di vitamina K2, invece, una quota crescente di MGP rimane inattiva e perde gran parte della propria capacità protettiva.

Il ruolo complementare della vitamina D

Anche la vitamina D partecipa al controllo della calcificazione vascolare, ma con un meccanismo differente.

Essa aumenta l'assorbimento intestinale del calcio e contribuisce alla sintesi della Matrix Gla Protein.

Affinché questa proteina possa però esercitare la propria funzione protettiva è necessario che venga successivamente attivata dalla vitamina K2.

Le due vitamine svolgono quindi ruoli complementari:

- la vitamina D favorisce la produzione della MGP;
- la vitamina K2 ne consente l'attivazione.

Il corretto metabolismo del calcio dipende quindi dall'equilibrio tra queste due vitamine e non dalla loro contrapposizione.

Cosa dicono gli studi?

Gli studi sperimentali e osservazionali indicano che una maggiore disponibilità di vitamina K2 è associata a una minore progressione della calcificazione vascolare e della rigidità arteriosa.

Anche alcuni studi clinici hanno evidenziato risultati promettenti, soprattutto nei soggetti con aumentata rigidità arteriosa o con elevati livelli di MGP inattiva.

Le evidenze disponibili suggeriscono quindi che la vitamina K2 possa contribuire a preservare la fisiologica elasticità delle arterie. Rimane tuttavia ancora da chiarire in quali categorie di soggetti il beneficio sia maggiore e quale sia l'impatto sugli eventi cardiovascolari a lungo termine.

E la nattokinasi?

Negli ultimi anni anche la **nattokinasi**, un enzima derivato dalla fermentazione della soia, ha suscitato notevole interesse nel campo della salute cardiovascolare.

A differenza della vitamina K2, la nattokinasi non agisce direttamente sui meccanismi di mineralizzazione della parete arteriosa.

I suoi principali effetti sembrano riguardare:

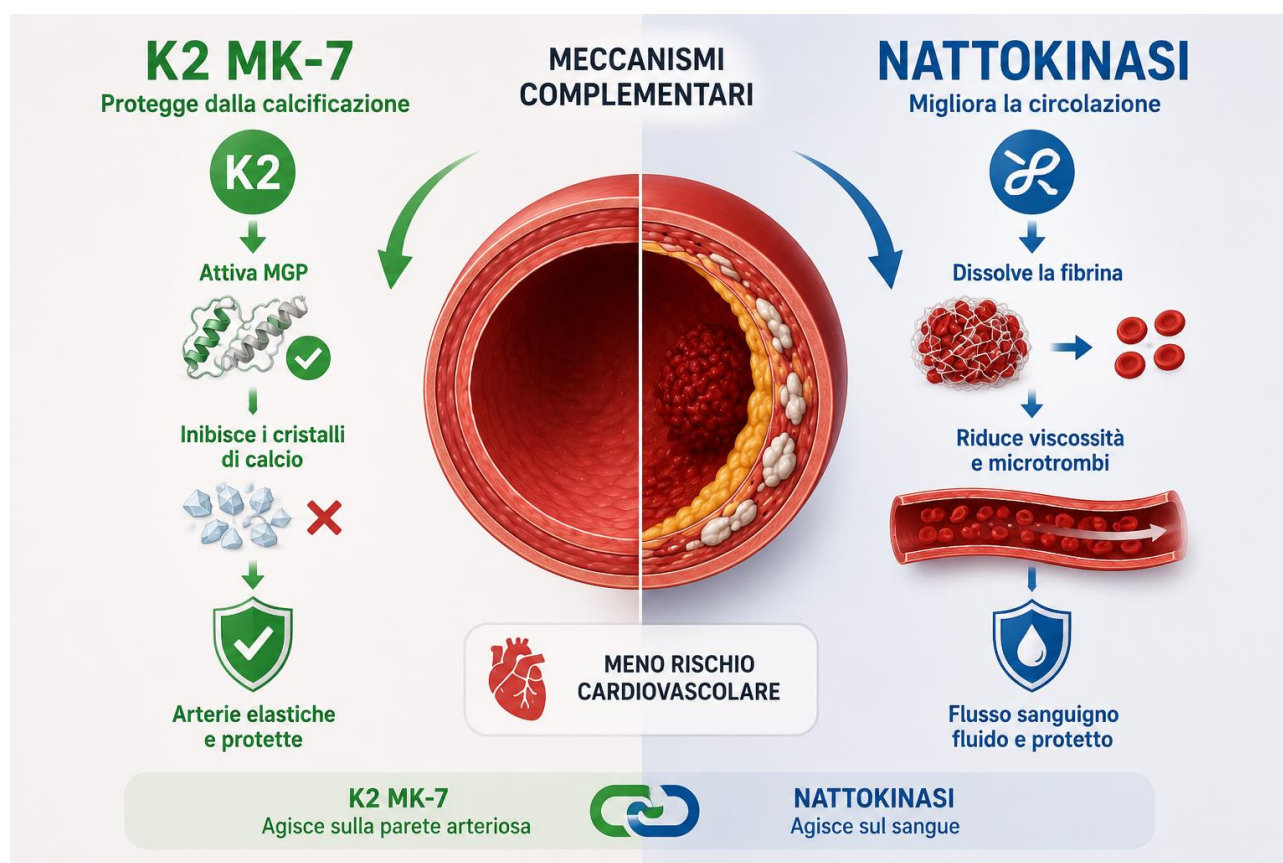
- attività fibrinolitica;
 - miglioramento della fluidità ematica;
-

- riduzione dell'infiammazione;
- possibile miglioramento della funzione endoteliale.

Alcuni studi suggeriscono che tali effetti possano contribuire indirettamente a rallentare la progressione dell'aterosclerosi e della rigidità arteriosa. Tuttavia i meccanismi coinvolti non sono ancora completamente chiariti e le evidenze disponibili risultano meno consolidate rispetto a quelle riguardanti il ruolo della vitamina K2 nell'attivazione della Matrix Gla Protein.

La vitamina K2 vienestudiata soprattutto per la calcificazione vascolare, mentre la nattokinasi soprattutto per trombosi, fibrina e funzione vascolare, con un'eventuale influenza indiretta sull'evoluzione delle placche.

Le due molecole quindi non devono essere considerate alternative, ma potenzialmente complementari, poiché intervengono su aspetti differenti della fisiopatologia cardiovascolare.



Molecola	Meccanismo principale	Evidenze
Vitamina K2 (MK-7)	Attiva la Matrix Gla Protein; limita la calcificazione vascolare	Buone evidenze soprattutto sulla progressione della calcificazione e sulla carbosilazione della MGP; l'impatto sugli eventi cardiovascolari è ancora oggetto di studio.

Molecola	Meccanismo principale	Evidenze
Vitamina D	Regola l'omeostasi del calcio e induce la sintesi della MGP	Va considerata insieme alla vitamina K per il corretto metabolismo minerale.
Magnesio	Riduce la nucleazione dei cristalli e modula il metabolismo minerale	Evidenze favorevoli, soprattutto sperimentali e osservazionali.
Nattokinasi	Attività fibrinolitica e possibili effetti sulla funzione vascolare	Studi promettenti, ma meccanismi e prove cliniche ancora meno consolidati rispetto alla K2 per quanto riguarda le calcificazioni.

Box – Fermati un attimo

La vitamina K2 non "toglie il calcio" dalle arterie.

Il suo ruolo è molto più raffinato: permette l'attivazione della Matrix Gla Protein, uno dei principali sistemi con cui l'organismo impedisce ai tessuti molli di calcificarsi.

La calcificazione vascolare non dipende semplicemente dalla quantità di calcio presente nell'organismo, ma soprattutto dalla capacità di mantenerlo nel posto giusto.

Messaggi chiave

- La vitamina K2 (MK-7) contribuisce ad attivare la Matrix Gla Protein, uno dei principali inibitori fisiologici della calcificazione vascolare.
 - La vitamina D e la vitamina K2 svolgono funzioni complementari nel metabolismo del calcio.
 - La vitamina K2 non elimina le calcificazioni già presenti, ma può contribuire a limitarne la progressione mantenendo attivi i sistemi fisiologici di difesa.
 - La nattokinasi agisce prevalentemente attraverso meccanismi differenti, legati soprattutto alla fibrinolisi, alla funzione endoteliale e alla fluidità ematica.
 - La prevenzione della calcificazione vascolare richiede un approccio integrato che comprenda il controllo dell'infiammazione, dello stress ossidativo, del metabolismo e dello stile di vita, oltre al mantenimento di un corretto equilibrio dei sistemi fisiologici che regolano la mineralizzazione dei tessuti.
-

Il cuore

Una pompa progettata per mantenere il flusso

Domanda

Il cuore lavora davvero per aumentare la pressione arteriosa oppure il suo vero obiettivo è un altro?

Take Home Message

Il cuore non è stato progettato per mantenere una determinata pressione arteriosa. La sua funzione primaria è garantire un flusso ematico adeguato ai tessuti. La pressione arteriosa rappresenta una conseguenza dell'interazione tra il lavoro del cuore, le caratteristiche del sistema vascolare e la capacità dell'organismo di adattarsi alle richieste metaboliche.

Un'idea tanto semplice quanto rivoluzionaria

Chiunque abbia studiato fisiologia associa immediatamente il cuore alla pressione arteriosa.

A ogni contrazione il ventricolo sinistro espelle sangue nell'aorta, generando l'onda pressoria che si propaga lungo tutto l'albero arterioso. Tuttavia questa descrizione, seppur corretta, rischia di essere fuorviante.

Il cuore non è una macchina progettata per produrre pressione, è una pompa progettata per produrre **flusso**. La pressione compare perché il sangue incontra una resistenza durante il suo percorso.

È la stessa differenza che esiste tra una pompa idraulica e l'impianto nel quale essa lavora. Questa pompa può spostare grandi quantità d'acqua. La pressione che si svilupperà dipenderà anche dal diametro dei tubi, dalla loro elasticità, dalle valvole e dagli ostacoli presenti lungo il percorso.

Lo stesso principio vale per il sistema cardiovascolare. Il cuore fornisce l'energia necessaria al movimento del sangue. La pressione nasce dall'interazione tra questa energia e l'intero sistema vascolare.

Una pompa straordinaria

Il cuore umano pesa mediamente tra 250 e 350 grammi.

Pur rappresentando meno dello 0,5% del peso corporeo, compie un lavoro impressionante.

In condizioni di riposo:

- circa 70 battiti al minuto;
- circa 100.000 battiti al giorno;
- oltre 35 milioni di battiti ogni anno.

Durante ogni sistole il ventricolo sinistro espelle mediamente 60-100 mL di sangue.

Questo significa che, a riposo, il cuore pompa circa **5 litri al minuto**, equivalenti a oltre **7.000 litri al giorno**.

Nel corso di una vita media il cuore può arrivare a pompare centinaia di milioni di litri di sangue.

Pochi sistemi meccanici costruiti dall'uomo possiedono un'affidabilità paragonabile.

La gittata cardiaca

Il principale parametro che descrive il lavoro del cuore è la **gittata cardiaca (cardiac output)**.

Essa rappresenta il volume di sangue espulso dal ventricolo sinistro in un minuto, espressa dalla relazione:

Gittata cardiaca = Frequenza cardiaca × Volume di eiezione

In un adulto sano:

- Frequenza cardiaca ≈ 70 battiti/min
- Volume di eiezione ≈ 70 mL

Ne deriva una gittata cardiaca di circa **5 L/min**.

Questa quantità non è fissa, può diminuire durante il sonno profondo e aumentare fino a quattro-cinque volte durante un intenso esercizio fisico.

Negli atleti di endurance la gittata cardiaca può superare i **30-35 L/min**.

Il cuore possiede quindi una straordinaria capacità di adattamento.

Il cuore ascolta continuamente l'organismo

Uno degli aspetti più affascinanti della fisiologia cardiaca è che il cuore non decide autonomamente quanto sangue pompare. Il cuore riceve continuamente informazioni provenienti da tutto l'organismo.

Il cervello comunica il livello di attività simpatica e parasimpatica.

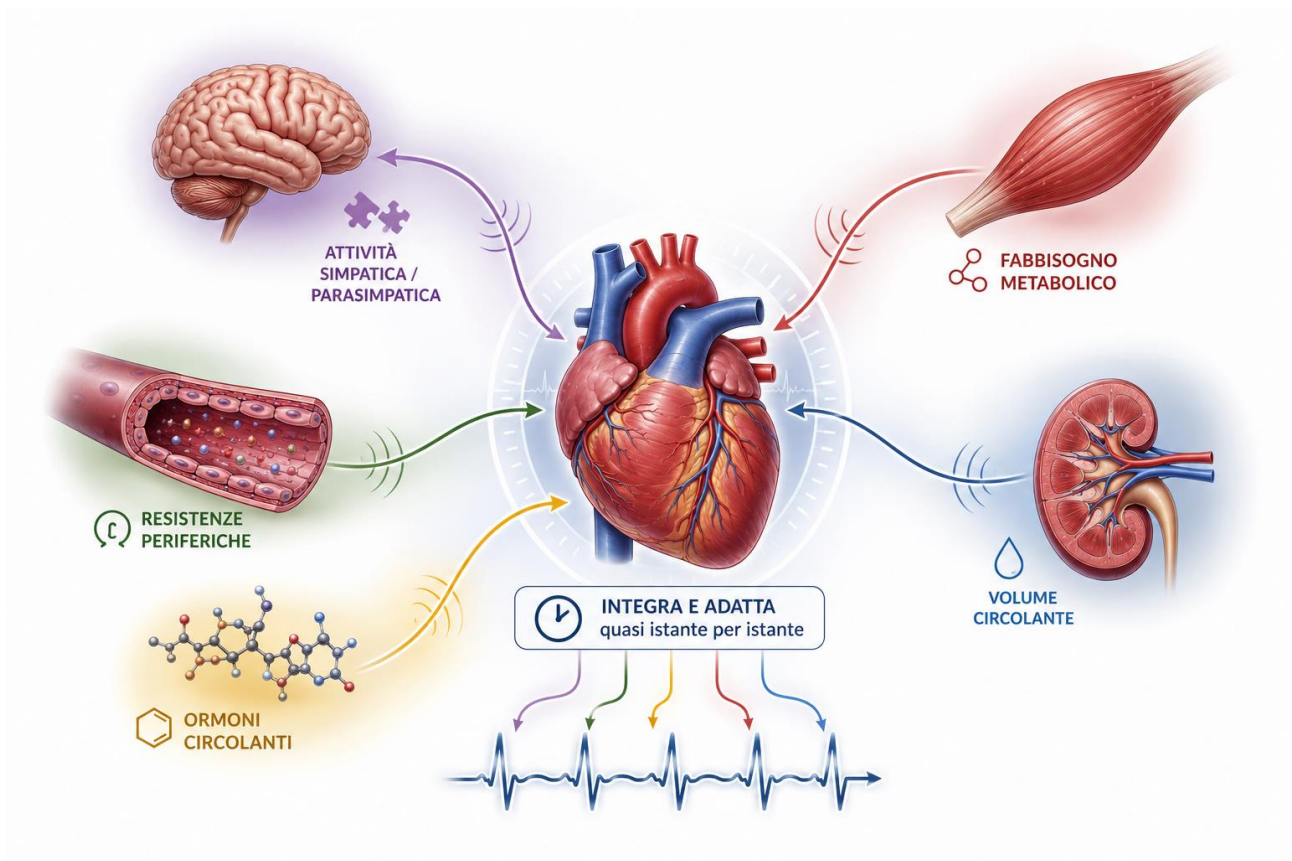
I muscoli informano sul loro fabbisogno metabolico.

Il rene segnala eventuali variazioni del volume circolante.

L'endotelio modifica le resistenze periferiche.

Gli ormoni modulano contrattilità e frequenza.

Il cuore integra tutte queste informazioni e adatta il proprio lavoro quasi istante per istante.



Il cuore rappresenta quindi un organo altamente responsivo, non un semplice motore che gira a velocità costante.

I quattro determinanti della gittata cardiaca

La quantità di sangue pompata dal cuore dipende principalmente da quattro fattori.

1. Frequenza cardiaca

La frequenza rappresenta il numero di contrazioni al minuto.

Un aumento della frequenza determina inizialmente un aumento della gittata.

Esiste però un limite. Quando la tachicardia diventa eccessiva, il tempo disponibile per il riempimento ventricolare si riduce e il volume di eiezione diminuisce. Oltre una certa soglia, aumentare ulteriormente la frequenza non migliora quindi il flusso e può addirittura ridurlo.

Questo spiega perché una tachicardia cronica non rappresenti una strategia efficiente per mantenere la perfusione.

2. Il precarico

Prima di ogni contrazione il ventricolo deve riempirsi di sangue. La quantità di sangue presente al termine della diastole prende il nome di **precarico**. Più il ventricolo viene riempito, maggiore sarà, entro limiti fisiologici, la forza della successiva contrazione.

Questo fenomeno viene descritto dalla **legge di Frank-Starling**, uno dei principi fondamentali della fisiologia cardiovascolare.

Il cuore, entro certi limiti, è capace di adattare automaticamente la propria forza contrattile alla quantità di sangue che riceve. In questo modo il volume espulso tende a corrispondere al volume in ingresso, evitando accumuli di sangue a monte della circolazione.

3. La contrattilità

La contrattilità rappresenta la capacità intrinseca del miocardio di sviluppare forza. Essa dipende da numerosi fattori:

- disponibilità di calcio intracellulare;
- stimolazione simpatica;
- adrenalina;
- integrità delle proteine contrattili;
- produzione di ATP da parte dei mitocondri.

Questo punto merita particolare attenzione.

Il cuore è uno degli organi più ricchi di mitocondri dell'intero organismo. Circa il **30-40% del volume di un cardiomiocita è occupato da mitocondri**. Ogni battito richiede enormi quantità di ATP.

La funzione cardiaca dipende direttamente dal metabolismo energetico. Non esiste una buona contrattilità senza una buona funzione mitocondriale.

4. Il postcarico

Il cuore non pompa nel vuoto, pompa contro una resistenza. Questa resistenza prende il nome di **postcarico**. Il postcarico rappresenta il carico meccanico contro cui il ventricolo sinistro deve contrarsi per aprire la valvola aortica ed espellere il sangue nell'albero arterioso. Esso dipende da:

- pressione arteriosa;
- rigidità dell'aorta e delle grandi arterie;
- impedenza aortica;
- resistenze periferiche.

Maggiore è la pressione presente nell'aorta e la rigidità del sistema arterioso, maggiore sarà il lavoro richiesto al ventricolo sinistro.

L'ipertensione cronica aumenta progressivamente il postcarico.

Per compensare questo maggiore lavoro il cuore sviluppa inizialmente una risposta adattativa:

l'ipertrofia ventricolare sinistra.

All'inizio questa risposta risulta utile. Una parete più spessa sviluppa una forza maggiore.

Se però il sovraccarico persiste per anni, l'ipertrofia diventa progressivamente disfunzionale:

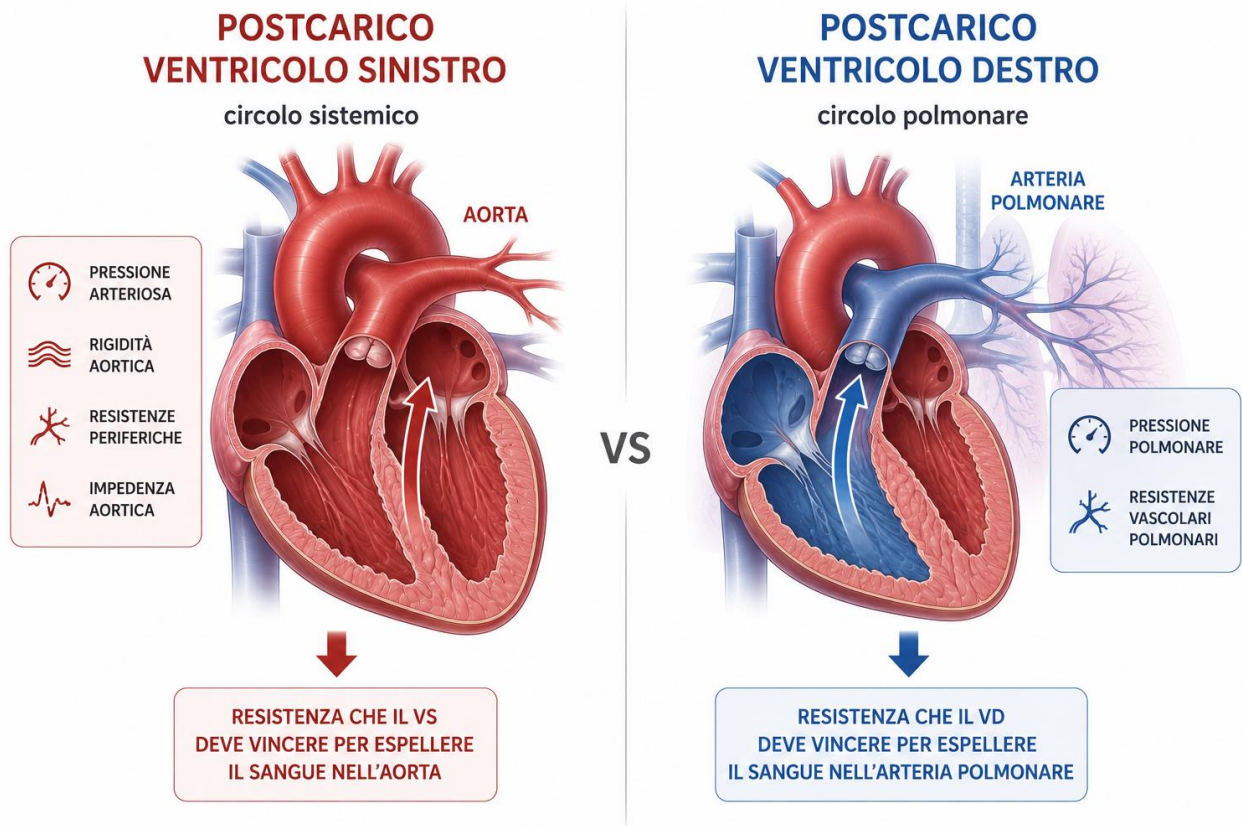
- Il miocardio si irrigidisce.
- Aumenta la fibrosi.
- Peggiora il rilasciamento diastolico.
- Cresce il consumo di ossigeno.
- Si riduce la riserva funzionale.

Il meccanismo nato per proteggere il cuore finisce così per favorire la comparsa di insufficienza cardiaca, aritmie e ischemia.

Ritroviamo uno dei principi fondamentali della fisiologia:

ciò che è utile nel breve periodo può diventare dannoso se permane troppo a lungo.

Per completezza va aggiunto che esiste anche il **Postcarico del ventricolo destro**: è la resistenza che il ventricolo destro deve vincere per pompare il sangue nell'**arteria polmonare** e dipende soprattutto dalle resistenze vascolari polmonari e dalla pressione nel circolo polmonare; risulta particolarmente rilevante nell'ipertensione polmonare.

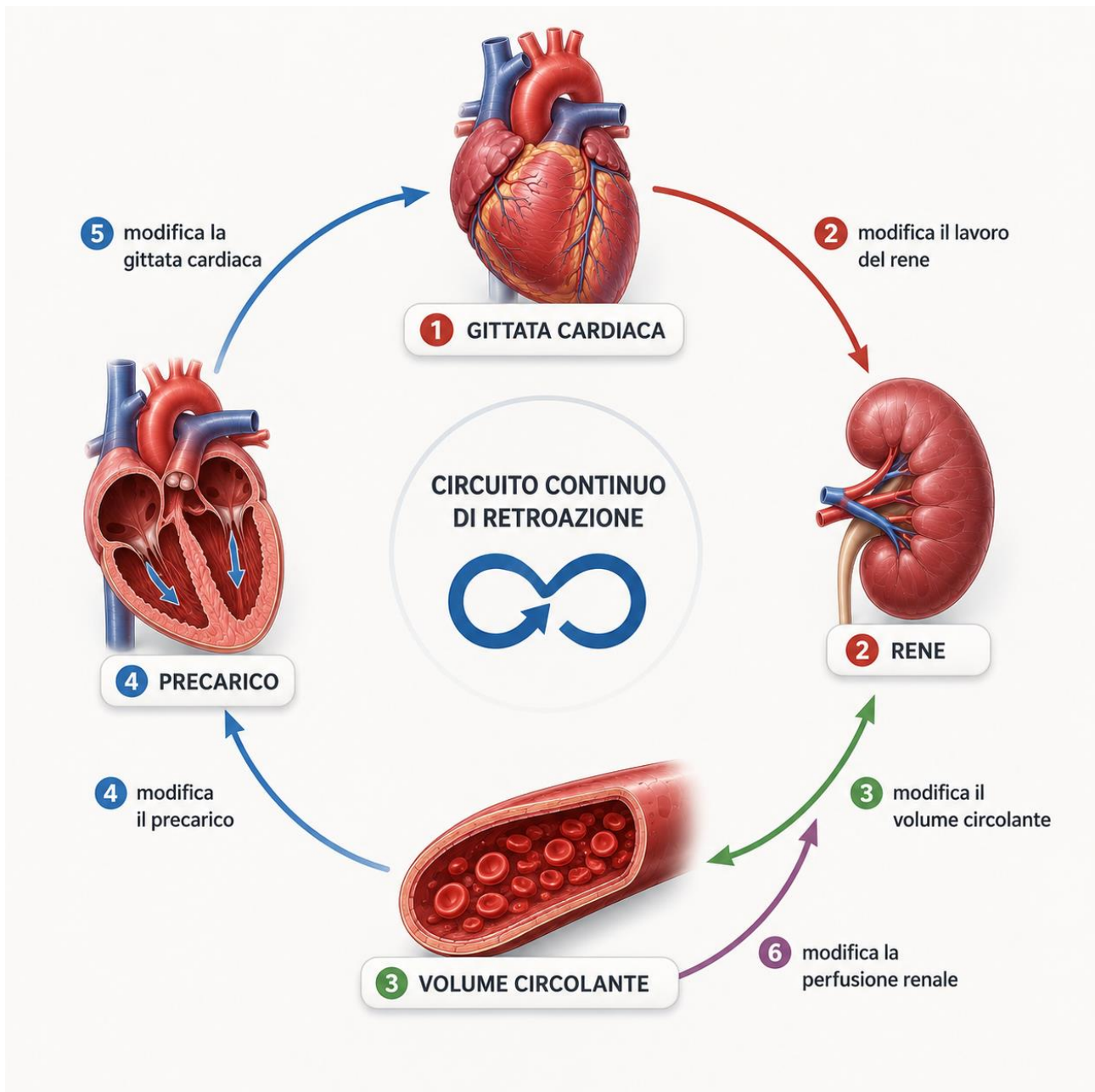


Il cuore non lavora mai da solo

Come per tutti gli organi, risulta impossibile comprendere il funzionamento del cuore osservandolo isolatamente:

- Ogni variazione della gittata cardiaca modifica il lavoro del rene.
- Il rene modifica il volume circolante.
- Il volume circolante modifica il precarico.
- Il precarico modifica la gittata cardiaca.
- La gittata modifica la perfusione renale.

Si crea così un circuito continuo di retroazione.



Lo stesso accade con il sistema nervoso autonomo, con il RAAS, con l'endotelio e con il metabolismo.

Il cuore rappresenta quindi uno dei principali nodi della rete cardiovascolare, ma non ne è il direttore. La regolazione emerge dal dialogo continuo tra tutti questi sistemi.

Box – Fermati un attimo

Per molti anni abbiamo definito il cuore una pompa.

È una definizione corretta ma incompleta.

Una pompa meccanica lavora sempre nello stesso modo, il cuore no.

Il cuore ascolta continuamente ciò che accade nell'organismo:

- Modifica ogni battito in funzione delle richieste metaboliche.
- Impara.
- Si adatta.
- Compensa.
- Talvolta si rimodella.

Più che una semplice pompa, il cuore è una **pompa biologica adattativa**.

Messaggi chiave

- Il cuore è progettato per garantire il flusso ematico, non per mantenere una determinata pressione arteriosa.
 - La gittata cardiaca dipende da frequenza cardiaca, precarico, contrattilità e postcarico.
 - La legge di Frank-Starling consente un adattamento automatico della forza di contrazione al riempimento ventricolare.
 - La funzione cardiaca è strettamente dipendente dalla produzione di energia mitocondriale.
 - L'ipertrofia ventricolare rappresenta inizialmente un adattamento fisiologico al sovraccarico pressorio, ma può evolvere in un processo patologico se lo stimolo persiste.
-

Le arterie

Molto più di semplici tubi

Domanda

Perché due persone possono avere la stessa gittata cardiaca ma una pressione arteriosa completamente diversa?

Take Home Message

Le arterie non rappresentano semplici condotti destinati al trasporto del sangue, sono organi dinamici, capaci di immagazzinare energia, modulare il flusso, comunicare con l'endotelio e adattarsi continuamente alle esigenze dell'organismo. La loro elasticità costituisce uno dei principali determinanti della salute cardiovascolare.

Una visione da superare

Per molti anni la fisiologia cardiovascolare ha descritto le arterie come tubazioni più o meno elastiche incaricate di trasportare il sangue dal cuore ai tessuti.

Dal punto di vista anatomico questa definizione è corretta, dal punto di vista fisiologico è profondamente incompleta. Le arterie non si limitano a trasportare il sangue:

- Ne regolano il flusso.
- Ne trasformano l'energia.
- Proteggono il microcircolo.
- Dialogano continuamente con l'endotelio, il sistema nervoso autonomo, il sistema immunitario e il cuore.

Comprendere la loro funzione significa comprendere buona parte della fisiopatologia dell'ipertensione.

Un sistema costruito per assorbire energia

Ogni sistole rappresenta una vera e propria esplosione meccanica. In una frazione di secondo il ventricolo sinistro espelle circa 70 mL di sangue nell'aorta. Se l'aorta fosse rigida come un tubo metallico, quell'energia verrebbe trasmessa integralmente ai piccoli vasi, provocando danni enormi al microcircolo.

L'organismo ha risolto questo problema con una soluzione straordinariamente elegante:

- Le grandi arterie sono elastiche.
- Durante la sistole si espandono.
- Immagazzinano parte dell'energia prodotta dal cuore.
- Durante la diastole si retraggono lentamente, restituendo quell'energia al sangue.

Questo fenomeno prende il nome di **effetto Windkessel**, termine tedesco che significa letteralmente "camera d'aria".

L'effetto Windkessel svolge tre funzioni fondamentali:

- attenua i picchi pressori sistolici;
- mantiene il flusso ematico durante la diastole;
- riduce il lavoro richiesto al cuore.

È uno dei meccanismi più raffinati dell'emodinamica.

Il cuore lavora una frazione del tempo

Può sorprendere ma il cuore non pompa in modo continuo.

Il cuore non pompa continuamente. Durante ogni ciclo cardiaco trascorre una parte significativa del tempo in diastole, eppure il sangue continua a fluire anche quando il ventricolo non si contrae perché le arterie restituiscono l'energia accumulata durante la sistole.

In altre parole, **il cuore genera il flusso, ma sono anche le arterie a mantenerlo.**

Questo spiega perché una perdita di elasticità arteriosa aumenti il lavoro cardiaco anche in presenza di una funzione ventricolare apparentemente normale.

La compliance arteriosa

La capacità delle arterie di espandersi e ritornare alla forma originale prende il nome di **compliance arteriosa**.

Una buona compliance consente alle arterie di adattarsi facilmente alle variazioni di volume. Una bassa compliance indica invece un vaso rigido, poco deformabile.

Dal punto di vista clinico questa differenza è enorme.

Due soggetti possono avere:

- la stessa gittata cardiaca;
- lo stesso volume circolante;
- la stessa frequenza cardiaca.

Se però uno possiede arterie elastiche e l'altro arterie rigide, la pressione sistolica sarà molto diversa.

La rigidità arteriosa rappresenta quindi un determinante indipendente della pressione arteriosa.

Da cosa dipende l'elasticità delle arterie?

L'elasticità arteriosa deriva dall'equilibrio tra diversi componenti della parete:

- Le fibre elastiche permettono la distensione.
- Il collagene conferisce resistenza.
- La muscolatura liscia regola il tono vascolare.
- L'endotelio coordina il comportamento dell'intero sistema.

Con l'invecchiamento biologico questo equilibrio tende lentamente a modificarsi:

- Le fibre elastiche si frammentano.
- Il collagene aumenta.
- La parete diventa progressivamente più rigida.

Si tratta di un fenomeno fisiologico. Il problema nasce quando questo processo viene accelerato da fattori patologici.

Quando l'invecchiamento accelera

Numerose condizioni favoriscono un irrigidimento precoce delle arterie.

Tra le principali:

- ipertensione cronica;
-

- diabete mellito;
- insulino-resistenza;
- infiammazione cronica;
- fumo;
- insufficienza renale cronica;
- obesità viscerale;
- sedentarietà.

A questi fattori si aggiungono alterazioni biochimiche più specifiche.

La glicazione delle proteine porta alla formazione degli **Advanced Glycation End Products (AGEs)**, che irrigidiscono il collagene e riducono l'elasticità della parete.

L'infiammazione stimola la produzione di citochine e metalloproteinasi che alterano la matrice extracellulare.

L'angiotensina II favorisce fibrosi, proliferazione della muscolatura liscia e deposizione di collagene.

Lo stress ossidativo danneggia le fibre elastiche e riduce la biodisponibilità del NO.

Questi processi non agiscono separatamente, si potenziano reciprocamente.

La pressione differenziale

Uno dei segni più evidenti della perdita di elasticità arteriosa è l'aumento della **pressione differenziale**, cioè della differenza tra pressione sistolica e diastolica.

In un giovane sano, valori di 120/80 mmHg corrispondono a una pressione differenziale di 40 mmHg.

Con il progredire della rigidità arteriosa la pressione sistolica tende ad aumentare, mentre la diastolica può rimanere stabile o addirittura ridursi.

Si osservano così valori come:

160/70 mmHg, 170/65 mmHg.

Questo quadro, definito **ipertensione sistolica isolata**, è particolarmente frequente negli anziani e riflette soprattutto la perdita della funzione elastica delle grandi arterie. Non rappresenta semplicemente "una pressione alta" ma il segno di un'importante alterazione biomeccanica del sistema arterioso.

Perché la rigidità arteriosa affatica il cuore?

Quando le arterie perdono elasticità, il ventricolo sinistro deve vincere una resistenza maggiore a ogni sistole:

- Aumenta il postcarico.
 - Aumenta il consumo di ossigeno.
-

- Aumenta il lavoro meccanico.

Contemporaneamente la riduzione della pressione diastolica può compromettere la perfusione coronarica, la quale avviene prevalentemente proprio durante la diastole.

Il cuore si trova così in una situazione paradossale:

- deve lavorare di più;
- riceve relativamente meno sangue.

Questo contribuisce allo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare, dell'ischemia miocardica e, nel tempo, dell'insufficienza cardiaca.

Le arterie proteggono il cervello e il rene

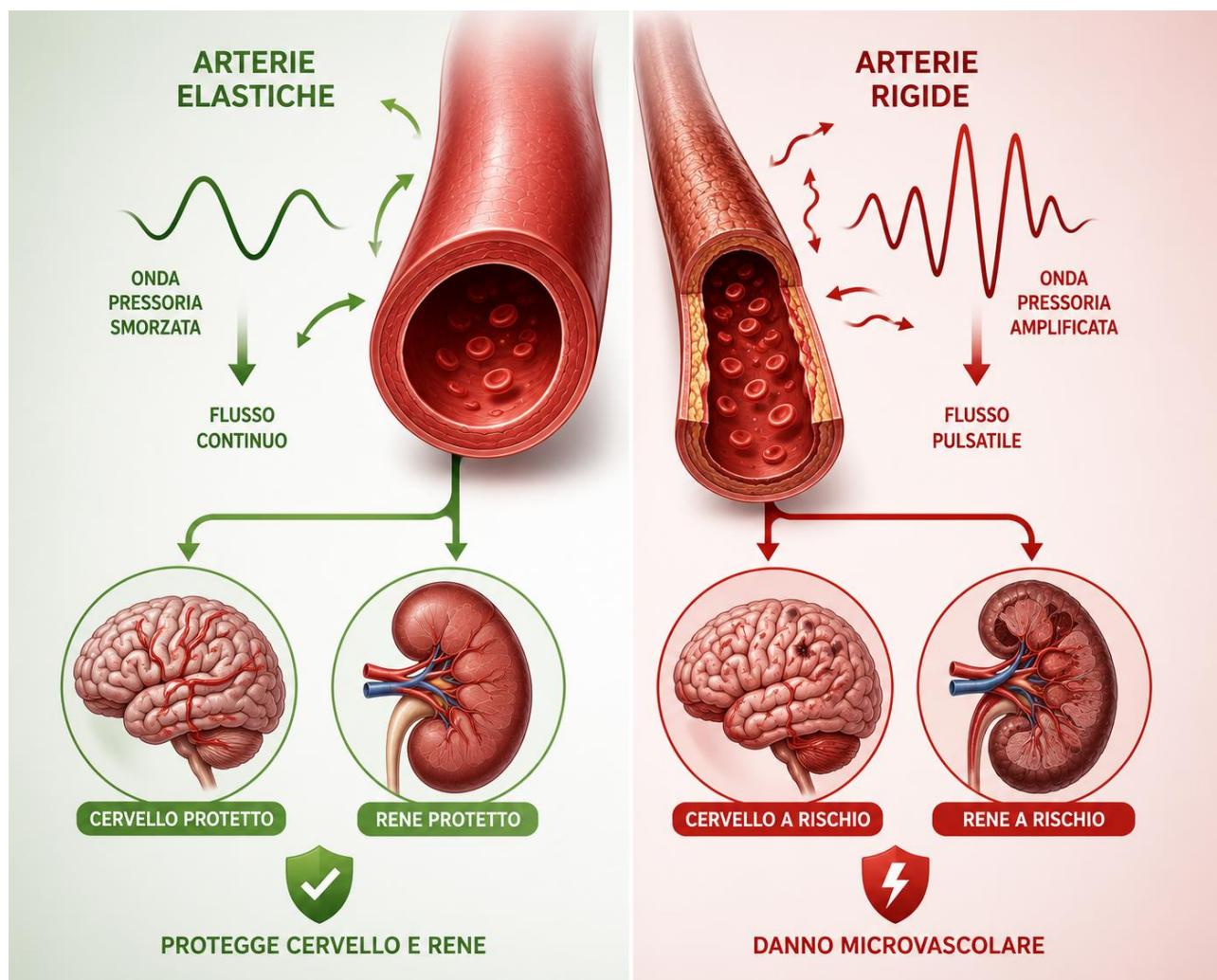
L'effetto Windkessel non serve soltanto a ridurre il lavoro cardiaco, serve anche a proteggere organi estremamente delicati come cervello e rene.

Il microcircolo cerebrale e quello glomerulare sono progettati per ricevere un flusso relativamente continuo. Se le grandi arterie perdono la capacità di smorzare le oscillazioni pressorie, una quota maggiore dell'energia pulsatile raggiunge direttamente questi distretti.

Nel tempo questo può favorire:

- danno della microcircolazione cerebrale;
- declino cognitivo;
- nefrosclerosi;
- progressione della malattia renale cronica.

La rigidità arteriosa rappresenta quindi non solo un fattore di aumento della pressione, ma anche un importante meccanismo di danno d'organo.



Una nuova prospettiva

Per molti anni abbiamo interpretato le arterie soprattutto come vittime dell'ipertensione. Oggi sappiamo che possono esserne anche protagoniste. La perdita della loro elasticità non è soltanto una conseguenza dell'aumento pressorio può diventare una delle cause che alimentano e mantengono l'ipertensione stessa.

Si instaura così un circolo vizioso:

Rigidità arteriosa → aumento della pressione sistolica → maggiore stress meccanico → ulteriore rigidità.

Interrompere questo circolo rappresenta uno degli obiettivi fondamentali della prevenzione cardiovascolare.

Box – Fermati un attimo

Una persona di 30 anni e una di 80 anni possono avere la stessa pressione arteriosa. Questo non significa che il loro sistema cardiovascolare lavori nello stesso modo.

Nel giovane la pressione viene gestita da arterie elastiche che assorbono e restituiscono energia. Nell'anziano lo stesso valore può essere mantenuto da arterie rigide che impongono un carico molto maggiore al cuore.

Lo stesso numero può quindi nascondere una fisiologia completamente diversa.

Messaggi chiave

- Le arterie sono organi dinamici e non semplici condotti.
 - L'effetto Windkessel consente di immagazzinare e restituire energia tra sistole e diastole.
 - La compliance arteriosa rappresenta un determinante fondamentale della pressione arteriosa.
 - La rigidità arteriosa aumenta il postcarico, favorisce il danno d'organo e alimenta l'ipertensione.
 - La pressione differenziale è un importante indicatore della salute delle grandi arterie.
-

Il rene

Il custode del volume e il grande regolatore della pressione nel lungo periodo

Domanda

Perché una persona può vivere per settimane con una frequenza cardiaca elevata, ma non può sopravvivere a lungo senza un corretto controllo della funzione renale?

Take Home Message

Il cuore genera il flusso, le arterie lo distribuiscono e l'endotelio lo modula. Nel lungo periodo è però il rene a determinare quanta acqua e quanto sodio rimarranno nell'organismo; per questo è il principale regolatore della pressione arteriosa cronica.

Un organo spesso sottovalutato

Quando si parla di ipertensione, la maggior parte delle persone pensa immediatamente al cuore. È comprensibile, la pressione viene misurata sul braccio, le complicanze più temute sono infarto e ictus.

Eppure dal punto di vista fisiologico il protagonista della regolazione cronica della pressione è probabilmente un altro, il rene.

Arthur Guyton, uno dei più grandi fisiologi del Novecento, arrivò a formulare un concetto destinato a cambiare la fisiologia cardiovascolare:

"Nel lungo periodo la pressione arteriosa è determinata dalla capacità del rene di eliminare sodio e acqua."

Questa affermazione può sembrare sorprendente e per comprenderla dobbiamo prima capire come ragiona il rene.

Il rene non controlla la pressione

Anche qui incontriamo un errore concettuale molto diffuso. Il rene non "misura" la pressione arteriosa per mantenerla entro determinati valori, il suo obiettivo è un altro ossia mantenere stabile:

- il volume extracellulare;
- l'osmolarità;
- la concentrazione degli elettroliti;
- la perfusione renale;
- la filtrazione glomerulare.

La pressione arteriosa cambia come conseguenza di questi processi.

Ritroviamo il principio fondamentale di questo libro:

l'organismo non cerca di mantenere un numero, cerca di mantenere l'omeostasi.

Un lavoro immenso

Ogni giorno i reni ricevono circa il **20-25% della gittata cardiaca**. In un adulto significa circa:

1,2 litri di sangue ogni minuto. Di questo enorme flusso vengono filtrati circa:

180 litri di ultrafiltrato glomerulare al giorno.

Eppure eliminiamo normalmente soltanto **1,5-2 litri di urina**.

Questo significa che oltre il **99% del filtrato** viene riassorbito.

Il rene non è quindi un semplice filtro ma uno straordinario sistema di selezione.

Ogni giorno decide, molecola per molecola, cosa trattenere e cosa eliminare.

Il sodio: il vero protagonista

Molti pensano che il principale regolatore della pressione sia l'acqua. In realtà il protagonista è il **sodio**.

L'acqua segue il sodio, quando il rene trattiene sodio:

- aumenta il volume extracellulare;
 - aumenta il volume plasmatico;
 - aumenta il ritorno venoso;
-

- aumenta il precarico;
- aumenta la gittata cardiaca.

Quando elimina sodio, accade l'opposto.

Il controllo del sodio rappresenta uno dei cardini della regolazione pressoria.

La natriuresi pressoria

Esiste un meccanismo elegante, descritto da Guyton, chiamato **natriuresi pressoria**. Quando la pressione arteriosa aumenta, il rene tende spontaneamente ad aumentare l'eliminazione di sodio:

- Eliminando più sodio elimina anche più acqua.
- Il volume extracellulare diminuisce.
- La pressione tende così a ritornare verso valori fisiologici.

Questo meccanismo costituisce uno dei più importanti sistemi di autoregolazione dell'organismo.

Quando il sistema si altera

Nell'ipertensione cronica questo equilibrio può modificarsi. Per eliminare la stessa quantità di sodio, il rene "richiede" una pressione più elevata. In termini fisiologici si dice che la curva della natriuresi pressoria si sposta verso destra. È un concetto fondamentale, non significa necessariamente che il rene sia malato, significa che, per varie ragioni (genetiche, ormonali, metaboliche o strutturali), il punto di equilibrio tra escrezione di sodio e pressione arteriosa si è modificato.

L'organismo raggiunge così un nuovo equilibrio, ma a valori pressori più alti.

Perché il rene trattiene sodio?

Dal punto di vista evolutivo la risposta è semplice. Per milioni di anni il sodio è stato una risorsa rara. Perdere sodio significava perdere acqua. Perdere acqua significava aumentare il rischio di morte per disidratazione.

L'evoluzione ha quindi favorito individui capaci di conservare sodio con grande efficienza.

Oggi però viviamo in un ambiente completamente diverso. Il sodio è abbondante. L'accesso all'acqua è continuo.

Molti sistemi di conservazione rimangono comunque attivi. Ciò che era vantaggioso durante l'evoluzione può così contribuire, in alcuni individui, allo sviluppo dell'ipertensione.

Il rene ascolta tutto l'organismo

Il rene non prende decisioni autonomamente. Il rene riceve continuamente informazioni provenienti da numerosi sistemi:

Dal cuore

- quantità di sangue pompato;
- pressione di perfusione.

Dal sistema nervoso simpatico

- stimolazione β_1 ;
- vasocostrizione dell'arteriola afferente;
- rilascio di renina.

Dal sistema endocrino

- aldosterone;
- vasopressina;
- peptidi natriuretici;
- angiotensina II.

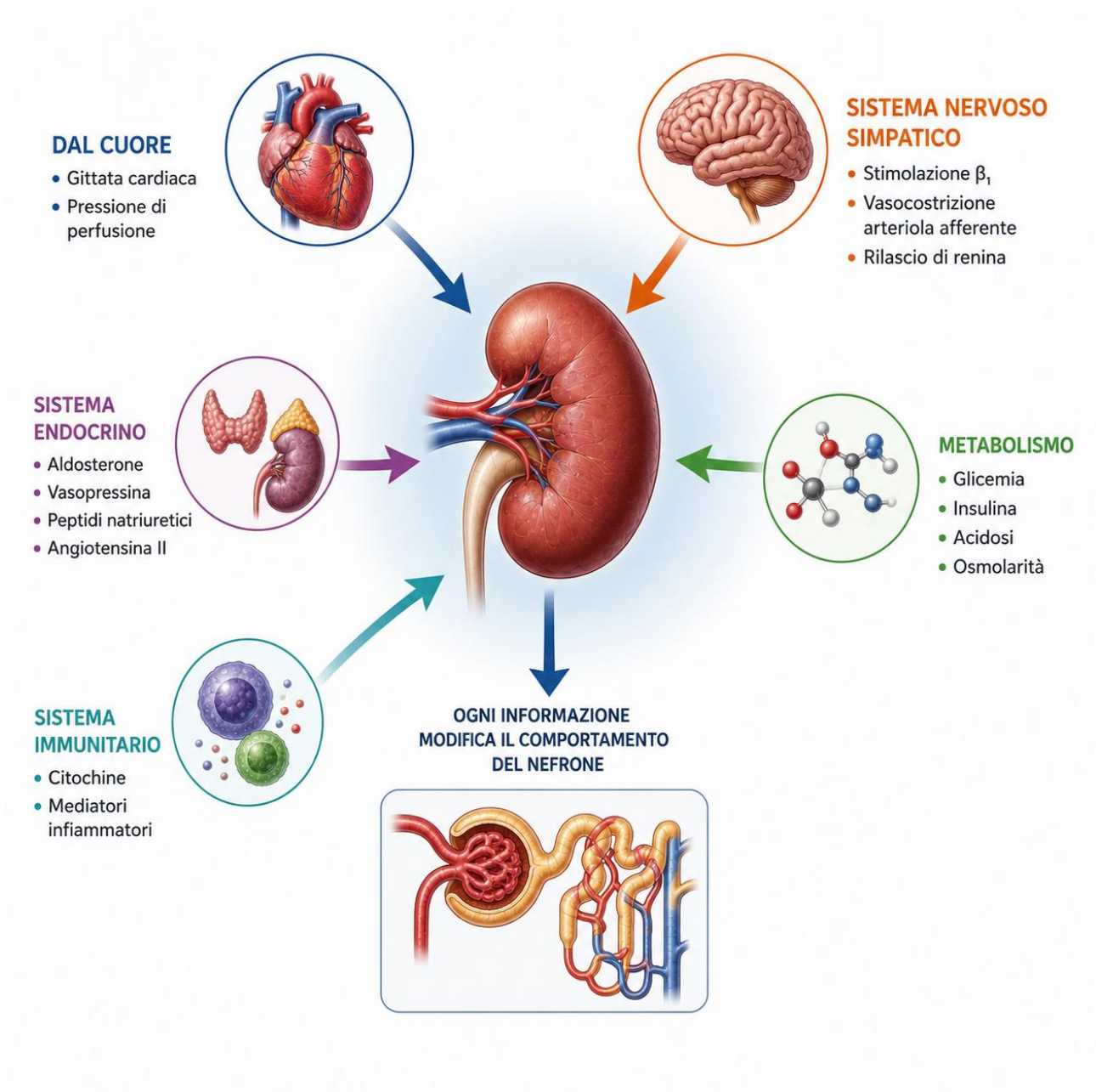
Dal metabolismo

- glicemia;
- insulina;
- acidosi;
- osmolarità.

Dal sistema immunitario

- citochine;
- mediatori infiammatori.

Ogni informazione modifica il comportamento del nefrone.



Un organo estremamente intelligente

Per molti anni il rene è stato descritto come un semplice filtro. Oggi sappiamo che rappresenta uno dei più sofisticati organi di regolazione dell'intero organismo.

Ogni nefrone integra simultaneamente:

- informazioni emodinamiche;
- segnali ormonali;

- stimoli nervosi;
- variazioni metaboliche;
- concentrazione degli elettroliti;
- stato infiammatorio.

Il risultato finale non è soltanto la produzione di urina, Bensì il mantenimento dell'omeostasi.

Il dialogo continuo con il cuore

Esiste una relazione strettissima tra cuore e rene.

Se il cuore riduce la gittata cardiaca:

↓

diminuisce la perfusione renale

↓

il rene interpreta la situazione come una riduzione del volume efficace

↓

attiva il RAAS

↓

trattiene sodio e acqua

↓

aumenta il volume circolante

↓

aumenta il precarico.

Inizialmente questa risposta è utile.

Se però la riduzione della funzione cardiaca persiste, il meccanismo diventa progressivamente maladattativo:

Il volume circolante aumenta eccessivamente.

Compaiono congestione, edema e peggioramento dello scompenso cardiaco.

Osserviamo lo stesso principio.

Una risposta fisiologica acuta può trasformarsi in un importante meccanismo patologico quando diventa cronica.

Il concetto di "volume arterioso efficace"

Uno degli aspetti più difficili da comprendere è che il rene non risponde semplicemente al volume totale di sangue, risponde soprattutto a quello che viene definito **volume arterioso efficace**, cioè alla quota di volume che garantisce una perfusione adeguata degli organi.

Questo spiega perché un soggetto con scompenso cardiaco possa presentare contemporaneamente:

- edema;
- eccesso di liquidi;
- attivazione del RAAS.

Dal punto di vista del rene, nonostante l'organismo sia pieno di liquidi, la perfusione arteriosa efficace è insufficiente. Il rene continua quindi a trattenere sodio e acqua.

Questa apparente contraddizione è uno degli esempi più significativi della fisiologia cardiovascolare.

Box – Fermati un attimo

Il rene non si domanda:

"Quanta acqua possiede l'organismo?"

Si domanda piuttosto:

"Sta arrivando abbastanza sangue da garantire la sopravvivenza?"

Questa differenza spiega gran parte della fisiopatologia dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco.

Messaggi chiave

- Il rene è il principale regolatore della pressione arteriosa nel lungo periodo.
 - Il sodio rappresenta il principale determinante del volume extracellulare.
 - La natriuresi pressoria è uno dei più importanti meccanismi di autoregolazione della pressione.
 - Il rene integra continuamente segnali emodinamici, nervosi, endocrini e metabolici.
 - Il concetto di volume arterioso efficace è fondamentale per comprendere l'attivazione del RAAS nello scompenso cardiaco e in altre condizioni cliniche.
-

Sodio e potassio

Due elettroliti, un unico equilibrio

Domanda

Perché la fisiologia della pressione arteriosa non può essere compresa studiando il sodio senza il potassio?

Take Home Message

Sodio e potassio non sono due minerali indipendenti. Costituiscono una coppia fisiologica inseparabile. La loro distribuzione tra compartimento extracellulare e intracellulare determina il volume dei liquidi corporei, l'eccitabilità delle cellule, la funzione neuromuscolare e una parte importante della regolazione della pressione arteriosa.

Due minerali, due mondi

Se analizzassimo la composizione dell'organismo, noteremmo una distribuzione sorprendentemente ordinata.

All'esterno delle cellule prevale il sodio.

All'interno prevale il potassio.

Questa distribuzione non è casuale: rappresenta uno dei principi fondamentali della fisiologia.

Il liquido extracellulare è ricco di sodio e povero di potassio. Il liquido intracellulare è ricco di potassio e povero di sodio.

Mantenere questa differenza richiede un enorme consumo di energia. Si stima che, in molte cellule, fino al **20-30% dell'ATP prodotto** venga utilizzato per conservare questo gradiente elettrolitico. Nel sistema nervoso tale quota può essere ancora maggiore.

La distribuzione di sodio e potassio rappresenta quindi una delle principali priorità metaboliche dell'organismo.

Perché il gradiente è così importante?

Il gradiente sodio-potassio permette alle cellule di:

- generare il potenziale di membrana;
- trasmettere impulsi nervosi;
- contrarre la muscolatura;
- trasportare nutrienti;
- regolare il volume cellulare;
- mantenere l'equilibrio osmotico.

Senza questo gradiente la vita cellulare cesserebbe in pochi minuti.

La pompa sodio-potassio

La protagonista di questo equilibrio è la **Na⁺/K⁺-ATPasi**.

Questa proteina, presente praticamente in tutte le cellule dell'organismo, utilizza energia derivata dall'ATP per espellere:

- tre ioni sodio verso l'esterno;

e introdurre:

- due ioni potassio all'interno.

Questo processo mantiene costante il gradiente elettrochimico indispensabile per la fisiologia cellulare.

È una delle pompe più importanti dell'intero organismo.

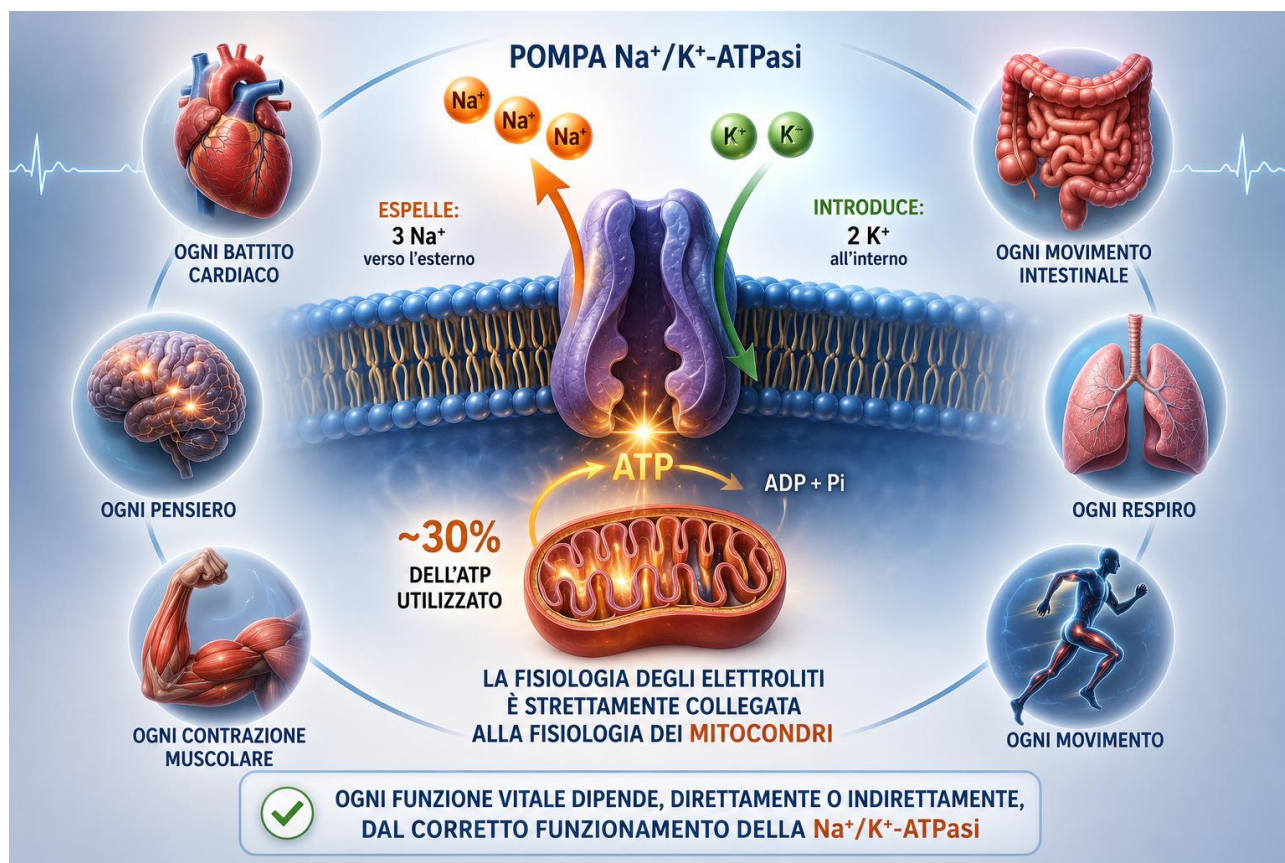
Una pompa energivora

Ogni battito cardiaco, ogni pensiero, ogni contrazione muscolare, ogni movimento intestinale, ogni respiro, dipende, direttamente o indirettamente, dal corretto funzionamento della Na⁺/K⁺-ATPasi.

La pompa lavora ininterrottamente per tutta la vita ed è quindi molto sensibile alla disponibilità di ATP. Quando la produzione energetica diminuisce, anche la sua efficienza tende a ridursi.

Questa osservazione introduce un concetto fondamentale:

La fisiologia degli elettroliti è strettamente collegata alla fisiologia dei mitocondri.



Il sodio non è il "nemico"

Per molti anni il sodio è stato presentato quasi esclusivamente come un fattore di rischio per l'ipertensione. Questa lettura è però troppo semplicistica.

Il sodio è indispensabile, partecipa:

- al mantenimento del volume extracellulare;
- alla trasmissione nervosa;
- alla contrazione muscolare;
- all'assorbimento intestinale di glucosio e aminoacidi;
- all'equilibrio acido-base.

Senza sodio non esisterebbe una normale fisiologia. Il problema nasce quando il suo bilancio si altera.

Anche il potassio è molto più di un elettrolita

Il potassio viene spesso considerato soltanto un minerale utile per la funzione muscolare.

In realtà svolge un ruolo molto più ampio, contribuisce a:

- mantenere il potenziale di membrana;
- favorire il rilassamento della muscolatura liscia vascolare;
- modulare la funzione cardiaca;
- sostenere la secrezione insulinica;
- partecipare al metabolismo cellulare.

Numerosi studi epidemiologici mostrano che un maggiore apporto alimentare di potassio si associa, in media, a valori pressori più bassi e a una riduzione del rischio cardiovascolare. Questa relazione non implica però che l'integrazione di potassio sia indicata in tutti i soggetti. Funzione renale, terapie farmacologiche (a esempio, ACE-inibitori, sartani e diuretici risparmiatori di potassio) e rischio di iperkaliemia devono essere attentamente considerati.

Il rapporto sodio/potassio

Negli ultimi anni è emerso un concetto particolarmente interessante.

In molti casi il rapporto sodio/potassio sembra correlare con il rischio cardiovascolare meglio del solo consumo di sodio. Questo perché riflette meglio l'equilibrio fisiologico dell'organismo.

Una dieta ricca di alimenti vegetali tende naturalmente ad apportare:

- più potassio;
- meno sodio;
- più magnesio;
- più fibre;
- più nitrati naturali;
- più polifenoli.

Questi fattori agiscono contemporaneamente sulla salute cardiovascolare.

È difficile attribuire gli effetti osservati esclusivamente al potassio.

Una precisazione importante

In letteratura si parla spesso di "ridurre il sodio". In realtà la risposta pressoria alla restrizione sodica è molto variabile. Esistono individui sale-sensibili, nei quali un eccesso di sodio determina un aumento significativo della pressione. Altri soggetti sono invece sale-resistenti, mostrando variazioni minime della pressione a parità di assunzione.

Questa differenza dipende probabilmente da molteplici fattori:

- genetica;

- funzione renale;
- attività del RAAS;
- sistema nervoso simpatico;
- insulino-resistenza;
- stato infiammatorio;
- età;
- funzione endoteliale.

La fisiologia è quindi molto più complessa della semplice equazione **“più sodio = più pressione”**.

Il sodio racconta una storia evolutiva

Per comprendere davvero la fisiologia del sodio è utile guardare al passato.

Per gran parte dell'evoluzione umana il sodio era scarso. L'organismo ha quindi sviluppato sistemi estremamente efficienti per conservarlo.

Il potassio, al contrario, era abbondante grazie al consumo di vegetali, tuberi, frutta e altri alimenti naturali.

Oggi la situazione si è in parte invertita.

Molte diete moderne apportano elevate quantità di sodio e quantità relativamente modeste di potassio. Questo cambiamento ambientale potrebbe contribuire, almeno in una parte della popolazione, alla comparsa di ipertensione e di altre patologie cardiovascolari.

È importante sottolineare che questa è una spiegazione fisiopatologica plausibile e supportata da numerosi dati epidemiologici, ma la risposta individuale rimane molto variabile e dipende dall'interazione con molti altri sistemi regolatori.

Le stime sull'assunzione alimentare di sodio e potassio variano in base al periodo storico e alla popolazione considerata, ma il quadro generale è sorprendentemente coerente.

Periodo	Sodio (g/die)	Potassio (g/die)	Rapporto Na/K
Cacciatori-raccoglitori (stima media)	0,5–0,8	8–12	0,05–0,10 (≈1:10–1:20)
Dieta occidentale moderna	3,4–4,5	2,0–3,0	1,3–2,0 (≈1,3:1–2:1)

Il dialogo con il rene

Il rene controlla continuamente il bilancio di sodio e potassio e lo fa attraverso meccanismi estremamente sofisticati che coinvolgono:

- filtrazione glomerulare;
 - riassorbimento tubulare;
-

- aldosterone;
- flusso tubulare;
- equilibrio acido-base.

È proprio questo dialogo che introduce naturalmente il prossimo protagonista della regolazione pressoria:
il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Box – Fermati un attimo

Per decenni abbiamo parlato del sodio quasi esclusivamente come di un fattore di rischio; la fisiologia racconta una storia diversa.

Sodio e potassio sono due facce della stessa medaglia.

L'organismo non cerca di eliminare il sodio, cerca di mantenere il giusto equilibrio tra compartimento extracellulare e intracellulare.

L'ipertensione compare quando questo delicato equilibrio viene alterato dall'interazione di molteplici fattori biologici.

Messaggi chiave

- Sodio e potassio costituiscono una coppia fisiologica inseparabile.
 - La Na^+/K^+ -ATPasi mantiene il gradiente elettrochimico fondamentale per la vita cellulare.
 - La funzione della pompa dipende strettamente dalla disponibilità di ATP e quindi dalla salute mitocondriale.
 - Il rapporto sodio/potassio può essere più informativo del solo apporto di sodio.
 - La sensibilità al sale varia considerevolmente da individuo a individuo.
 - Il rene rappresenta il principale regolatore dell'equilibrio tra sodio, potassio e volume extracellulare.
-

Il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)

Cosa è il RAAS

Il sistema che ha permesso all'uomo di sopravvivere

Domanda

Perché l'organismo possiede un sistema capace di aumentare la pressione arteriosa, trattenere sodio, favorire fibrosi e infiammazione? È davvero un errore della natura?



Take Home Message

Il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone non nasce per provocare l'ipertensione, nasce per garantire la sopravvivenza in condizioni di emorragia, disidratazione e carenza di sodio. Diventa dannoso quando un sistema progettato per funzionare poche ore rimane attivo per anni.

Un apparente paradosso

Osservando un soggetto con ipertensione cronica potremmo essere tentati di considerare il RAAS un sistema "sbagliato" in quanto:

- Aumenta la pressione.
- Favorisce la vasocostrizione.
- Stimola l'aldosterone.
- Promuove fibrosi e stress ossidativo.

Perché l'evoluzione avrebbe selezionato un meccanismo apparentemente così dannoso? La risposta è ancora una volta semplice:

è perché l'evoluzione non seleziona ciò che permette di vivere più a lungo, seleziona ciò che aumenta la probabilità di sopravvivere fino all'età riproduttiva.

Per milioni di anni il principale pericolo non è stato l'ipertensione bensì morire per una ferita, una grave diarrea, una lunga siccità o la scarsità di sale.

In quel contesto il RAAS rappresentava uno straordinario vantaggio evolutivo.

Immaginiamo una scena di 50.000 anni fa

Un cacciatore subisce una profonda ferita durante una battuta di caccia:

- Perde rapidamente una notevole quantità di sangue.
- La pressione arteriosa inizia a diminuire.
- La perfusione cerebrale si riduce.
- Anche i reni ricevono meno sangue.
- In pochi secondi il sistema nervoso simpatico aumenta la frequenza cardiaca e induce vasocostrizione.
- Nel giro di pochi minuti entra in funzione un secondo sistema molto più potente e duraturo:
 1. Il rene percepisce la riduzione della pressione di perfusione.
 2. Interpreta la situazione come un'emergenza.
 3. E avvia il RAAS.

Senza questo sistema, il cacciatore probabilmente morirebbe.

Con questo sistema aumenta la probabilità di sopravvivere fino a quando la perdita di sangue non si arresta. Questa è la vera funzione del RAAS, non creare ipertensione ma difendere la vita.

Il primo protagonista: il rene

Tutto inizia nel rene. Le cellule iuxtaglomerulari monitorano continuamente tre parametri fondamentali:

- la pressione nell'arteriola afferente;
- la quantità di sodio che raggiunge la macula densa;
- l'attività del sistema nervoso simpatico attraverso i recettori β_1 .

Quando uno di questi segnali suggerisce una riduzione della perfusione efficace, le cellule iuxtaglomerulari rilasciano **renina**.

È importante sottolineare un aspetto spesso trascurato. La renina non aumenta direttamente la pressione arteriosa, rappresenta semplicemente il segnale d'inizio, alla stregua del primo domino che fa cadere tutti gli altri.

La cascata biochimica

L'angiotensinogeno, prodotto principalmente dal fegato, circola nel plasma in forma inattiva.

La renina lo trasforma in **angiotensina I**, un decapeptide biologicamente poco attivo.

Successivamente interviene l'enzima di conversione dell'angiotensina (**ACE**), espresso soprattutto nell'endotelio polmonare ma presente anche in molti altri tessuti.

ACE rimuove due amminoacidi terminali, trasformando l'angiotensina I in **angiotensina II**, il principale effettore del sistema.

Questa trasformazione richiede pochi secondi. Da questo momento in poi l'organismo entra in una modalità di difesa/sopravvivenza.

L'angiotensina II

L'angiotensina II è una delle molecole regolatrici più potenti della fisiologia umana.

Nel giro di pochi minuti è in grado di:

- aumentare il tono delle arteriole;
 - mantenere la filtrazione glomerulare;
 - stimolare la secrezione di aldosterone;
 - aumentare il riassorbimento di sodio;
 - favorire il rilascio di vasopressina;
 - attivare il sistema nervoso simpatico;
 - stimolare il centro della sete;
-

- ridurre la perdita di liquidi.

Tutti questi effetti convergono verso un unico obiettivo:

ripristinare una perfusione adeguata degli organi vitali.

Una risposta perfetta...

In condizioni acute il RAAS rappresenta uno dei sistemi più raffinati della fisiologia:

- Non agisce casualmente.
- Aumenta la pressione solo quanto basta.
- Conserva acqua solo quanto serve.
- Mantiene la filtrazione renale anche quando la perfusione diminuisce.
- Riduce il rischio di collasso circolatorio.

In questo contesto è un sistema salvavita.

... che può diventare un problema

Il problema nasce quando l'organismo continua a percepire uno stato di "emergenza" anche se l'emorragia non esiste più.

Nell'uomo moderno questo può avvenire per molte ragioni:

- iperattività simpatica cronica;
- obesità viscerale;
- insulino-resistenza;
- apnea ostruttiva del sonno;
- malattia renale cronica;
- ridotta perfusione renale;
- infiammazione cronica;
- invecchiamento vascolare.

Il RAAS continua così a comportarsi come se dovesse affrontare una costante minaccia per la sopravvivenza. Quello che inizialmente era un meccanismo adattativo diventa progressivamente un importante promotore di malattia.

Il principio della biologia

La storia del RAAS ci insegna uno dei principi più importanti della fisiologia.

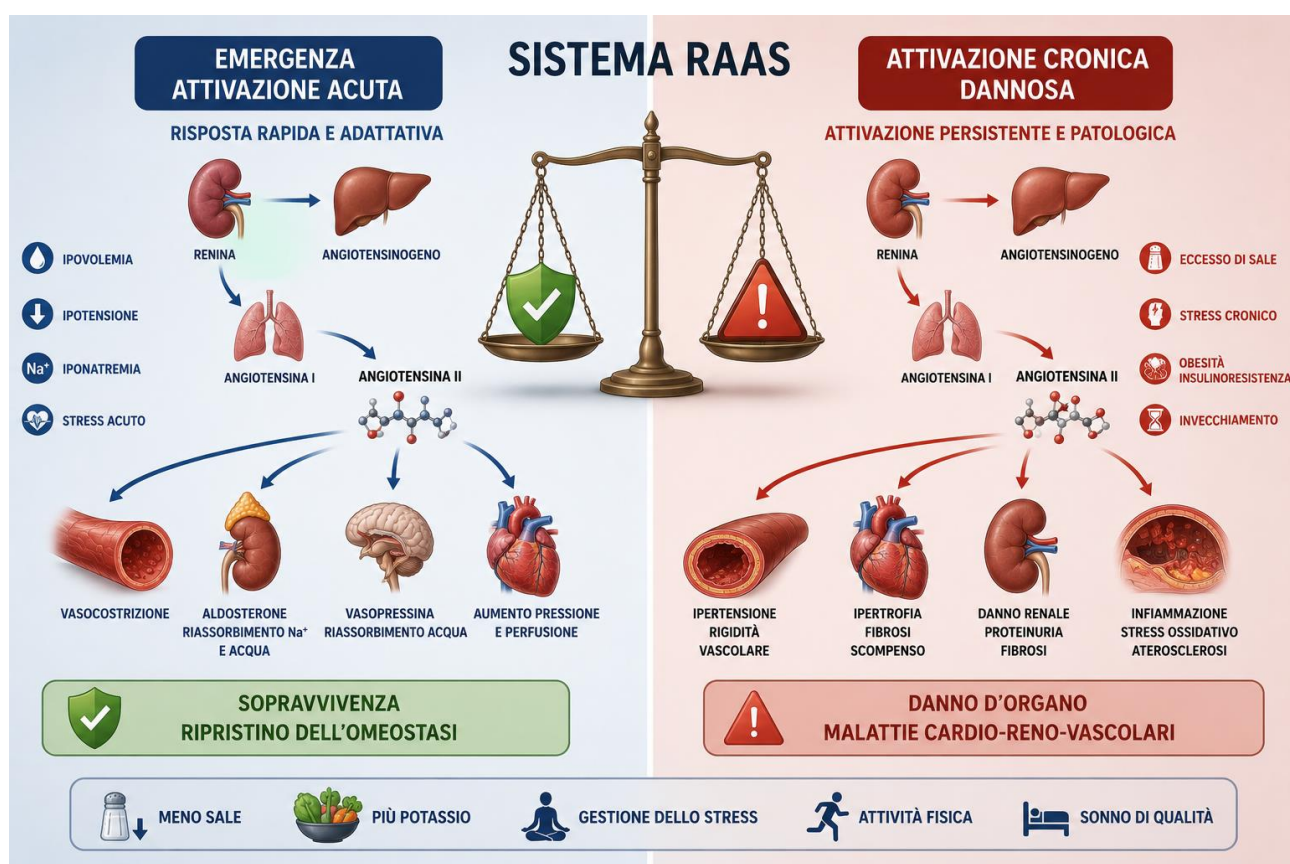
L'organismo raramente produce molecole "buone" o "cattive", produce risposte adeguate al contesto.

Quando il contesto cambia ma la risposta rimane la stessa, compare la malattia.

Lo stesso principio non riguarda soltanto il RAAS, vale anche per:

- il cortisolo;
- l'adrenalina;
- l'infiammazione;
- i radicali liberi;
- la coagulazione.

L'ipertensione cronica rappresenta, in larga misura, la perdita di questa capacità di adattamento.



Longevità vs Invecchiamento

Diviene qui opportuno aprire una parentesi e chiarire meglio il rapporto invecchiamento/longevità.

L'evoluzione non ha progettato un organismo destinato a vivere il più a lungo possibile, ma un organismo sufficientemente efficiente da crescere, riprodursi e trasmettere i propri geni. La longevità non consiste nel "battere" l'evoluzione, bensì nel preservare più a lungo quei meccanismi di manutenzione e adattamento

che la natura ci ha fornito, rallentando l'accumulo dei danni che accompagnano inevitabilmente il trascorrere del tempo.

Più precisamente l'evoluzione seleziona i caratteri che **aumentano il successo riproduttivo** (*fitness*), non quelli che massimizzano la durata della vita. Questo significa che se un meccanismo biologico:

- aumenta le probabilità di arrivare all'età fertile;
- favorisce la riproduzione;
- migliora la sopravvivenza della prole;

allora può essere favorito dalla selezione naturale, **anche se accelera l'invecchiamento dopo la fase riproduttiva**.

Perché allora invecchiamo?

L'evoluzione investe le proprie risorse dove il beneficio è maggiore.

Nei primi decenni di vita conviene investire in:

- riparazione;
- crescita;
- immunità;
- fertilità.

Dopo la riproduzione, la pressione selettiva diminuisce progressivamente. Questo non significa che il corpo "voglia farci invecchiare", significa semplicemente che **diventa meno vantaggioso investire enormi quantità di energia nella manutenzione perfetta dell'organismo**.

Molti sistemi di riparazione continuano a funzionare ma non sono progettati per mantenere un organismo in condizioni ottimali per 120-150 anni.

Ma attenzione

L'evoluzione non è un programma che decide di spegnere l'organismo: è piuttosto un compromesso. Molti meccanismi che ci proteggono da giovani hanno anche un costo.

Un esempio classico è **mTOR che induce**:

- Da giovani:

- crescita;
 - sintesi proteica;
 - massa muscolare;
 - fertilità.
-

- Se rimane eccessivamente attivo per decenni:

- riduzione dell'autofagia;
- accumulo di proteine danneggiate;
- accelerazione dell'invecchiamento.

Lo stesso vale, con modalità diverse, per:

- IGF-1;
- insulina;
- infiammazione;
- risposta immunitaria;
- senescenza cellulare.

Sono questi meccanismi estremamente utili ma che al contrmpo, se protratti o iperattivati nel tempo, possono contribuire al declino funzionale amplificandolo.

Chi vive molto a lungo "aggira" questo meccanismo?

Di fatto **riesce a rallentare l'accumulo dei danni**. Nessuno sfugge completamente a:

- mutazioni somatiche;
- glicazione;
- danno mitocondriale;
- senescenza cellulare;
- perdita di proteostasi;
- alterazioni epigenetiche.

I longevi sembrano semplicemente accumulare questi danni più lentamente oppure compensarli meglio.

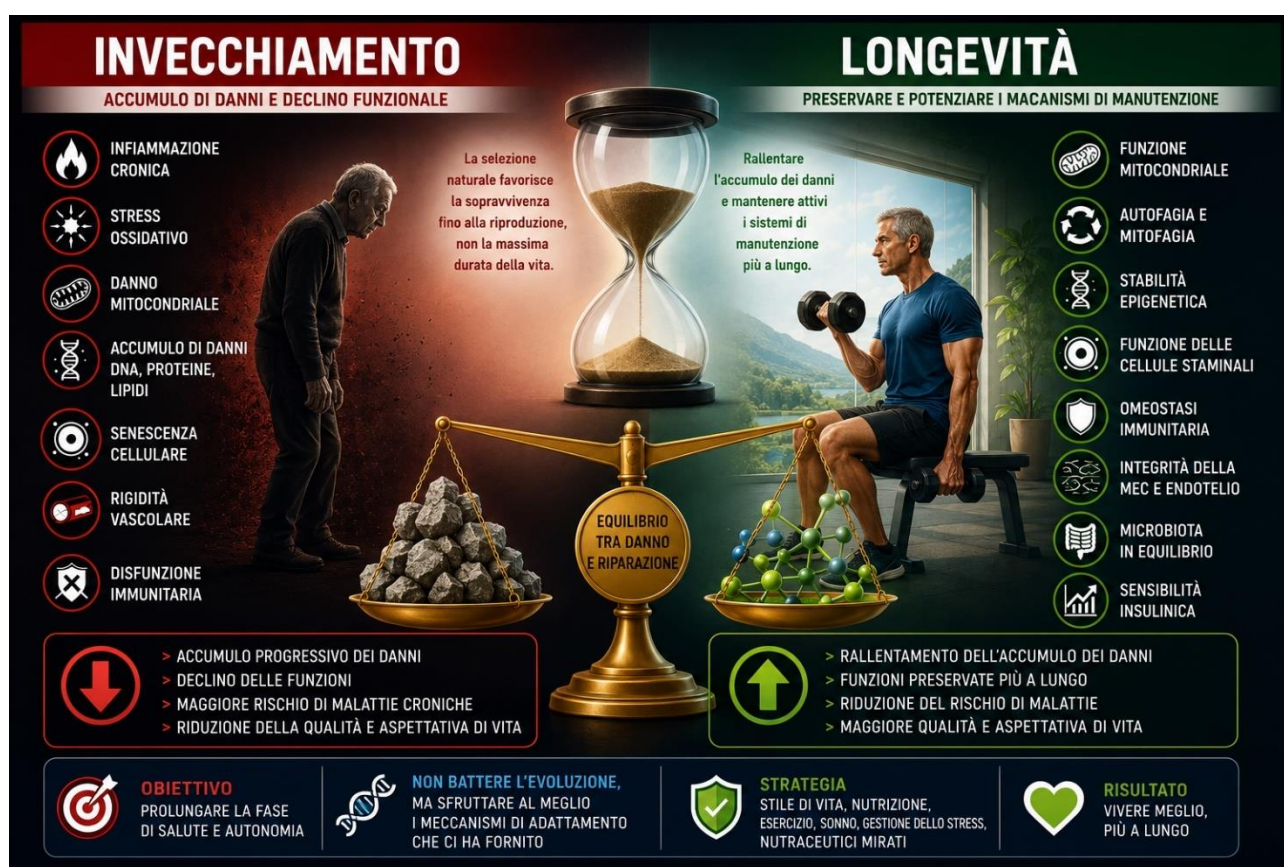
Cosa cercano di fare i programmi di longevità?

Molti programmi moderni di longevità cercano proprio di **prolungare la fase di manutenzione dell'organismo**. In altre parole cercano di mantenere più a lungo attivi quei sistemi che l'evoluzione ha reso molto efficienti nella giovinezza cercano di preservare:

- funzione mitocondriale;
 - autofagia;
 - mitofagia;
 - proteostasi;
-

- stabilità epigenetica;
- funzione delle cellule staminali;
- omeostasi immunitaria;
- integrità della MEC;
- funzione endoteliale;
- microbiota;
- sensibilità insulinica ecc.

Ossia cercano di contrastare il progressivo declino dei sistemi di manutenzione.



Box – Fermati un attimo

L'angiotensina II non è stata selezionata dall'evoluzione per far aumentare la pressione.

L'angiotensina II è stata selezionata per evitare che una persona morisse dissanguata o disidratata.

L'ipertensione compare quando un sistema progettato per proteggerci rimane acceso troppo a lungo.



Messaggi chiave

- Il RAAS è un sistema di sopravvivenza evolutivamente conservato.
 - La renina rappresenta il segnale d'inizio della cascata.
 - L'angiotensina II coordina numerose risposte finalizzate al mantenimento della perfusione.
 - In condizioni acute il RAAS è indispensabile.
 - La sua attivazione cronica rappresenta uno dei principali meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione.
-

Il sistema nervoso autonomo

Il direttore dell'adattamento immediato

Domanda

Perché la pressione arteriosa può aumentare in pochi secondi ancora prima che il rene, gli ormoni o il cuore abbiano il tempo di reagire?

Take Home Message

Il sistema nervoso autonomo rappresenta il regolatore più rapido della pressione arteriosa. Attraverso il sistema simpatico e parasimpatico coordina, nell'arco di pochi secondi, l'attività di cuore, arterie, rene e ghiandole endocrine. Il suo obiettivo non è mantenere una determinata pressione, ma garantire che ogni organo riceva il sangue necessario nelle diverse condizioni della vita.

Il sistema della sopravvivenza

Immagina di attraversare tranquillamente un sentiero nel bosco.

All'improvviso compare un grosso cinghiale.

Prima ancora di renderti conto di ciò che sta accadendo, il tuo organismo ha già iniziato a cambiare:

- Il cuore accelera.
- La respirazione aumenta.
- Le pupille si dilatano.
- Il sangue viene redistribuito verso i muscoli.
- La digestione rallenta.
- La pressione arteriosa sale.

Tutto questo avviene in pochi secondi. A compiere ciò non è il RAAS, non on è l'aldosterone, non è il rene, è il sistema nervoso autonomo.

Un sistema nato milioni di anni fa

Molto prima che comparisse l'uomo moderno, gli organismi viventi avevano già sviluppato un sofisticato sistema capace di adattare rapidamente il funzionamento degli organi alle richieste dell'ambiente.

Questo sistema è il sistema nervoso autonomo.

Il termine "autonomo" non significa indipendente, significa che opera prevalentemente al di fuori della nostra coscienza.

Non dobbiamo pensare di aumentare la frequenza cardiaca. Non dobbiamo ricordarci di restringere le arteriole. Non dobbiamo decidere quanta saliva produrre.

Il sistema nervoso autonomo lo fa continuamente, ogni istante, per tutta la vita.

Due sistemi che collaborano

Tradizionalmente distinguiamo:

- sistema nervoso simpatico;
- sistema nervoso parasimpatico.

Questa distinzione è utile ma può essere fuorviante.

Non si tratta di due sistemi che combattono continuamente tra loro, si tratta di due componenti della stessa rete, come acceleratore e freno di un'automobile.

L'obiettivo non è vincere, bensì mantenere il controllo.

Il simpatico

Il sistema nervoso simpatico entra in azione quando l'organismo deve aumentare rapidamente la disponibilità di energia.

Sistema nervoso simpatico ("allerta e sopravvivenza")

- Aumenta frequenza e forza di contrazione cardiaca.
 - Aumenta pressione arteriosa e gittata cardiaca.
 - Dilata bronchi e pupille.
 - Mobilizza glucosio e acidi grassi.
 - Riduce digestione e motilità intestinale.
 - Stimola la sudorazione.
 - Redistribuisce il flusso sanguigno verso muscoli e cuore.
-

- Favorisce orgasmo ed eiaculazione (se cronicamente iperattivo può compromettere desiderio, erezione e funzione sessuale).

Il sistema nervoso simpatico prepara quindi l'organismo all'azione.

Il parasimpatico

Il sistema nervoso parasimpatico svolge una funzione diversa.

Sistema nervoso parasimpatico ("riposo e rigenerazione")

- Favorisce digestione e assorbimento.
- Riduce frequenza cardiaca e pressione arteriosa.
- Aumenta secrezioni salivari, gastriche e pancreatiche.
- Stimola la motilità intestinale.
- Favorisce minzione e defecazione.
- Riduce il diametro pupillare (miosi).
- Favorisce il recupero energetico e i processi di riparazione.
- Favorisce l'eccitazione sessuale (erezione e lubrificazione).

Più che un semplice "freno", rappresenta il sistema della rigenerazione.

Un equilibrio dinamico

In condizioni fisiologiche nessuno dei due sistemi domina permanentemente.

Durante una corsa intensa prevale il simpatico. Durante il sonno profondo prevale il parasimpatico. Durante un pasto aumenta l'attività vagale. Durante un esame universitario aumenta il tono simpatico, ecc.

L'organismo passa continuamente da una modalità all'altra. Questa oscillazione rappresenta uno dei principali indicatori della salute fisiologica.

Il nervo vago

Il principale rappresentante del sistema parasimpatico è il nervo vago.

Il suo nome deriva dal latino *vagus*, cioè "errante" e rappresenta una definizione perfetta.

Origina dal tronco encefalico e raggiunge:

- cuore;
 - polmoni;
 - fegato;
-

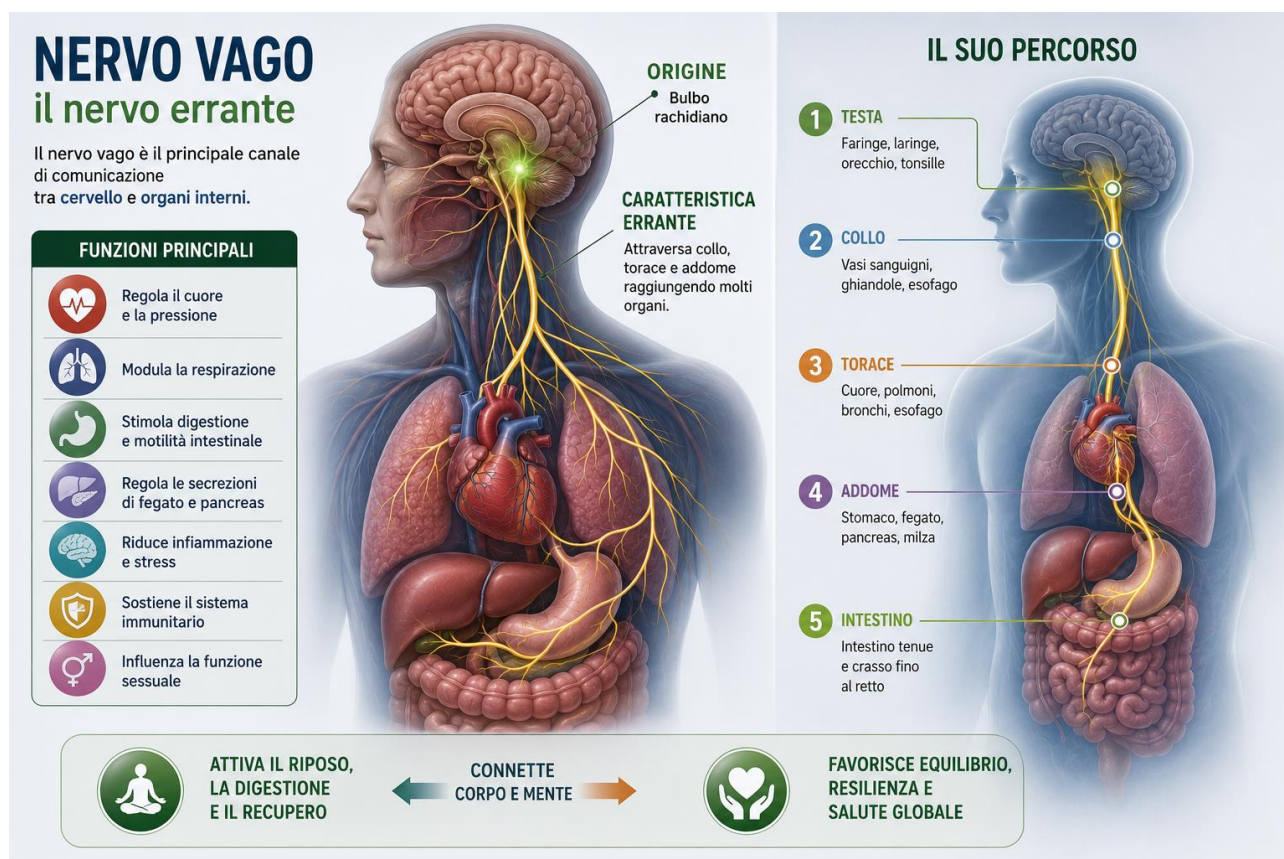
- stomaco;
- intestino;
- pancreas;
- numerosi altri organi.

È probabilmente il nervo più importante dell'intero sistema autonomo.

Non regola soltanto la frequenza cardiaca, partecipa anche:

- al controllo dell'infiammazione;
- alla comunicazione intestino-cervello;
- alla digestione;
- alla regolazione immunitaria;
- alla risposta allo stress.

Negli ultimi anni il nervo vago è diventato uno dei principali protagonisti della medicina integrata.



Il baroriflesso

Come fa il sistema nervoso a sapere se la pressione è aumentata o diminuita?

La risposta è il baroriflesso.

Nella parete del seno carotideo e dell'arco aortico sono presenti speciali recettori sensibili allo stiramento.

Quando la pressione aumenta:

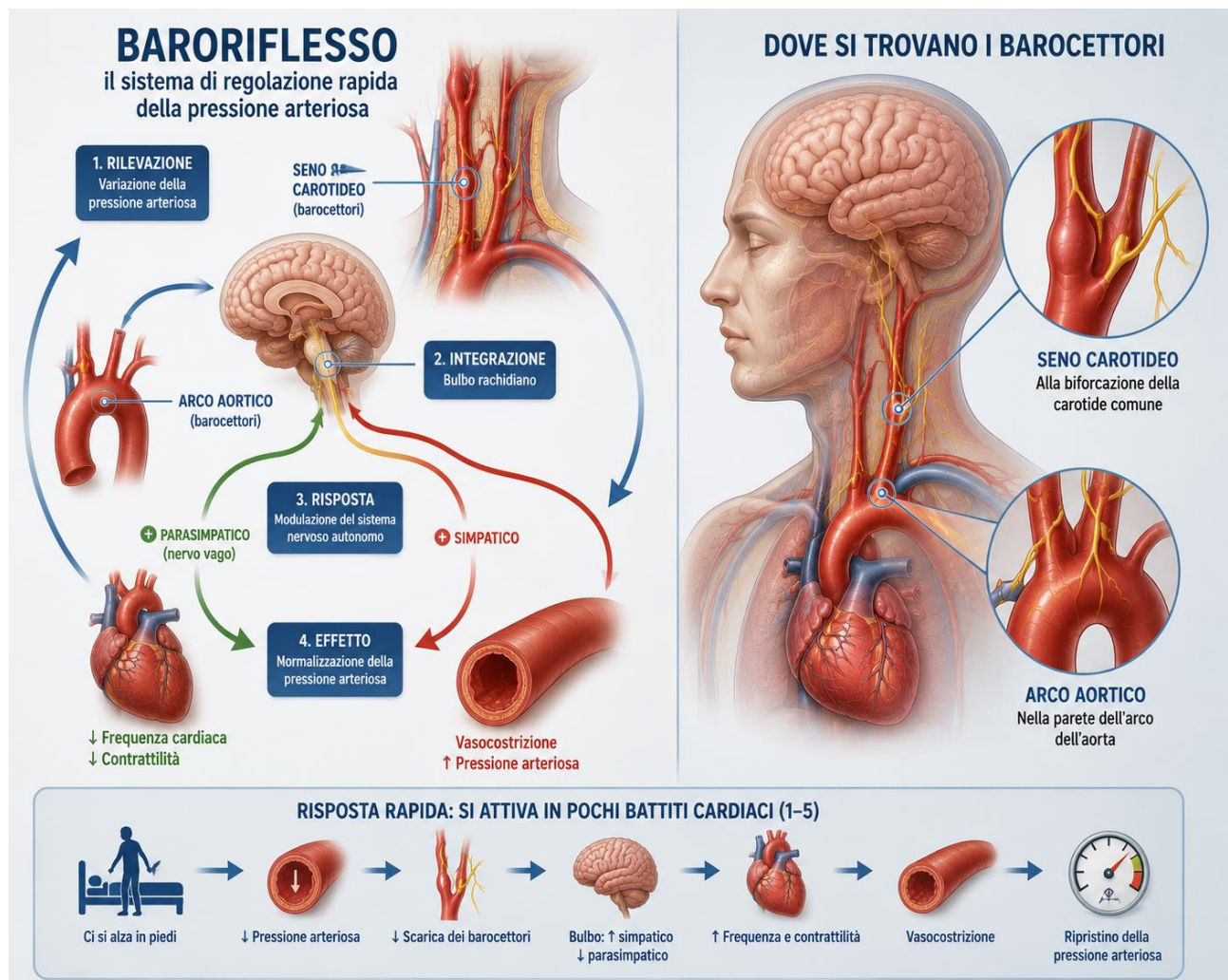
- aumenta la frequenza di scarica dei barocettori;
- il tronco encefalico riduce il tono simpatico;
- aumenta l'attività vagale;
- la frequenza cardiaca diminuisce;
- le arterie tendono a dilatarsi.

Quando la pressione diminuisce accade l'opposto.

Il baroriflesso rappresenta uno dei più rapidi sistemi di controllo dell'organismo ed è il sistema di regolazione della pressione arteriosa più rapido dell'organismo. La sua risposta si misura in pochi battiti cardiaci.

Quando, a esempio, ti alzi improvvisamente dal letto:

- nel giro di **1-2 secondi** il sangue tende ad accumularsi negli arti inferiori;
- la pressione nelle carotidi e nell'arco aortico diminuisce;
- i barocettori riducono immediatamente la loro frequenza di scarica;
- il bulbo aumenta l'attività simpatica e riduce quella vagale;
- già dopo 2-5 battiti cardiaci si osservano:
 - aumento della frequenza cardiaca;
 - aumento della contrattilità;
 - vasocostrizione periferica;
 - recupero della pressione arteriosa.



Il dialogo con il RAAS

Il sistema nervoso simpatico e il RAAS lavorano continuamente insieme.

Il simpatico stimola i recettori β_1 delle cellule iuxtaglomerulari.

Queste liberano renina.

La renina aumenta l'Angiotensina II.

L'Angiotensina II, a sua volta, facilita ulteriormente l'attività simpatica sia a livello centrale sia periferico.

Si crea così un circuito di amplificazione.

Nel breve periodo questo è estremamente utile, nel lungo periodo può diventare uno dei principali motori dell'ipertensione cronica.

Quando lo stress non finisce mai

Per milioni di anni lo stress durava pochi minuti:

- La fuga terminava.
- La caccia terminava.
- Il combattimento terminava.
- Il sistema simpatico si spegneva.

Oggi la situazione è diversa:

- Problemi lavorativi.
- Stress economico.
- Conflitti familiari.
- Deprivazione di sonno.
- Rumore.
- Sedentarietà.
- Apnee notturne.

L'organismo può rimanere in uno stato di attivazione simpatica per mesi o anni.

Questo modifica profondamente la fisiologia aumentando:

- frequenza cardiaca;
- pressione arteriosa;
- secrezione di renina;
- cortisolo;
- resistenza insulinica;
- infiammazione;
- stress ossidativo.

Il sistema progettato per affrontare emergenze acute entra in funzione cronica ed è qui che nasce buona parte della fisiopatologia dell'ipertensione essenziale.

La variabilità della frequenza cardiaca

Uno dei modi più interessanti per valutare indirettamente l'equilibrio del sistema nervoso autonomo è la **Heart Rate Variability (HRV)**.

Contrariamente a quanto si potrebbe pensare, un cuore sano non batte come un metronomo. L'intervallo tra due battiti consecutivi varia continuamente.

Questa variabilità riflette la capacità dell'organismo di adattarsi rapidamente agli stimoli interni ed esterni.

Una HRV elevata è generalmente associata a una buona capacità adattativa.

Una HRV persistentemente ridotta è stata correlata a un aumentato rischio cardiovascolare e può riflettere una ridotta attività vagale o un eccesso di tono simpatico.

È importante ricordare che la HRV è influenzata da età, allenamento, sonno, farmaci e molte altre variabili: va quindi interpretata sempre nel contesto clinico.

Il cervello come regolatore cardiovascolare

Oggi sappiamo che l'ipertensione non è soltanto una malattia di cuore, arterie o rene è anche una malattia dei circuiti di regolazione centrali.

Ipotalamo.

Tronco encefalico.

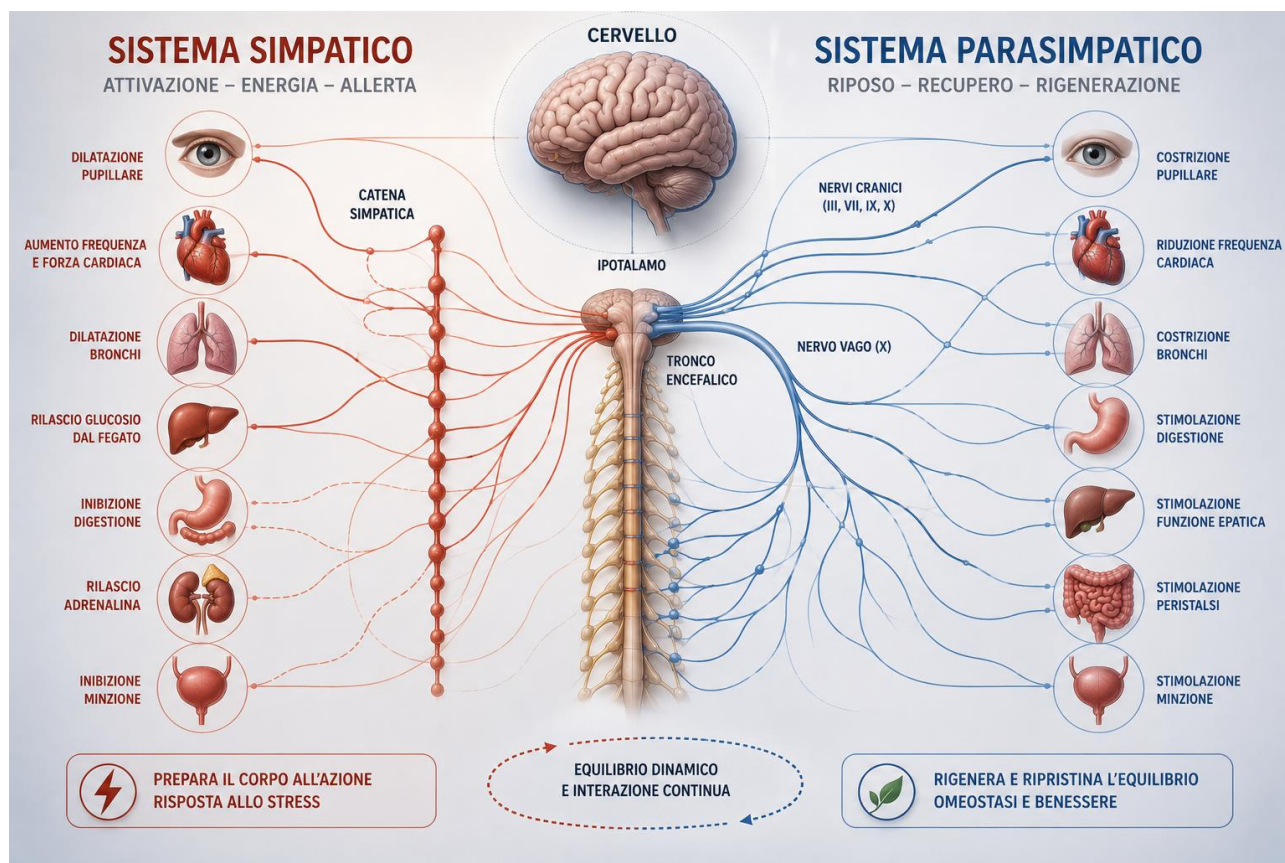
Sistema limbico.

Corteccia prefrontale.

Tutte queste strutture influenzano continuamente il sistema nervoso autonomo.

L'organismo interpreta continuamente ciò che accade nell'ambiente. La risposta cardiovascolare dipende non solo dagli eventi reali, ma anche dal modo in cui il cervello li percepisce.

Questa osservazione apre un ponte tra fisiologia, neuroscienze e medicina dello stile di vita.



Box – Fermati un attimo

Il sistema nervoso autonomo non distingue tra una minaccia fisica e una minaccia psicologica.

Dal punto di vista biologico, una grave emorragia e uno stato di stress cronico possono attivare molte delle stesse vie neuroendocrine.

La differenza è che la prima termina. Il secondo, spesso, no.

Messaggi chiave

- Il sistema nervoso autonomo rappresenta il regolatore più rapido della pressione arteriosa.
- Simpatico e parasimpatico collaborano continuamente per mantenere l'omeostasi.
- Il baroriflesso costituisce uno dei principali sistemi di regolazione a breve termine.
- Il sistema simpatico e il RAAS si potenziano reciprocamente.
- L'iperattivazione simpatica cronica rappresenta uno dei principali meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione essenziale.

- La HRV è un indicatore della capacità adattativa del sistema nervoso autonomo, ma va sempre interpretata nel contesto clinico.
-

Il metabolismo

La centrale energetica della pressione arteriosa

Domanda

Che relazione può esistere tra la produzione di energia cellulare e la pressione arteriosa?

Take Home Message

L'ipertensione non è soltanto una malattia emodinamica: è anche una malattia metabolica. Ogni sistema coinvolto nella regolazione della pressione arteriosa – cervello, cuore, rene, endotelio, arterie e sistema nervoso autonomo – dipende dalla capacità delle cellule di produrre energia. Quando il metabolismo perde efficienza, anche i meccanismi di regolazione cardiovascolare iniziano a deteriorarsi.

Un cambiamento di prospettiva

Per molto tempo la fisiologia cardiovascolare ha concentrato l'attenzione su:

- pressione;
- resistenze periferiche;
- gittata cardiaca;
- volume plasmatico.

Tutti concetti fondamentali ma tutti accomunati da una caratteristica: descrivono **ciò che osserviamo** senza spiegare perché i sistemi iniziano a funzionare peggio.

Negli ultimi anni è diventato sempre più evidente che una parte importante della risposta si trova all'interno delle cellule, nel metabolismo.

L'energia invisibile

Ogni secondo dell'esistenza umana miliardi di cellule consumano ATP:

Il cuore utilizza ATP per contrarsi.

La Na⁺/K⁺-ATPasi utilizza ATP per mantenere il gradiente elettrolitico.

Il rene utilizza ATP per riassorbire sodio.

L'endotelio utilizza ATP per produrre NO.

Il cervello utilizza ATP per trasmettere impulsi nervosi.

La domanda da porsi è quindi molto semplice:

Cosa succede quando la disponibilità energetica diventa meno efficiente?

I mitocondri

La risposta porta inevitabilmente ai mitocondri.

Per molti anni sono stati descritti come "centrali energetiche".

La definizione è corretta ma anche qui incompleta.

I mitocondri non producono soltanto ATP, partecipano anche a:

- regolazione del calcio;
- sintesi di ROS fisiologici;
- apoptosi;
- immunità innata;
- adattamento all'esercizio;
- regolazione metabolica.

I mitocondri sono quindi anche importanti centri decisionali della cellula.

Cuore e mitocondri

Pochi organi dipendono dall'energia quanto il cuore. Ogni cardiomiocita contiene migliaia di mitocondri. Questi occupano circa un terzo del volume cellulare.

- Ogni battito richiede ATP.
- Ogni rilascio richiede ATP.
- Ogni pompa ionica richiede ATP.

Quando la funzione mitocondriale si riduce:

- diminuisce la riserva energetica contrattile;
- aumenta la vulnerabilità allo stress;
- cresce la produzione di ROS;
- peggiora l'efficienza meccanica.

Il cuore continua a battere ma con un rendimento via via inferiore.

Anche il rene consuma enormi quantità di energia

Spesso si pensa al cervello come all'organo più energivoro.

In realtà, se consideriamo il consumo di ATP per grammo di tessuto, il rene è uno degli organi metabolicamente più attivi dell'organismo; la maggior parte dell'energia viene utilizzata per alimentare il riassorbimento tubulare.

Ogni molecola di sodio recuperata richiede ATP. Quando la disponibilità energetica diminuisce:

- il trasporto ionico diventa meno efficiente;
- aumenta la vulnerabilità del nefrone;
- peggiora la regolazione del volume extracellulare.

La fisiologia renale è quindi inseparabile dalla fisiologia mitocondriale.

L'endotelio è un organo metabolico

Abbiamo già visto come l'endotelio produca NO. Anche questo processo richiede energia.

Inoltre la funzione endoteliale dipende strettamente dall'equilibrio redox. Mitocondri efficienti producono quantità fisiologiche di ROS, utilizzate come molecole di segnalazione. Mitocondri disfunzionali producono invece quantità eccessive di ROS, il risultato è:

- inattivazione del NO;
- danno del glicocalice;
- uncoupling di eNOS;
- infiammazione;
- rigidità arteriosa.

Risulta sorprendente osservare come numerose vie fisiopatologiche convergano tutte sullo stesso bersaglio: l'endotelio.

L'insulino-resistenza

Uno dei principali collegamenti tra metabolismo e ipertensione è rappresentato dall'insulino-resistenza.

In condizioni fisiologiche l'insulina:

- favorisce la produzione di NO;
- migliora la perfusione muscolare;
- facilita l'utilizzo del glucosio.

Quando compare insulino-resistenza:

- diminuisce l'attivazione della via PI3K-Akt-eNOS;
- permane relativamente attiva la via MAPK, che favorisce crescita cellulare ed espressione di endoteline;
- aumenta il tono simpatico;
- aumenta il riassorbimento renale di sodio;
- cresce lo stato infiammatorio.

L'ipertensione associata alla sindrome metabolica nasce anche da questo profondo cambiamento della segnalazione insulinica.

Il tessuto adiposo

Per molti anni il tessuto adiposo è stato considerato un semplice deposito energetico.

Oggi sappiamo che rappresenta un vero organo endocrino, esso produce:

- leptina;
- adiponectina;
- resistina;
- TNF- α ;
- IL-6;
- numerose altre adipochine.

Quando il tessuto adiposo viscerale aumenta:

- cresce l'infiammazione cronica;
- aumenta l'attività simpatica;
- si attiva il RAAS locale;
- peggiora la funzione endoteliale;
- aumenta la rigidità arteriosa.

L'obesità viscerale rappresenta quindi molto più di un semplice eccesso di peso. Essa costituisce una condizione caratterizzata da profonde alterazioni endocrine e immunometaboliche.

Il metabolismo racconta una storia

Osservando l'intero organismo emerge un fatto sorprendente ossia la maggior parte dei sistemi che abbiamo studiato finora converge verso gli stessi meccanismi:

- riduzione del NO;

- aumento dei ROS;
- attivazione simpatica;
- iperattivazione del RAAS;
- infiammazione cronica;
- fibrosi.

Questi processi non appartengono a discipline diverse, sono facce diverse della stessa fisiopatologia.

L'energia come linguaggio

L'ATP viene tradizionalmente descritta come una semplice "moneta energetica". È anche un linguaggio biologico.

Quando l'energia è abbondante:

- prevalgono crescita;
- riparazione;
- adattamento.

Quando l'energia diventa insufficiente:

- aumenta lo stress cellulare;
- cambiano i programmi genetici;
- si modificano le risposte endocrine;
- cambia il comportamento dell'intero organismo.

L'ipertensione può quindi essere interpretata anche come una progressiva perdita dell'efficienza energetica di una rete biologica.

Una visione integrata

A questo punto del libro diventa evidente un concetto:

Non esiste una sola causa dell'ipertensione, esistono sistemi che dialogano continuamente.

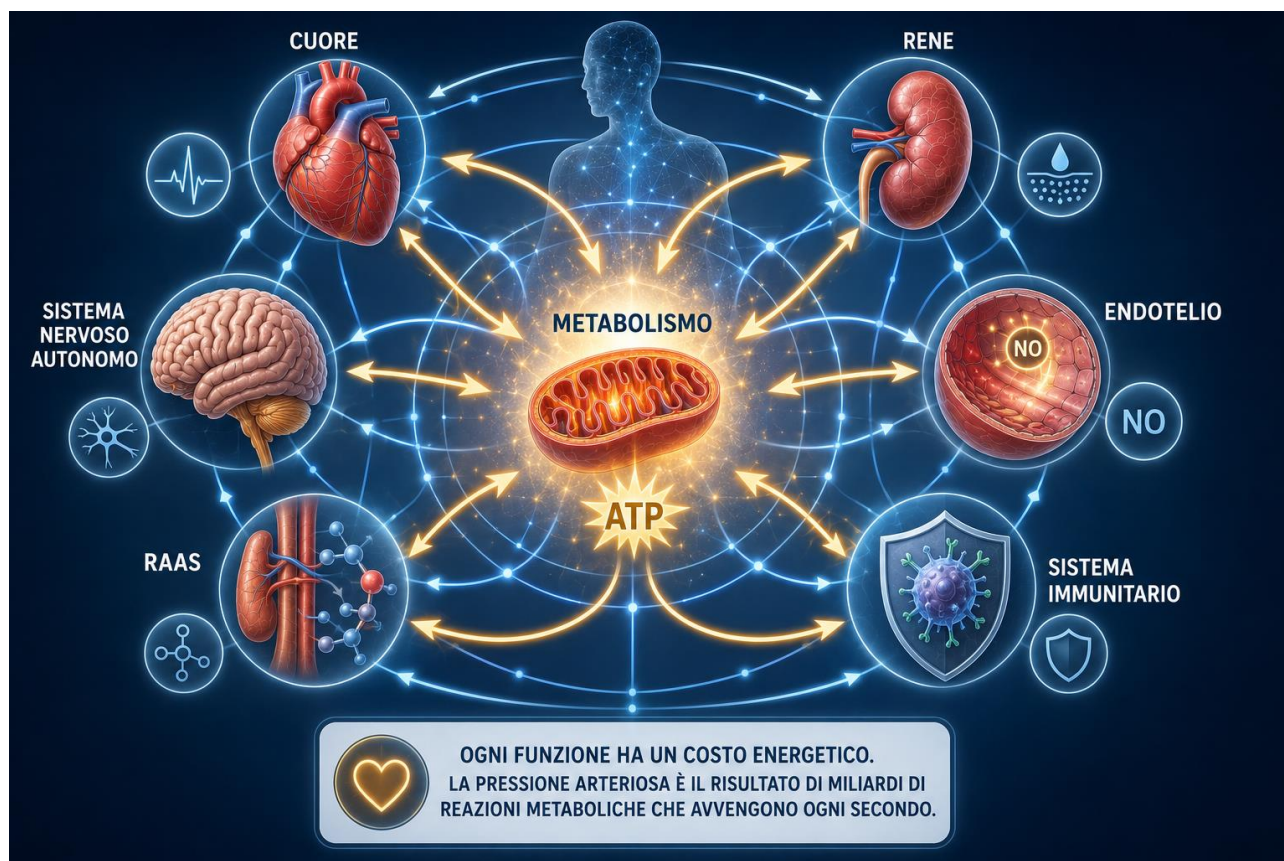
Il metabolismo influenza:

- cuore;
 - rene;
 - endotelio;
 - sistema nervoso autonomo;
 - RAAS;
-

- sistema immunitario.

A loro volta questi sistemi modificano il metabolismo. Si crea così una rete di retroazioni continue.

La fisiologia moderna non può più essere descritta come una sequenza lineare di eventi. Essa rappresenta una rete adattativa, ed è proprio questa rete che dobbiamo imparare a comprendere.



Come si concilia tutto questo coi benefici del digiuno?

La vita richiede una produzione continua di energia ma ciò non significa che l'organismo debba riceverla continuamente dall'esterno. Durante il digiuno il metabolismo utilizza le riserve interne, passando dal glucosio agli acidi grassi e ai corpi chetonici. Contemporaneamente riduce le attività non essenziali e privilegia manutenzione, riciclo e riparazione cellulare. Il digiuno può quindi costituire uno stimolo adattativo benefico, purché sia proporzionato alle riserve, allo stato di salute e alla capacità di recupero della persona.

Il digiuno quindi non interrompe la produzione di energia: la riorganizza. L'abbondanza alimenta crescita e sintesi; il digiuno temporaneo favorisce mobilitazione delle riserve, manutenzione e riciclo. La salute dipende dall'alternanza equilibrata delle due condizioni.

Box – Fermati un attimo

Ogni volta che il cuore batte, il rene riassorbe sodio, l'endotelio produce NO o un neurone trasmette un impulso, qualcuno ha già pagato il costo energetico di quell'azione.

La pressione arteriosa è anche il risultato di miliardi di reazioni metaboliche che avvengono silenziosamente ogni secondo.

Messaggi chiave

- La regolazione della pressione arteriosa dipende dalla disponibilità di energia cellulare.
 - I mitocondri influenzano cuore, rene, endotelio e sistema nervoso autonomo.
 - L'insulino-resistenza rappresenta un importante ponte tra metabolismo e ipertensione.
 - Il tessuto adiposo è un organo endocrino che modula infiammazione, RAAS e attività simpatica.
 - L'ipertensione può essere interpretata come una malattia di rete, nella quale emodinamica, metabolismo e immunità sono profondamente interconnessi.
-

L'infiammazione cronica di basso grado

Quando il sistema di difesa non si spegne più

Domanda

Perché un'infiammazione apparentemente lieve può favorire, nel corso degli anni, lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa?

Take Home Message

L'infiammazione non è soltanto una risposta alle infezioni: è uno dei principali sistemi di adattamento dell'organismo. Quando uno stato infiammatorio di bassa intensità persiste per mesi o anni, altera il funzionamento dell'endotelio, delle arterie, del rene, del sistema nervoso autonomo e del metabolismo, contribuendo allo sviluppo e alla progressione dell'ipertensione arteriosa.

L'infiammazione non è una malattia

Per molte persone la parola "infiammazione" richiama immediatamente un concetto negativo.

In realtà l'infiammazione rappresenta uno dei sistemi di difesa più sofisticati dell'organismo:

- se un batterio penetra in una ferita,
 - se un virus infetta una cellula,
 - se un tessuto viene lesionato,
-

l'infiammazione permette di eliminare il pericolo, rimuovere le cellule danneggiate e avviare la riparazione.

Senza infiammazione non potremmo sopravvivere, il problema nasce quando questa risposta non si interrompe.

Dall'infiammazione acuta a quella cronica

L'infiammazione acuta segue normalmente quattro fasi:

1. riconoscimento del danno;
2. attivazione della risposta immunitaria;
3. eliminazione della causa;
4. risoluzione.

La fase finale è fondamentale. L'organismo non si limita a spegnere l'infiammazione, attiva un programma biologico di **risoluzione**, mediato da molecole specializzate come lipossine, resolvine, protectine e maresine. Queste sostanze non sono semplicemente "antinfiammatorie", esse guidano attivamente il ritorno all'omeostasi.

Quando questo programma di risoluzione è inefficiente o continuamente ostacolato, si sviluppa una condizione definita **infiammazione cronica di basso grado**, caratterizzata da un'attivazione persistente ma meno intensa del sistema immunitario.

Un fuoco che non si spegne

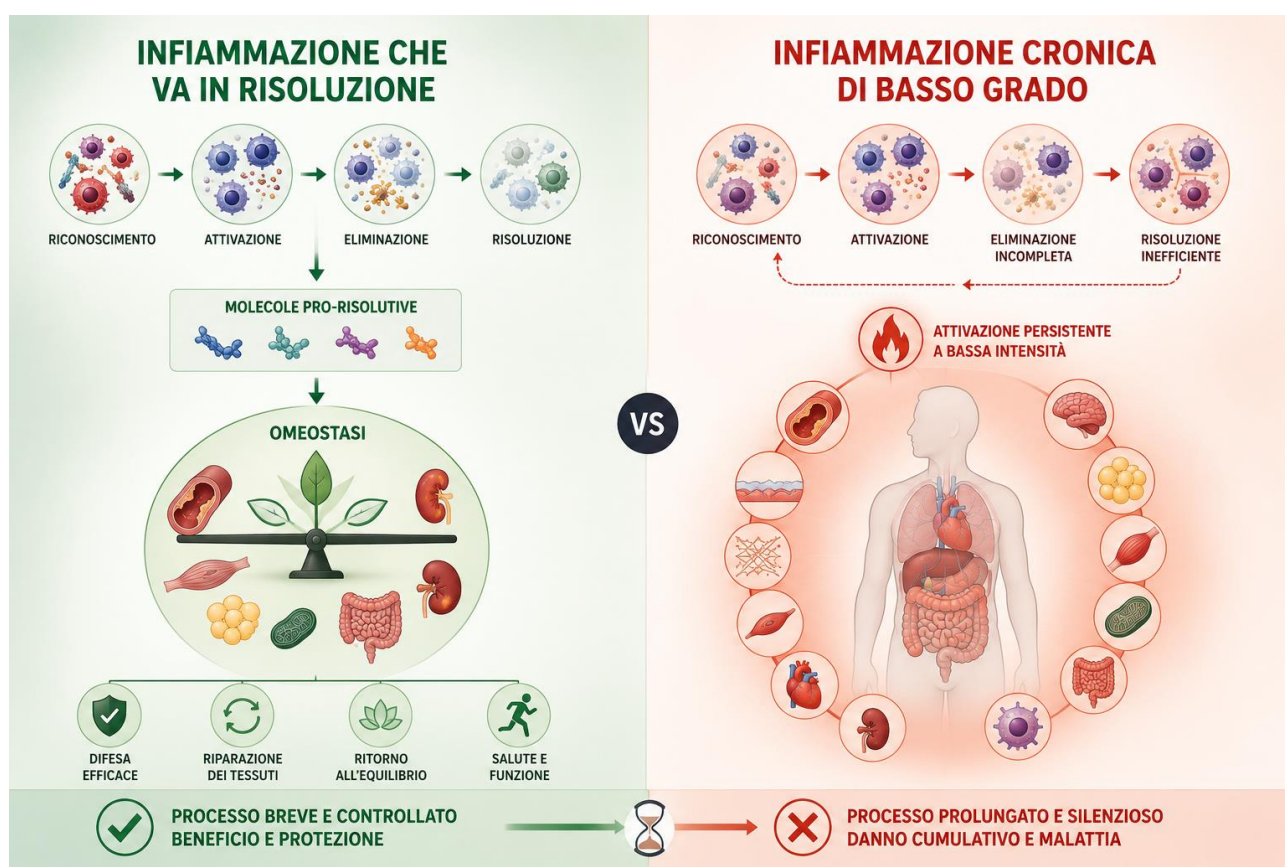
- L'infiammazione cronica può essere immaginata come un piccolo fuoco, un fuocherello, che continua a bruciare lentamente:
- non produce grandi fiamme;
- non provoca sintomi evidenti;
- ma giorno dopo giorno modifica il funzionamento dell'organismo.

Nel tempo interessa:

- endotelio;
 - glicocalice endoteliale;
 - parete arteriosa;
 - matrice extracellulare;
 - cellule muscolari lisce vascolari;
 - cuore;
 - rene;
-

- sistema nervoso autonomo;
- cervello;
- tessuto adiposo;
- muscolatura scheletrica;
- mitocondri;
- microbiota intestinale;
- sistema immunitario.

L'effetto finale non è improvviso e isolato ma progressivo e cumulativo.



Perché compare?

Le cause sono numerose e spesso coesistono, tra le principali:

- obesità viscerale;
- insulino-resistenza;

- sedentarietà;
- fumo;
- deprivazione cronica di sonno;
- stress psicologico persistente;
- malattia parodontale;
- alterazioni del microbiota intestinale;
- invecchiamento biologico;
- patologie autoimmuni;
- malattia renale cronica.

Nella maggior parte dei soggetti non esiste una singola causa bensì una progressiva somma di stimoli proinfiammatori.

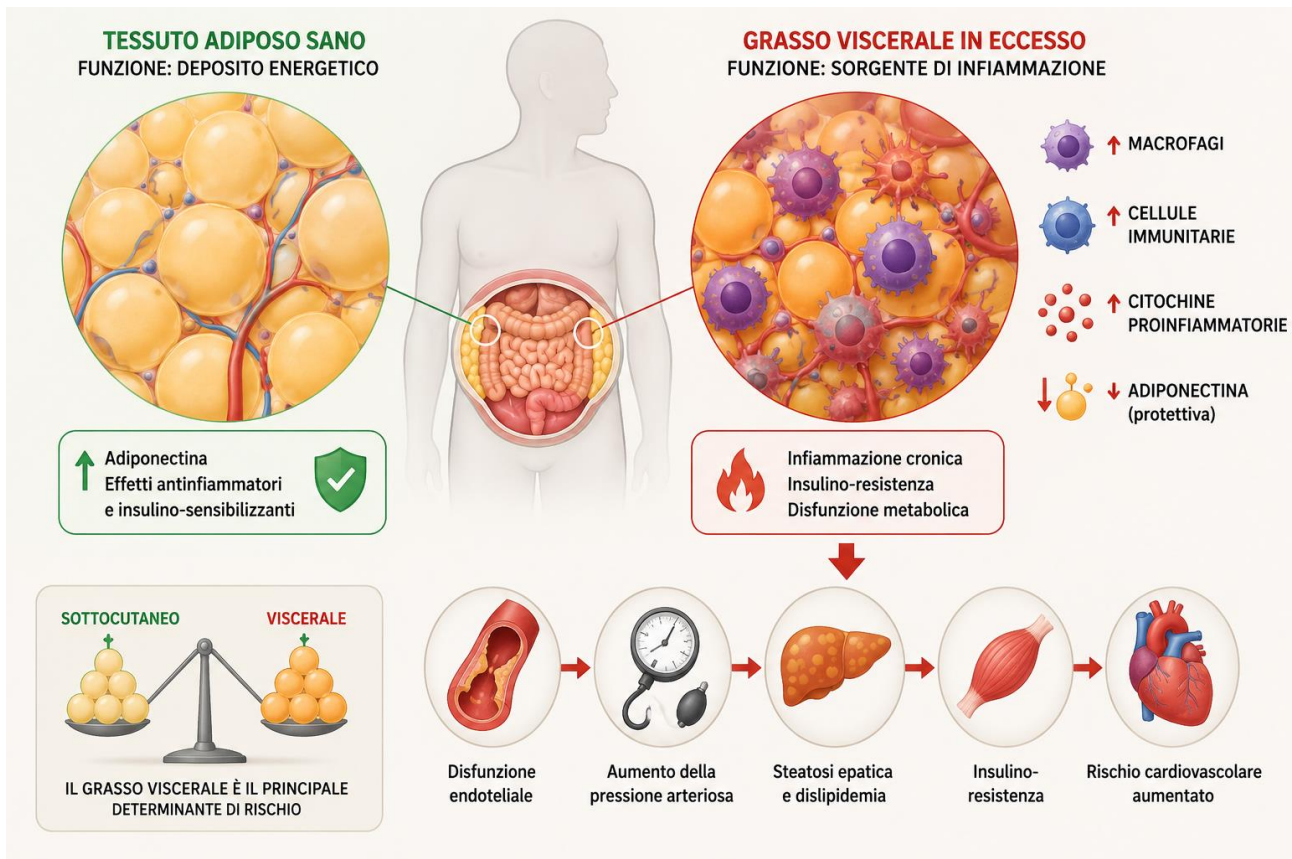
Il tessuto adiposo cambia identità

Uno degli esempi più interessanti riguarda il tessuto adiposo viscerale.

Quando aumenta di volume non si limita a immagazzinare trigliceridi: modifica il proprio comportamento biologico.

- i macrofagi aumentano;
- le cellule immunitarie infiltrano il tessuto;
- la produzione di citochine cresce;
- diminuisce la secrezione di adiponectina, una molecola con effetti antinfiammatori e insulino-sensibilizzanti.

Il tessuto adiposo si trasforma così da deposito energetico a sorgente di infiammazione sistemica.



Va precisato che In generale:

- **Tessuto adiposo sottocutaneo**
 - principale funzione: deposito energetico;
 - relativamente poco infiammatorio;
 - produce più adiponectina;
 - rappresenta un deposito metabolicamente più "sicuro".
- **Tessuto adiposo viscerale**
 - molto più vascolarizzato e innervato;
 - ricco di macrofagi e altre cellule immunitarie;
 - produce maggiori quantità di TNF- α , IL-6, MCP-1 e altre citochine;
 - libera acidi grassi direttamente nella vena porta, influenzando il fegato;
 - favorisce insulino-resistenza, NAFLD, dislipidemia e ipertensione.

Per questo motivo la maggior parte della letteratura identifica il **grasso viscerale** come il principale motore dell'infiammazione sistemica di basso grado.

Quando però anche il tessuto adiposo sottocutaneo supera la propria capacità di espansione fisiologica, può anch'esso andare incontro a:

- ipertrofia degli adipociti;
- ipossia locale;
- infiltrazione di macrofagi;
- aumento delle citochine;
- riduzione dell'adiponectina.

Quindi qualsiasi tessuto adiposo può diventare infiammatorio ma quello viscerale lo fa molto prima, in misura maggiore e con conseguenze sistemiche molto più rilevanti.

L'endotelio sente l'infiammazione

L'endotelio è uno dei primi organi a risentire dell'infiammazione cronica.

Le citochine proinfiammatorie:

- riducono l'attività di eNOS;
- aumentano la produzione di ROS;
- favoriscono l'espressione di molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, selectine);
- aumentano la permeabilità vascolare.

Progressivamente il vaso perde il proprio fenotipo protettivo:

- la vasodilatazione si riduce;
 - la trombogenicità aumenta;
 - la parete arteriosa diventa più vulnerabile.
-

Il glicocalice: uno dei primi bersagli dell'infiammazione

L'infiammazione cronica di basso grado può danneggiare precocemente anche il glicocalice endoteliale, il sottile rivestimento che ricopre la superficie interna dei vasi sanguigni. Le citochine proinfiammatorie, lo stress ossidativo e alcuni enzimi favoriscono la sua degradazione, riducendone la capacità di proteggere l'endotelio e di trasmettere correttamente le forze generate dal flusso ematico.

La perdita del glicocalice aumenta la permeabilità vascolare, facilita l'adesione delle cellule infiammatorie e riduce la biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), favorendo disfunzione endoteliale e progressione del danno cardiovascolare.

Il rene

Anche il rene risente in modo rilevante di questo stato infiammatorio.

L'infiammazione cronica favorisce:

- fibrosi tubulo-interstiziale;
- alterazioni glomerulari;
- riduzione della capacità natriuretica;
- maggiore sensibilità al sodio;
- attivazione del RAAS.

Nel tempo questi cambiamenti contribuiscono a mantenere elevata la pressione arteriosa.

Il cervello

Negli ultimi anni è emerso un aspetto particolarmente affascinante.

Le citochine circolanti influenzano anche il sistema nervoso centrale, in particolare:

- ipotalamo;
- nucleo del tratto solitario;
- aree circumventricolari.

Queste strutture modulano il tono simpatico. Uno stato infiammatorio persistente può quindi contribuire all'iperattivazione del sistema nervoso autonomo, creando un ulteriore collegamento tra immunologia e regolazione pressoria.

Il dialogo con il RAAS

L'infiammazione e il RAAS si alimentano reciprocamente.

L'Angiotensina II aumenta:

- IL-6;
- TNF- α ;
- MCP-1;
- attivazione macrofagica;
- stress ossidativo.

A loro volta le citochine favoriscono un'ulteriore attivazione del RAAS.

Si instaura così un circuito di amplificazione che costituisce uno dei principali motori della progressione dell'ipertensione.

Il dialogo con il metabolismo

L'infiammazione cronica modifica anche il metabolismo.

Essa peggiora:

- la sensibilità insulinica;
- la funzione mitocondriale;
- l'ossidazione degli acidi grassi;
- la flessibilità metabolica.

L'insulino-resistenza aumenta. Il tessuto adiposo diventa ancora più infiammato.

Si crea così un secondo circuito di autoalimentazione.

Il ruolo dello stress ossidativo

Infiammazione e stress ossidativo sono strettamente collegati:

1. L'infiammazione aumenta la produzione di ROS.
 2. I ROS attivano numerosi fattori di trascrizione, tra cui **NF-κB**, che stimolano ulteriormente la produzione di citochine.
 3. Questo circuito perpetua lo stato infiammatorio.
 4. Contemporaneamente riduce la biodisponibilità dell'ossido nitrico e accelera la disfunzione endoteliale.
-

Inflammaging

Con l'invecchiamento molti individui sviluppano un lieve ma persistente aumento dell'attività infiammatoria. Questo fenomeno è stato definito **inflammaging**.

L'inflammaging non rappresenta una malattia specifica ma una caratteristica biologica dell'invecchiamento che contribuisce a:

- rigidità arteriosa;
- sarcopenia;
- insulino-resistenza;
- riduzione della funzione endoteliale;
- maggiore vulnerabilità cardiovascolare.

L'ipertensione dell'anziano nasce anche da questo lento cambiamento del terreno biologico.

L'ipertensione come malattia immunometabolica

A questo punto emerge un concetto importante ossia:

L'ipertensione non può più essere interpretata esclusivamente come una malattia della pressione: è anche una condizione caratterizzata da:

- alterazioni immunitarie;
- disfunzione metabolica;
- squilibrio neuroendocrino;
- perdita della funzione endoteliale.

Questi sistemi dialogano continuamente ed è proprio dalla loro interazione che nasce la fisiopatologia moderna dell'ipertensione arteriosa.

Infiammazione cronica e matrice extracellulare

L'infiammazione cronica di basso grado non danneggia soltanto le cellule, ma modifica progressivamente anche la matrice extracellulare (MEC), l'ambiente tridimensionale nel quale esse vivono.

Le citochine proinfiammatorie, lo stress ossidativo e l'attivazione persistente dei fibroblasti alterano il fisiologico rimodellamento della matrice, favorendo degradazione disorganizzata, eccessiva deposizione di collagene, fibrosi e aumento della rigidità tissutale. Contemporaneamente, la degradazione della MEC libera frammenti biologicamente attivi che possono amplificare la risposta infiammatoria, alimentando un circolo vizioso.

Nel sistema cardiovascolare queste alterazioni contribuiscono alla perdita di elasticità delle arterie, al rimodellamento vascolare e cardiaco e alla progressiva compromissione della funzione di cuore e rene.

L'infiammazione cronica quindi non modifica soltanto il comportamento delle cellule: trasforma anche il "tessuto" nel quale esse vivono, rendendo più difficile il ritorno a una fisiologica omeostasi.

Box – Fermati un attimo

Per molti anni abbiamo cercato la causa dell'ipertensione.

Oggi appare più corretto parlare di una **rete di cause**.

L'infiammazione non sostituisce il RAAS, il sistema nervoso, il metabolismo, la matrice extracellulare ecc. Essa li collega ed è proprio questa capacità di collegamento che rende infiammazione uno dei protagonisti della fisiopatologia cardiovascolare.

Messaggi chiave

- L'infiammazione acuta è un processo fisiologico indispensabile.
 - La mancata risoluzione dell'infiammazione favorisce uno stato infiammatorio cronico di basso grado.
-

- L'infiammazione altera la funzione di endotelio, glicocalice, rene, cervello, matrice extracellulare e metabolismo.
 - RAAS, stress ossidativo e infiammazione si autoalimentano reciprocamente.
 - L'ipertensione può essere considerata anche una malattia immunometabolica caratterizzata dalla perdita dell'omeostasi sistemica.
-

Il microbiota intestinale

L'organo dimenticato che dialoga con la pressione arteriosa

Domanda

Com'è possibile che miliardi di microrganismi presenti nell'intestino influenzino la pressione arteriosa?

Take Home Message

Per molti anni l'intestino è stato considerato un organo esclusivamente digestivo. Oggi sappiamo che il microbiota rappresenta un vero organo metabolico, endocrino e immunitario. Attraverso i suoi metaboliti dialoga continuamente con cervello, rene, cuore, endotelio e sistema immunitario, contribuendo anche alla regolazione della pressione arteriosa.

Una scoperta recente

Se questo libro fosse stato scritto trent'anni fa probabilmente il microbiota non sarebbe stato nemmeno citato. Oggi invece sarebbe impensabile affrontare la fisiologia cardiovascolare senza considerarlo.

Nel nostro intestino vivono circa **10^{13} - 10^{14} microrganismi**, appartenenti a migliaia di specie differenti.

Nel loro insieme possiedono un patrimonio genetico enormemente superiore a quello umano.

Non sono semplici ospiti (forse sarebbe più corretto dire che siamo noi ospiti loro), sono parte integrante della nostra fisiologia.

Non soltanto batteri

Quando parliamo di microbiota pensiamo quasi sempre ai batteri. In realtà l'ecosistema intestinale comprende anche:

- archea;
 - funghi (micobiota);
 - protozoi.
-

Nella letteratura viene spesso descritto anche il **viroma**, costituito dall'insieme delle particelle virali presenti nell'organismo, sebbene la natura biologica dei virus e il loro stesso inquadramento come organismi viventi siano ancora oggetto di dibattito.

In ogni caso gli organismi presenti nel microbiota comunicano continuamente tra loro e con l'ospite.

Il risultato è un sistema biologico estremamente complesso.

Un organo metabolico

Ogni giorno il microbiota trasforma sostanze che l'organismo umano non sarebbe in grado di metabolizzare autonomamente:

- acidi grassi a corta catena (SCFA);
- vitamine;
- neurotrasmettitori;
- metaboliti biliari;
- numerose molecole bioattive.

Molte di queste molecole raggiungono il circolo sanguigno entrando così in comunicazione con organi molto distanti dall'intestino.

Gli acidi grassi a corta catena (SCFA)

Tra i metaboliti più studiati troviamo:

- acetato;
- propionato;
- butirrato.

Questi acidi grassi derivano principalmente dalla fermentazione delle fibre alimentari da parte appunto del microbiota.

Gli SCFA svolgono numerose funzioni. Essi favoriscono:

- integrità della barriera intestinale;
- regolazione immunitaria;
- metabolismo energetico;
- sensibilità insulinica;
- produzione di cellule T regolatorie.

Negli ultimi anni è emerso anche un loro ruolo nella regolazione della pressione arteriosa.

Come possono influenzare la pressione?

Gli SCFA interagiscono con specifici recettori espressi anche:

- nell'endotelio;
- nel rene;
- nel sistema nervoso;
- nelle cellule immunitarie.

Attraverso questi recettori possono contribuire a:

- migliorare la funzione endoteliale;
- modulare il tono vascolare;
- attenuare l'infiammazione;
- influenzare il riassorbimento renale del sodio;
- modulare l'attività simpatica.

Si tratta di un settore ancora in rapida evoluzione, ma sempre più studi suggeriscono che il microbiota partecipi alla regolazione della pressione attraverso molteplici vie convergenti.

La barriera intestinale

L'intestino rappresenta una delle principali superfici di contatto tra organismo e ambiente esterno.

Ogni giorno entrano in contatto con la mucosa:

- alimenti;
- batteri;
- tossine;
- antigeni.

La barriera intestinale possiede il compito di permettere il passaggio dei nutrienti e impedire quello di sostanze potenzialmente dannose. Quando questa funzione si altera aumenta la permeabilità intestinale (leaky gut), frammenti batterici, come il **lipopolisaccaride (LPS)** dei batteri Gram-negativi, possono raggiungere il circolo ematico. Questo fenomeno, definito **endotossemia metabolica**, può contribuire all'attivazione cronica del sistema immunitario.

Dal microbiota all'endotelio

L'endotelio è uno dei principali bersagli di questo stato infiammatorio.

L'aumento di LPS e di altri mediatori può favorire:

- riduzione del NO;
- aumento dei ROS;
- attivazione di NF-κB;
- maggiore espressione di molecole di adesione;
- disfunzione endoteliale.

Il collegamento tra intestino ed endotelio rappresenta uno degli esempi più affascinanti della fisiologia sistemica.

Il microbiota e il RAAS

Negli ultimi anni diversi studi sperimentali hanno suggerito che il microbiota possa influenzare anche il sistema renina-angiotensina. I meccanismi ipotizzati comprendono:

- modulazione dell'infiammazione sistemica;
- effetti sui recettori degli SCFA presenti nel rene;
- alterazioni del metabolismo degli acidi biliari;
- interazioni con il sistema immunitario.

Sebbene molti aspetti siano ancora oggetto di ricerca, appare sempre più evidente che intestino e rene dialogano continuamente.

Il microbiota e il cervello

L'intestino comunica con il cervello attraverso numerosi canali, tra questi:

- nervo vago;
- citochine;
- ormoni intestinali;
- metaboliti batterici;
- vie immunitarie.

Questo insieme di comunicazioni bidirezionali viene definito **asse intestino-cervello**.

Poiché il cervello regola il sistema nervoso autonomo, anche questo asse può contribuire indirettamente alla regolazione della pressione arteriosa.

Il TMAO

Tra i metaboliti del microbiota, uno dei più studiati è il trimetilammina N-ossido (TMAO).

Il processo è relativamente semplice: alcuni batteri intestinali trasformano nutrienti contenenti gruppi trimetilamminici (come colina, fosfatidilcolina e L-carnitina) in trimetilammina (TMA). TMA viene assorbita e convertita nel fegato in TMAO.

Il fegato converte la trimetilammina (TMA), prodotta dal microbiota intestinale, in trimetilammina N-ossido (TMAO) attraverso l'enzima FMO3. Questa trasformazione rappresenta un normale processo di detossificazione, poiché rende la molecola più idrosolubile e facilmente eliminabile con le urine; TMA (trimetilammina) è una molecola volatile, lipofila e biologicamente più reattiva.

Numerosi studi osservazionali hanno riscontrato un'associazione tra elevate concentrazioni di TMAO e un maggiore rischio cardiovascolare. Tuttavia è importante mantenere un approccio critico.

Il TMAO rappresenta probabilmente un **marcatore di una complessa interazione tra dieta, microbiota, funzione renale e metabolismo**, più che una semplice molecola "tossica". Inoltre il pesce contiene naturalmente elevate quantità di TMAO ed è associato, nel complesso, a benefici cardiovascolari. Questo ricorda quanto sia pericoloso interpretare un singolo metabolita al di fuori del contesto biologico complessivo.

Esiste un "microbiota dell'ipertensione"?

Diversi studi hanno osservato che molti soggetti ipertesi presentano una composizione del microbiota differente rispetto ai normotesi. Tra le caratteristiche più frequentemente riportate:

- riduzione della biodiversità;
- diminuzione dei batteri produttori di butirrato;
- aumento relativo di specie proinfiammatorie.

Queste osservazioni sono molto interessanti ma è fondamentale evitare conclusioni eccessive. Non sappiamo ancora se tali alterazioni rappresentino una causa dell'ipertensione, una sua conseguenza o entrambe le cose; risulta probabile che il rapporto sia bidirezionale.

Nutrire il microbiota

Il microbiota cambia continuamente. Tra i principali fattori che ne influenzano la composizione troviamo:

- alimentazione;
 - attività fisica;
 - farmaci (in particolare antibiotici e inibitori della pompa protonica);
 - età;
 - sonno;
-

- stress;
- ambiente.

Una dieta ricca di fibre, legumi, frutta, verdura, cereali integrali, frutta secca e alimenti fermentati favorisce generalmente una maggiore diversità microbica e una maggiore produzione di SCFA.

Non esiste tuttavia una singola dieta ideale per tutti: la risposta del microbiota è altamente individuale.

Microbiota e mitocondri: un dialogo evolutivo

Il microbiota intestinale non comunica soltanto con il sistema immunitario e il cervello, ma anche con i mitocondri, gli organelli responsabili della produzione della maggior parte dell'ATP cellulare. Attraverso numerosi metaboliti, in particolare gli acidi grassi a corta catena (SCFA), il microbiota può modulare il metabolismo energetico, la produzione di specie reattive dell'ossigeno, la biogenesi mitocondriale e i processi di riparazione cellulare. A loro volta, mitocondri disfunzionali possono alterare la barriera intestinale, favorire la disbiosi e amplificare la risposta infiammatoria. Questo dialogo, noto come **asse microbiota-mitocondrio**, rappresenta oggi uno dei principali punti di incontro tra metabolismo, immunità e fisiologia cardiovascolare.

Microbiota e matrice extracellulare: un dialogo che modella i tessuti

Negli ultimi anni è emerso un ulteriore aspetto di grande interesse: il microbiota intestinale sembra influenzare anche la matrice extracellulare (MEC), la complessa rete tridimensionale che sostiene le cellule e ne regola il comportamento.

Attraverso i propri metaboliti, il controllo dell'infiammazione sistemica e il dialogo con il sistema immunitario e i mitocondri, un microbiota in equilibrio contribuisce al fisiologico rimodellamento della matrice extracellulare. Al contrario, la disbiosi può favorire un'attivazione persistente dei processi infiammatori e fibrotici, alterando progressivamente composizione, elasticità e funzione della MEC.

Poiché la matrice extracellulare costituisce l'impalcatura di arterie, cuore, rene e di numerosi altri tessuti, il microbiota può influenzarne indirettamente anche le proprietà biomeccaniche e la capacità di adattarsi alle sollecitazioni fisiologiche.

Il microbiota quindi non dialoga soltanto con il metabolismo, il sistema immunitario, il cervello e i mitocondri, ma contribuisce anche a modellare il "terreno biologico" nel quale tutte le cellule vivono e comunicano.

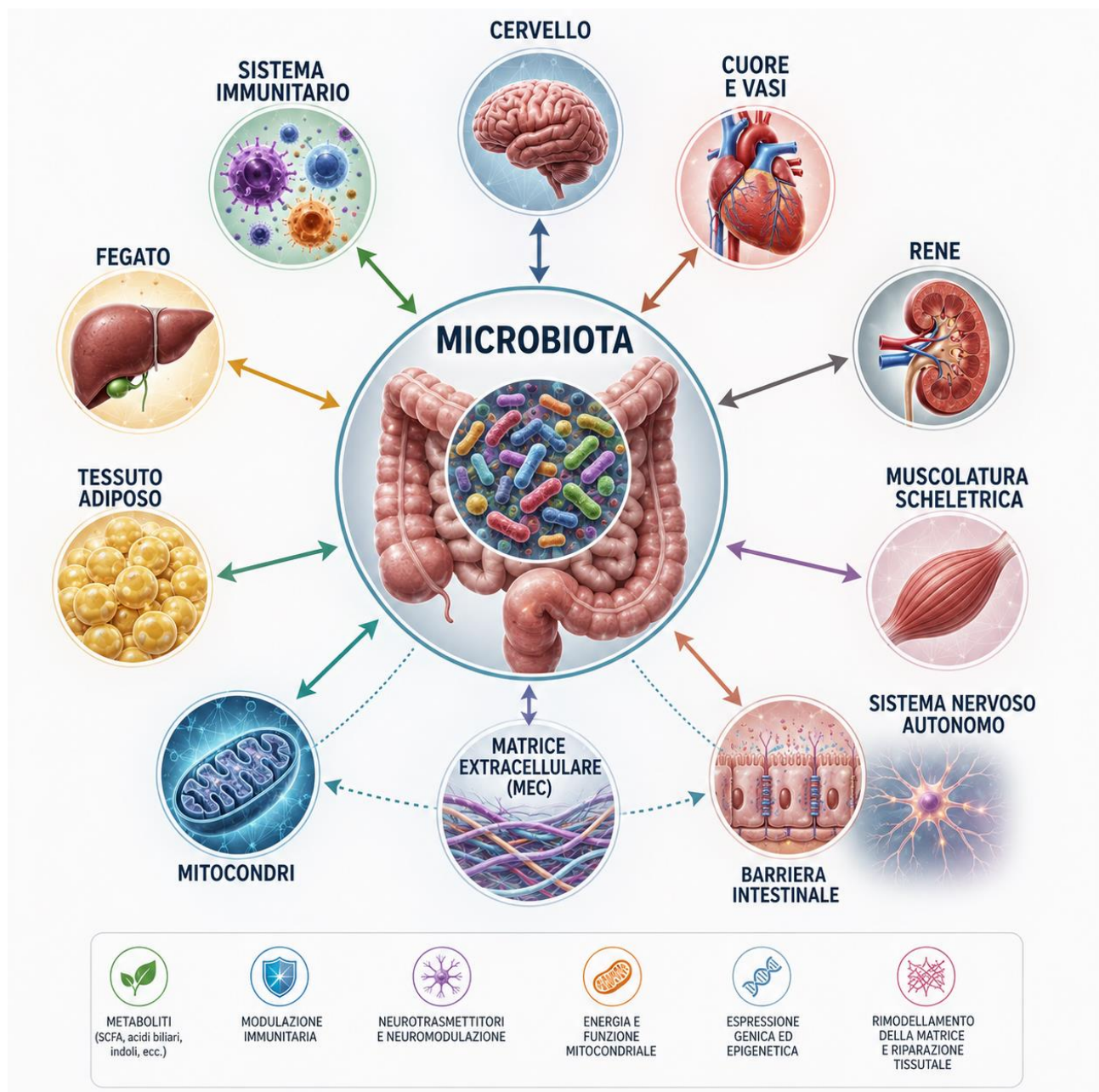
Una nuova rete fisiologica

Negli ultimi capitoli abbiamo visto come:

- il cervello influenzi il rene;
 - il rene moduli il RAAS;
 - il RAAS condizioni l'endotelio;
-

- il metabolismo alteri la funzione vascolare;
- l'infiammazione colleghi tutti questi sistemi.

Ora aggiungiamo un nuovo protagonista: il microbiota, non come organo isolato ma come ulteriore nodo di una rete biologica che collega alimentazione, immunità, metabolismo, sistema nervoso e apparato cardiovascolare.



Box – Fermati un attimo

Per molti anni abbiamo pensato che il cuore, il cervello e il rene dialogassero soltanto tra loro. Oggi sappiamo che questa conversazione coinvolge anche miliardi di microrganismi intestinali.

L'organismo umano non regola la pressione da solo, lo fa insieme al proprio ecosistema microbico.

Messaggi chiave

- Il microbiota è un organo metabolico, endocrino e immunologico.
 - Gli SCFA influenzano endotelio, rene, sistema immunitario, sistema nervoso, mitocondri, matrice extracellulare.
 - La barriera intestinale rappresenta un elemento fondamentale della salute cardiovascolare.
 - Il TMAO va interpretato nel contesto dell'intero metabolismo e non come un singolo fattore causale.
 - Il microbiota costituisce un nuovo nodo della rete fisiologica che regola la pressione arteriosa.
-

La matrice extracellulare: l'architettura invisibile della pressione arteriosa

La pressione non dipende soltanto dal sangue e dalle cellule ma anche dal tessuto nel quale esse vivono

Domanda

Come può una struttura apparentemente passiva, situata all'esterno delle cellule, contribuire allo sviluppo e al mantenimento dell'ipertensione arteriosa?

Take home

La matrice extracellulare non è un semplice materiale di sostegno. È una rete biologica dinamica che determina elasticità, resistenza, comunicazione e capacità di adattamento dei tessuti e delle cellule.

Quando la matrice extracellulare vascolare, cardiaca o renale perde elasticità e accumula collagene, fibrosi e legami molecolari anomali, aumenta la rigidità dei tessuti, altera la meccano-trasduzione e contribuisce alla progressione dell'ipertensione.

L'ipertensione modifica la matrice extracellulare e, a sua volta, una matrice alterata favorisce ulteriore ipertensione. Si crea così un circuito di retroazione meccanico, metabolico e infiammatorio.

La matrice extracellulare non è uno spazio vuoto

Ogni cellula dell'organismo vive immersa in una complessa rete tridimensionale chiamata matrice extracellulare (MEC).

La MEC è costituita principalmente da:

- collagene;
- elastina;
- fibronectina;
- laminine;
- proteoglicani;
- glicosaminoglicani;
- glicoproteine di adesione;
- acqua, elettroliti e molecole di segnalazione.

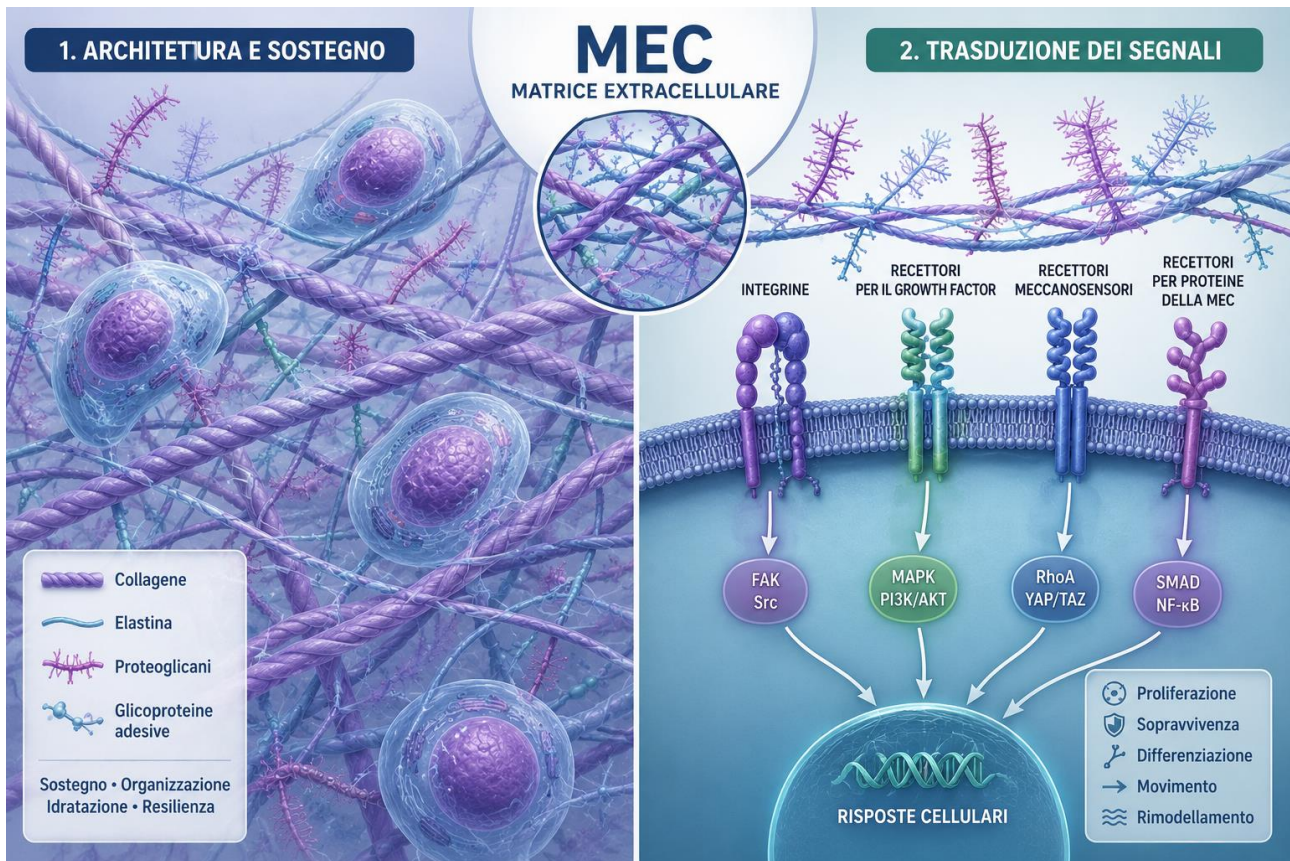
Questa rete circonda le cellule, le ancora, ne orienta la forma e contribuisce all'organizzazione dei tessuti. Ma il suo ruolo non è soltanto strutturale. La matrice extracellulare regola anche:

- adesione e migrazione cellulare;
- proliferazione e differenziamento;
- riparazione dei tessuti;
- trasmissione delle forze meccaniche;
- disponibilità dei fattori di crescita;
- comunicazione tra cellule;
- risposta infiammatoria;
- comportamento metabolico cellulare.

La MEC è quindi contemporaneamente un'impalcatura, un ambiente biochimico e un sistema di trasmissione delle informazioni.

Le cellule non sono semplicemente appoggiate sulla matrice: la percepiscono continuamente attraverso recettori di adesione, integrine, giunzioni focali e collegamenti con il citoscheletro.

La matrice comunica con la cellula e la cellula modifica la matrice.



La MEC vascolare

La parete arteriosa è composta da cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e matrice extracellulare.

I principali elementi meccanici della matrice vascolare sono:

- elastina, che consente all'arteria di espandersi e ritornare alla forma iniziale;
- collagene, che impedisce un'eccessiva distensione e conferisce resistenza;
- proteoglicani e glicoproteine, che regolano l'idratazione, l'adesione e la segnalazione cellulare. I proteoglicani, grazie alla loro elevata capacità di trattenere acqua, permettono alla matrice extracellulare di resistere efficacemente alle forze compressive.

Componente Funzione meccanica principale

Collagene	Resistenza alla trazione
Proteoglicani	Resistenza alla compressione
Elastina	Elasticità e ritorno elastico

Nelle grandi arterie, durante la sistole, l'elastina permette alla parete di dilatarsi e di immagazzinare parte dell'energia prodotta dal cuore. Durante la diastole, il ritorno elastico restituisce questa energia e mantiene il flusso sanguigno.

Questo meccanismo smorza l'onda pressoria e protegge il microcircolo di cervello, rene e altri organi.

Quando l'elastina si degrada, si frammenta o perde le proprie caratteristiche meccaniche, una quota maggiore del carico viene trasferita al collagene, molto meno estensibile. L'arteria diventa quindi più rigida e meno capace di assorbire l'energia pulsatile.

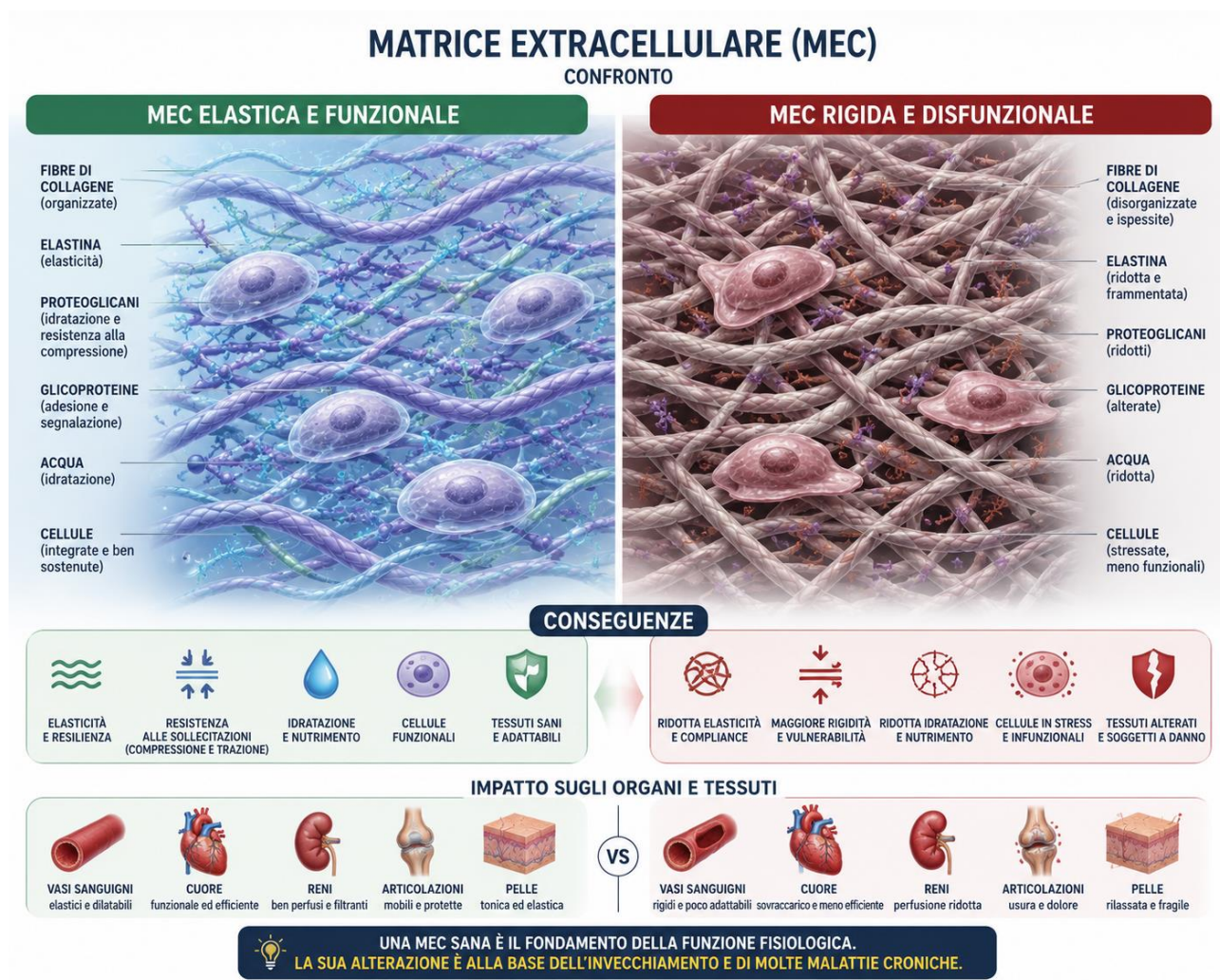
Dalla matrice elastica alla matrice rigida

Con l'invecchiamento, l'ipertensione, l'infiammazione, lo stress ossidativo e le alterazioni metaboliche, la MEC vascolare può andare incontro a profonde modificazioni:

- frammentazione e riduzione funzionale dell'elastina;
- aumento della deposizione di collagene;
- modifica dell'orientamento delle fibre;
- maggiore reticolazione del collagene;
- glicazione delle proteine della matrice;
- calcificazione;
- accumulo di fibronectina e proteoglicani;
- alterazione dell'attività delle metalloproteinasi;
- aumento dell'adesione tra cellule muscolari lisce e matrice.

Non conta soltanto quanta matrice viene prodotta ma anche la sua composizione, l'organizzazione delle fibre, i legami tra le molecole e il modo in cui la matrice interagisce con le cellule.

Una parete può quindi diventare più rigida anche senza un aumento macroscopico evidente del collagene, perché cambiano le proprietà delle cellule muscolari lisce e la loro adesione alla matrice.



La rigidità arteriosa può precedere l'aumento pressorio

Per molto tempo la rigidità arteriosa è stata considerata principalmente una conseguenza dell'ipertensione. Oggi il rapporto viene considerato bidirezionale:

la pressione elevata sottopone la parete vascolare a una maggiore tensione meccanica. Le cellule rispondono aumentando la sintesi e il rimodellamento della matrice, con incremento della rigidità.

Ma una matrice già rigida:

- riduce la compliance arteriosa;
- aumenta la velocità dell'onda di polso;
- anticipa il ritorno delle onde riflesse;
- aumenta la pressione sistolica;
- aumenta la pressione pulsatoria;

- incrementa il lavoro del ventricolo sinistro;
- trasmette maggiore energia pulsatile al microcircolo.

La rigidità arteriosa può quindi contribuire direttamente allo sviluppo e alla progressione dell'ipertensione, anziché rappresentarne soltanto il risultato. Si forma così un circuito:

pressione elevata → stress della parete → rimodellamento della MEC → rigidità arteriosa → ulteriore aumento del carico pressorio

MEC, endotelio e meccanotrasduzione

L'endotelio non percepisce lo shear stress e la pressione in modo isolato. Le forze generate dal sangue vengono trasmesse:

- al glicocalice;
- alle giunzioni tra cellule;
- al citoscheletro;
- alle integrine;
- alle giunzioni focali;
- alla matrice extracellulare sottostante.

La rigidità della MEC modifica quindi il modo in cui la cellula endoteliale interpreta le forze emodinamiche.

Su una matrice fisiologicamente elastica, lo shear stress laminare favorisce:

- attivazione di eNOS;
- produzione di ossido nitrico;
- vasodilatazione;
- protezione antinfiammatoria;
- funzione antitrombotica;
- adattamento della parete vascolare.

Su una matrice rigida, la medesima forza può essere trasmessa in modo differente, favorendo:

- alterazione delle giunzioni cellulari;
 - aumento delle specie reattive dell'ossigeno;
 - riduzione della biodisponibilità di NO;
 - attivazione infiammatoria;
 - maggiore adesione leucocitaria;
 - cambiamento del fenotipo delle cellule muscolari lisce.
-

La meccanotrasduzione dipende quindi sia dalla forza applicata sia dalle proprietà meccaniche del tessuto che la riceve.

Le cellule muscolari lisce non sono semplici elementi contrattili

Le cellule muscolari lisce della parete vascolare possono cambiare comportamento:

a) In condizioni fisiologiche mantengono prevalentemente un fenotipo contrattile regolando il diametro del vaso.

b) In presenza di:

- angiotensina II;
- aldosterone;
- infiammazione;
- stress ossidativo;
- pressione meccanica persistente;
- matrice extracellulare rigida;

possono assumere un fenotipo più sintetico e proliferativo.

possono perdere progressivamente il loro fenotipo contrattile e acquisire un fenotipo più proliferativo e produttore di matrice extracellulare, contribuendo al rimodellamento e alla rigidità della parete arteriosa.

In questa condizione producono collagene, fibronectina e altre componenti della MEC, migrano, proliferano e partecipano al rimodellamento della parete.

La cellula modifica la matrice e la matrice modifica la cellula.

Questa reciprocità rende la parete arteriosa un sistema adattativo ma può anche trasformarla in un circuito patologico autoalimentato.

RAAS e matrice extracellulare

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone non regola soltanto pressione, volume e sodio. L'angiotensina II e l'aldosterone possono favorire:

- attivazione dei fibroblasti;
 - produzione di collagene;
 - trasformazione profibrotica delle cellule;
 - infiammazione;
 - stress ossidativo;
 - proliferazione delle cellule muscolari lisce;
-

- rimodellamento vascolare e cardiaco.

L'attivazione cronica del RAAS modifica quindi anche la struttura meccanica dei tessuti.

L'effetto pressorio immediato dell'angiotensina II è la vasocostrizione. L'effetto cronico comprende invece la trasformazione della parete vascolare, del miocardio e del tessuto renale.

Il RAAS agisce pertanto non soltanto sul tono vascolare, ma anche sull'architettura che sostiene quel tono.

MEC e cuore

Nel cuore, la matrice extracellulare mantiene l'allineamento dei cardiomiociti e consente la corretta trasmissione della forza generata dalla contrazione.

Una quantità fisiologica di collagene è indispensabile. Quando però la deposizione di collagene diventa eccessiva, compare fibrosi miocardica.

La fibrosi miocardica:

- aumenta la rigidità ventricolare;
- riduce la capacità di riempimento diastolico;
- altera la trasmissione della forza;
- aumenta il consumo energetico;
- disturba la conduzione elettrica;
- favorisce aritmie;
- contribuisce allo scompenso cardiaco.

Nell'ipertensione il ventricolo sinistro non risponde soltanto aumentando la massa muscolare, si modifica anche la matrice che circonda i cardiomiociti.

L'ipertrofia e la fibrosi possono quindi procedere insieme, determinando un cuore più spesso ma meno elastico.

MEC e rene

Nel rene la matrice extracellulare forma:

- membrane basali glomerulari;
 - strutture di sostegno dei capillari;
 - spazio mesangiale;
 - interstizio tubulare;
 - impalcatura dei vasi renali.
-

La MEC renale è indispensabile per la filtrazione, l'organizzazione dei nefroni e il corretto rapporto tra capillari, tubuli e cellule interstiziali.

Quando la pressione elevata, il diabete, l'infiammazione o l'attivazione cronica del RAAS danneggiano il rene, aumenta la deposizione di matrice e si sviluppano progressivamente:

- glomerulosclerosi;
- fibrosi interstiziale;
- ispessimento delle membrane basali;
- rarefazione capillare;
- compressione dei tubuli;
- perdita di nefroni funzionanti.

La fibrosi sostituisce progressivamente il tessuto funzionale con matrice extracellulare.

Il rene perde così capacità di filtrazione, regolazione del sodio e controllo pressorio. L'alterata funzione renale favorisce ulteriore ipertensione, che a sua volta accelera la fibrosi.

Anche qui si forma un circolo vizioso:

ipertensione → danno renale → deposizione di MEC → perdita di funzione → ritenzione di sodio e attivazione del RAAS → ulteriore ipertensione.

MEC, metabolismo e glicazione

La composizione della matrice dipende anche dallo stato metabolico.

In presenza di iperglicemia cronica, le proteine della matrice possono subire glicazione non enzimatica, con formazione di prodotti finali di glicazione avanzata: gli AGE.

Gli AGE ossia Advanced Glycation End-products:

- creano legami trasversali tra le fibre di collagene;
- rendono il collagene più rigido e meno degradabile;
- alterano l'elastina;
- attivano recettori cellulari proinfiammatori;
- aumentano stress ossidativo;
- compromettono la funzione endoteliale.

Poiché collagene ed elastina presentano un turnover relativamente lento, il danno può accumularsi nel tempo. La rigidità della matrice diventa così anche una **memoria metabolica** degli anni precedenti.

MEC e infiammazione

La matrice extracellulare non è estranea al sistema immunitario. Quando viene danneggiata, la sua degradazione può liberare frammenti biologicamente attivi, chiamati talvolta **matrikine**.

Questi frammenti possono:

- attivare cellule immunitarie;
- richiamare leucociti;
- stimolare citochine;
- promuovere ulteriore rimodellamento;
- modificare la permeabilità vascolare.

Le **metalloproteinasi** della matrice (MMP) degradano componenti della MEC e permettono il fisiologico rinnovamento dei tessuti.

Se però il rapporto tra metalloproteinasi e loro inibitori diventa squilibrato, il rimodellamento può diventare patologico. Un'eccessiva degradazione indebolisce e disorganizza la matrice; un'eccessiva deposizione favorisce fibrosi e rigidità.

La salute non dipende quindi dall'assenza di rimodellamento ma dalla sua corretta regolazione.

La MEC come archivio delle sollecitazioni

Le cellule possono modificare rapidamente il proprio metabolismo e la propria attività. La matrice extracellulare cambia più lentamente.

La MEC può accumulare nel tempo le conseguenze di:

- pressione elevata;
- sedentarietà;
- invecchiamento;
- iperglicemia;
- stress ossidativo;
- infiammazione;
- alterazioni ormonali;
- sovraccarichi meccanici;
- carenza di recupero.

La matrice extracellulare può essere considerata una sorta di archivio biologico delle sollecitazioni croniche ricevute dal tessuto.

Quando questo archivio diventa troppo rigido, fibrotico o disorganizzato, anche cellule inizialmente sane iniziano a ricevere informazioni meccaniche e biochimiche alterate.

Una nuova prospettiva sull'ipertensione

L'ipertensione non è soltanto un eccesso di pressione all'interno dei vasi, è anche una trasformazione progressiva del tessuto che contiene quella pressione.

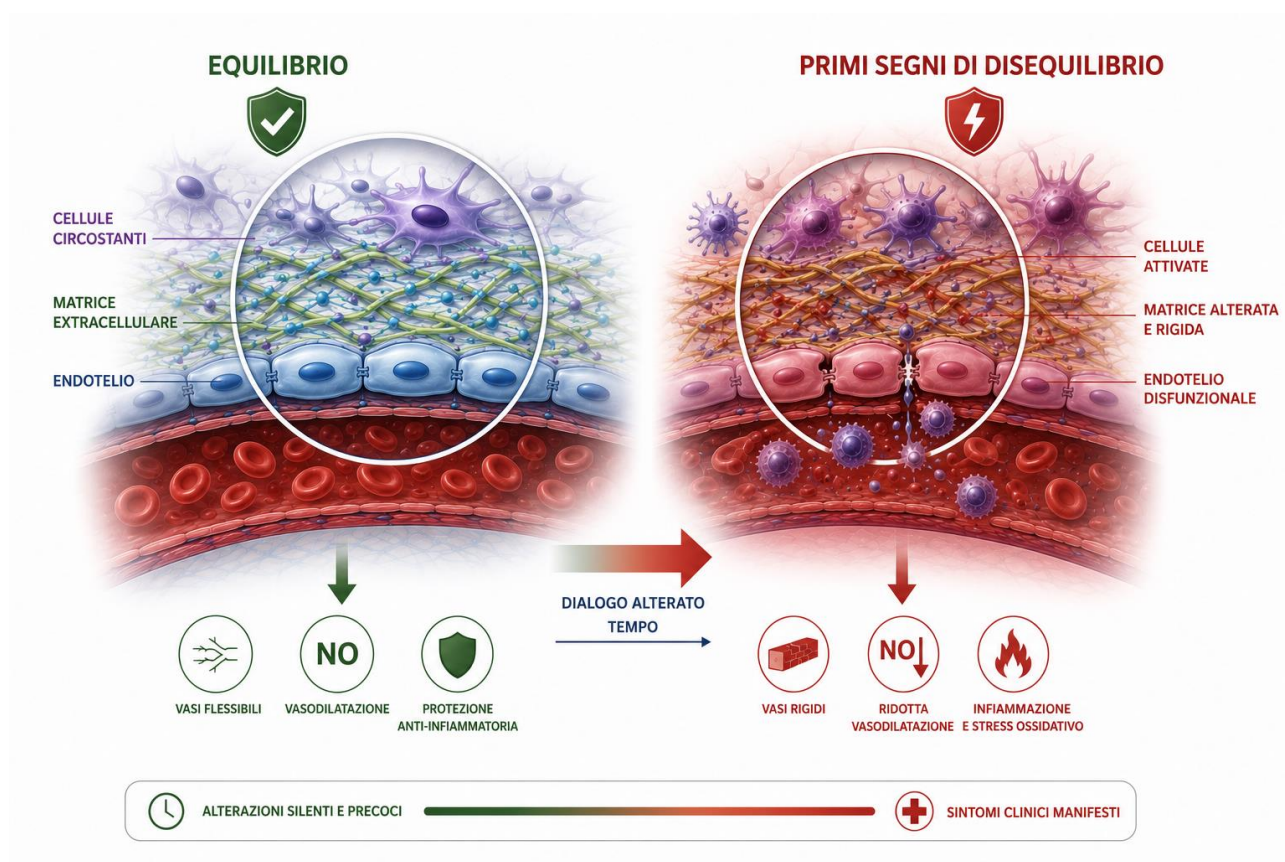
Il sangue esercita forze sulla parete. La parete percepisce le forze e si adatta. La matrice extracellulare registra e stabilizza quell'adattamento.

Se lo stimolo è temporaneo, il rimodellamento può essere fisiologico. Se invece lo stimolo diventa cronico, la matrice può rendere permanente una condizione inizialmente funzionale e reversibile.

In sintesi la matrice extracellulare è una struttura dinamica, continuamente rimodellata. Tuttavia quando il danno persiste per anni, alcune modificazioni, come i legami crociati indotti dagli AGE sul collagene o la perdita di elastina, possono diventare solo parzialmente reversibili. Questo spiega perché la prevenzione e l'intervento precoce siano molto più efficaci del tentativo di correggere un danno ormai consolidato.

La pressione elevata diventa così incorporata nella struttura stessa del sistema cardiovascolare.

La malattia non nasce in un singolo organo ma nel progressivo deterioramento del dialogo tra matrice extracellulare, endotelio e cellule circostanti. È in questa interfaccia biologica che il disequilibrio inizia a manifestarsi spesso molto prima della comparsa dei sintomi clinici.



Box – Fermati un attimo

La parete di un'arteria non è un tubo inerte. Ogni battito la deforma, ogni onda pressoria la attraversa, ogni variazione di flusso viene percepita dalle cellule e trasmessa alla matrice extracellulare.

Se la matrice è elastica, l'arteria assorbe l'energia e protegge gli organi.

Se la matrice è rigida, l'energia viene trasmessa al cuore, al cervello e al rene.

L'ipertensione non modifica soltanto i valori sullo sfigmomanometro, modifica progressivamente il materiale biologico dal quale dipendono quei valori.

Messaggi chiave

- La matrice extracellulare non è un semplice sostegno ma una rete dinamica di comunicazione biochimica e biomeccanica (e biofisica).
 - Elastina e collagene determinano gran parte delle proprietà meccaniche della parete arteriosa.
 - La perdita di elastina, l'aumento del collagene, la glicazione, la calcificazione e la fibrosi aumentano la rigidità vascolare.
 - La rigidità arteriosa può essere contemporaneamente conseguenza e causa dell'ipertensione.
 - La matrice modifica il modo in cui endotelio e cellule muscolari lisce percepiscono pressione e shear stress.
 - RAAS, infiammazione, stress ossidativo e metabolismo partecipano direttamente al rimodellamento della MEC.
 - Nel cuore, l'eccesso di matrice favorisce fibrosi, rigidità diastolica e alterazioni elettriche.
 - Nel rene la fibrosi sostituisce progressivamente il tessuto funzionale e compromette il controllo della pressione arteriosa.
 - La MEC rappresenta una memoria strutturale delle sollecitazioni metaboliche, emodinamiche e infiammatorie accumulate nel tempo.
 - Comprendere l'ipertensione significa comprendere non soltanto il sangue e le cellule, ma anche la matrice biologica che li collega.
-

LA MEDICINA INTEGRATA

Valutazione del soggetto iperteso

Monitoraggio, cause e rischio cardiovascolare

Domanda

È sufficiente misurare la pressione arteriosa per comprendere l'ipertensione di un soggetto?

1. Perché il monitoraggio è fondamentale

- La singola misurazione ha valore limitato.
 - La pressione è una variabile dinamica.
 - Obiettivo: confermare la diagnosi, individuare la causa e stimare il rischio.
-

2. La corretta misurazione della pressione arteriosa

- preparazione del soggetto
 - posizione corretta
 - scelta del bracciale
 - numero di misurazioni
 - differenza fra misurazione occasionale e ripetuta
-

Preparazione del soggetto

Prima della misurazione il soggetto dovrebbe osservare alcune semplici regole per evitare alterazioni transitorie dei valori pressori. È consigliabile:

- evitare attività fisica intensa nei **30 minuti precedenti**;
- non fumare nelle **30 minuti precedenti**;
- evitare caffè, tè, bevande energetiche e altri prodotti contenenti caffeina nei **30 minuti precedenti**;
- svuotare la vescica, poiché una distensione vescicale può aumentare la pressione arteriosa;
- rimanere seduto e a riposo per almeno **5 minuti** in un ambiente tranquillo e con temperatura confortevole.

Durante la misurazione la persona non dovrebbe parlare, muoversi o utilizzare lo smartphone, poiché anche una conversazione può determinare un aumento dei valori pressori.

Posizione corretta

La postura influenza significativamente la pressione arteriosa.

Per ottenere una misurazione affidabile il soggetto deve:

- sedere con la schiena ben appoggiata allo schienale;
- mantenere entrambi i piedi appoggiati al pavimento, senza accavallare le gambe;
- appoggiare il braccio su un piano stabile;
- mantenere il bracciale all'altezza del cuore;
- rilassare completamente la muscolatura del braccio.

Nei soggetti anziani, diabetici o con sospetta ipotensione ortostatica è opportuno misurare la pressione anche in ortostatismo dopo 1 e 3 minuti dalla stazione eretta.

Scelta del bracciale

La scelta del bracciale rappresenta uno degli errori più frequenti nella pratica clinica.

La camera pneumatica dovrebbe avere:

- una larghezza pari a circa **il 40% della circonferenza del braccio**;
- una lunghezza pari all'**80% della circonferenza**.

Un bracciale troppo piccolo tende a **sovrastimare** la pressione arteriosa, mentre un bracciale troppo grande può **sottostimarla**.

Nei soggetti obesi è pertanto necessario utilizzare bracciali di dimensioni adeguate.

Numero di misurazioni

Una singola misurazione non è sufficiente. È consigliabile:

- eseguire almeno **due misurazioni**, distanziate di **1-2 minuti**;
- se la differenza tra le due supera **10 mmHg**, effettuare una terza rilevazione;
- considerare la media delle ultime due misurazioni.

Alla prima visita la pressione dovrebbe essere misurata **a entrambe le braccia**. Se esiste una differenza persistente, le successive misurazioni dovrebbero essere effettuate sul braccio con i valori più elevati.

3. Automisurazione domiciliare (HBPM)

L'automisurazione domiciliare rappresenta un valido complemento alla valutazione clinica non diagnostico.

Per ottenere risultati affidabili è consigliabile:

- effettuare due misurazioni al mattino, prima della colazione e dell'assunzione della terapia;
-

- effettuare due misurazioni alla sera, prima di coricarsi;
 - proseguire il monitoraggio per almeno **7 giorni consecutivi**;
 - utilizzare, ai fini diagnostici, la media delle misurazioni degli ultimi **6 giorni**, escludendo quelle del primo giorno.
-

Errori più comuni

Tra gli errori che più frequentemente alterano la misurazione ricordiamo:

- mancato periodo di riposo;
 - gambe accavallate;
 - schiena non appoggiata;
 - braccio non sostenuto;
 - bracciale di dimensioni inappropriate;
 - bracciale posizionato sopra gli indumenti;
 - parlare durante la misurazione;
 - eseguire una sola rilevazione;
 - utilizzare dispositivi non validati.
-

Tabella finale "Errore → Effetto sulla pressione"

Errore	Possibile effetto
Bracciale troppo piccolo	↑ 5-20 mmHg
Bracciale sopra gli indumenti	↑ 5-50 mmHg
Gambe accavallate	↑ 2-8 mmHg
Braccio sotto il livello del cuore	↑ 5-10 mmHg
Braccio sopra il livello del cuore	↓ 5-10 mmHg
Parlare durante la misurazione	↑ 5-15 mmHg
Vescica piena	↑ fino a 10-15 mmHg
Nessun riposo prima della misura	↑ 10-20 mmHg

4. Monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM)

Consente di verificare la concordanza con il ciclo circadiano.

5. Ricerca delle cause dell'ipertensione

Valutare:

- familiarità
- alimentazione
- sale
- obesità
- sedentarietà
- stress
- qualità del sonno
- apnea ostruttiva
- farmaci
- alcool
- fumo
- funzione renale
- endocrinopatie
- infiammazione
- microbiota
- insulino-resistenza

In pratica: **non limitarsi a dire "ha la pressione alta", ma chiedersi perché.**

6. Gli esami di laboratorio

In base alle specifiche indicazioni mediche:

Emocromo, Creatinina, eGFR, Azotemia, Sodio, Potassio, Magnesio, Calcio, PTH, Omocisteina, Glicemia, HbA1c, Profilo lipidico, Acido urico, PCR, vitamine D, B6, B9, B12, Esame urine, Albuminuria, Microalbuminuria, Rapporto albumina/creatinina ecc.

7. Gli esami strumentali

In base alle specifiche indicazioni mediche:

ECG, ecocardiogramma, Eco-Doppler TSA (tronchi sovra-aortici), ecografia renale, ecografia epatica, indice caviglia-braccio (ABI), Fundus oculi.

8. La ricerca del danno d'organo

Cuore, Arterie, Rene, Cervello, Fegato, Tiroide, Occhio ecc.

9. La stratificazione del rischio cardiovascolare

Oggi non si cura un numero, si cura una persona.

La pressione arteriosa rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare, ma è il soggetto, nel suo insieme, a dover essere valutato e trattato.

Non tutti i soggetti ipertesi presentano lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari. Due persone con identici valori pressori possono avere una probabilità molto diversa di andare incontro a infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco o insufficienza renale.

La decisione terapeutica non si basa esclusivamente sui valori della pressione arteriosa ma sulla stratificazione del rischio cardiovascolare globale, cioè sulla valutazione complessiva della persona.

La stima del rischio prende in considerazione numerosi fattori, tra cui:

- età e sesso;
- valori della pressione arteriosa;
- abitudine al fumo;
- diabete mellito;
- dislipidemia;
- obesità e sindrome metabolica;
- funzione renale;
- danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, albuminuria, retinopatia, aterosclerosi);
- presenza di malattie cardiovascolari o cerebrovascolari.

L'integrazione di questi elementi consente di classificare il paziente in categorie di rischio crescente (basso, moderato, elevato o molto elevato), guidando così l'intensità del trattamento e gli obiettivi terapeutici.

Il medico non cura soltanto un valore pressorio: tratta il rischio cardiovascolare complessivo del paziente. Questa impostazione permette di personalizzare la terapia e di concentrare gli interventi più intensivi nei soggetti con maggiore probabilità di sviluppare complicanze cardiovascolari.

Esempio: valori di pressione 150/90 in un venticinquenne sano ≠ 150/90 in un settantacinquenne diabetico con insufficienza renale.

10. L'approccio integrato

La valutazione del soggetto iperteso non termina con la diagnosi di ipertensione arteriosa. L'obiettivo è comprendere quali sistemi fisiologici abbiano perso la loro capacità di mantenere l'omeostasi e quali fattori abbiano modificato il terreno biologico della persona. Solo integrando anamnesi, monitoraggio pressorio, esami laboratoristici, valutazione del danno d'organo e analisi dei fattori metabolici e comportamentali è possibile costruire un programma terapeutico realmente personalizzato.

Box - Fermati un attimo

Misurare la pressione significa quantificare un fenomeno. Comprendere l'ipertensione significa individuarne le cause, valutarne le conseguenze e interpretarla nel contesto biologico dell'intero organismo.

Messaggi chiave

- La pressione arteriosa deve essere valutata nel tempo e non con una singola misurazione.
 - L'ABPM rappresenta il metodo più completo per analizzare il comportamento pressorio nelle 24 ore.
 - Ogni persona deve essere studiata per identificare eventuali cause correggibili e il danno d'organo già presente.
 - La stratificazione del rischio cardiovascolare guida l'intensità del trattamento.
 - L'approccio terapeutico deve integrare terapia farmacologica, modifica del terreno biologico e controllo dei fattori di rischio.
-

Approfondimento - Valori fisiologici e diagnostici della pressione arteriosa

Risulta importante distinguere tra valori fisiologici e valori diagnostici della pressione arteriosa. I primi descrivono l'intervallo entro il quale il sistema cardiovascolare funziona in condizioni di normale omeostasi; i secondi rappresentano soglie cliniche definite dalle linee guida sulla base del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e della dimostrata efficacia del trattamento.

Valori fisiologici

Nell'adulto sano, a riposo, la pressione arteriosa si colloca generalmente nei seguenti intervalli:

Parametro	Valori fisiologici
-----------	--------------------

Pressione sistolica	100-120 mmHg
---------------------	--------------

Pressione diastolica	60-80 mmHg
----------------------	------------

All'interno di questo intervallo, i valori possono oscillare fisiologicamente nel corso della giornata in relazione all'attività fisica, allo stress, alle emozioni, alla postura, ai pasti e al ritmo sonno-veglia.

Incrementi **transitori** della pressione arteriosa in queste condizioni rappresentano un normale meccanismo di adattamento e non devono essere interpretati come espressione di malattia.

Valori diagnostici

Le principali linee guida internazionali considerano l'ipertensione arteriosa una condizione caratterizzata da valori pressori persistentemente elevati, secondo le seguenti soglie:

Categoria	Pressione sistolica (mmHg)	Pressione diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	100-109
Ipertensione di grado 3	≥180	≥110

Queste soglie non indicano un improvviso passaggio dalla salute alla malattia, ma identificano livelli pressori associati a un progressivo aumento del rischio cardiovascolare.

L'invecchiamento è una causa fisiologica di aumento della pressione?

Con l'età è frequente osservare un incremento della pressione sistolica, dovuto soprattutto alla progressiva perdita di elasticità delle grandi arterie e all'aumento della rigidità vascolare. Sebbene questo fenomeno sia comune, non dovrebbe essere considerato fisiologico in senso stretto, ma piuttosto una conseguenza dell'invecchiamento cardiovascolare.

In altre parole, è **frequente, ma non per questo ideale**. Numerosi studi hanno dimostrato che anche nell'anziano il mantenimento di valori pressori adeguati si associa a una riduzione del rischio di ictus, infarto miocardico, scompenso cardiaco e insufficienza renale.

È quindi opportuno distinguere tra ciò che è **comune** nella popolazione e ciò che è realmente **fisiologico** per il sistema cardiovascolare.

La terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa

L'intervento salvavita

Domanda

Perché esistono tanti farmaci antipertensivi e come scegliere quello più adatto al singolo soggetto?

Take Home Message

I farmaci antipertensivi hanno trasformato la storia naturale dell'ipertensione arteriosa, riducendo in modo significativo il rischio di ictus, infarto miocardico, scompenso cardiaco e insufficienza renale. Tuttavia il controllo ottimale della malattia non può limitarsi alla sola riduzione dei valori pressori. La migliore strategia terapeutica nasce dall'integrazione tra terapia farmacologica, indispensabile per controllare il rischio cardiovascolare, e interventi mirati sul terreno biologico e sugli stili di vita, che contribuiscono a modificare i meccanismi fisiopatologici responsabili dello sviluppo e della progressione dell'ipertensione.

L'obiettivo

La terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa ha un obiettivo apparentemente semplice: ridurre i valori pressori. In realtà il suo scopo è molto più ambizioso. L'obiettivo finale non consiste soltanto nell'abbassare la pressione arteriosa ma nel ridurre il rischio cardiovascolare globale, prevenire il danno d'organo e migliorare la sopravvivenza.

L'ipertensione è una malattia multifattoriale. Di conseguenza nessun farmaco è in grado di correggere tutte le alterazioni fisiopatologiche che la caratterizzano. Ogni classe farmacologica agisce su uno o più meccanismi di regolazione della pressione arteriosa e presenta indicazioni, vantaggi e limiti specifici.

La scelta della terapia deve quindi essere personalizzata, tenendo conto dell'età del soggetto, delle comorbidità, del profilo metabolico, della funzionalità renale, del rischio cardiovascolare e della tollerabilità dei farmaci.

Diuretici

Meccanismo d'azione

Aumentano l'eliminazione renale di sodio e acqua, riducendo inizialmente il volume plasmatico. Nel trattamento cronico determinano anche una diminuzione delle resistenze periferiche.

Principali vantaggi

- Ampia evidenza scientifica.
- Efficaci soprattutto nell'anziano e nell'ipertensione sistolica isolata.
- Potenziano l'effetto degli altri antipertensivi.
- Costo contenuto.

Principali limiti

- Ipokaliemia (soprattutto tiazidici e dell'ansa).
 - Iponatriemia.
-

- Iperuricemia.
 - Possibile peggioramento del profilo glicemico e lipidico.
 - Disidratazione nei soggetti fragili.
-

ACE-inibitori

Meccanismo d'azione

Bloccano la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, riducendo vasocostrizione, secrezione di aldosterone e rimodellamento cardiovascolare. Determinano inoltre un aumento della bradichinina, con miglioramento della funzione endoteliale.

Principali vantaggi

- Protezione cardiovascolare e renale.
- Indicati nello scompenso cardiaco.
- Benefici nei soggetti diabetici con nefropatia.
- Riducono il rimodellamento cardiaco.

Principali limiti

- Tosse secca.
 - Iperkaliemia.
 - Peggioramento della funzione renale in presenza di stenosi bilaterale delle arterie renali.
 - Controindicati in gravidanza.
 - Raro rischio di angioedema.
-

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)

Meccanismo d'azione

Bloccano selettivamente il recettore AT1 dell'angiotensina II, impedendone gli effetti vasocostrittori e pro-fibrotici.

Principali vantaggi

- Efficacia sovrapponibile agli ACE-inibitori.
- Minore incidenza di tosse.
- Ottima tollerabilità.
- Protezione cardio-renale.

Principali limiti

- Iperkaliemia.
 - Controindicati in gravidanza.
 - Possibile peggioramento della funzione renale nei soggetti con stenosi significativa delle arterie renali.
-

Calcio-antagonisti

Meccanismo d'azione

Inibiscono i canali del calcio di tipo L, determinando rilassamento della muscolatura liscia arteriosa. I non diidropiridinici riducono anche frequenza cardiaca e contrattilità.

Principali vantaggi

- Elevata efficacia nell'anziano.
- Particolarmente utili nell'ipertensione sistolica.
- Non alterano il metabolismo glucidico.
- Buona protezione cerebrovascolare.

Principali limiti

- Edemi declivi.
 - Cefalea.
 - Vampate.
 - Stipsi (soprattutto verapamil).
 - Bradicardia con i non diidropiridinici.
-

Beta-bloccanti

Meccanismo d'azione

Bloccano i recettori β -adrenergici, riducendo frequenza cardiaca, contrattilità miocardica e secrezione di renina.

Principali vantaggi

- Fondamentali dopo infarto miocardico.
- Indicati nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.
- Utili nelle tachiaritmie e nell'angina.
- Riducono l'attivazione simpatica.

Principali limiti

- Bradicardia.
 - Affaticamento.
 - Disfunzione erettile in alcuni soggetti.
 - Possibile broncospasmo con i farmaci non selettivi.
 - Minore efficacia come prima scelta nell'ipertensione non complicata.
-

Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi

Meccanismo d'azione

Bloccano l'azione dell'aldosterone, favorendo l'eliminazione di sodio e limitando la fibrosi cardiovascolare.

Principali vantaggi

- Molto efficaci nell'ipertensione resistente.
- Benefici nello scompenso cardiaco.
- Azione antifibrotica.

Principali limiti

- Iperkaliemia.
 - Peggioramento della funzione renale.
 - Ginecomastia e disturbi endocrini con spironolattone.
-

Alfa-bloccanti

Meccanismo d'azione

Bloccano i recettori α_1 della muscolatura liscia vascolare inducendo vasodilatazione.

Principali vantaggi

- Utili nei soggetti con ipertrofia prostatica benigna.

Principali limiti

- Ipotensione ortostatica.
 - Vertigini.
 - Non rappresentano una terapia di prima linea.
-

Farmaci ad azione centrale

Meccanismo d'azione

Riducono l'attività del sistema nervoso simpatico agendo sui centri cardiovascolari del tronco encefalico.

Principali vantaggi

- Utili in situazioni selezionate.
- Alcuni possono essere impiegati durante la gravidanza.

Principali limiti

- Sonnolenza.
 - Xerostomia.
 - Sedazione.
 - Possibile ipertensione rebound dopo sospensione improvvisa.
-

Vasodilatatori diretti

Meccanismo d'azione

Agiscono direttamente sulla muscolatura liscia delle arteriole, riducendo le resistenze periferiche.

Principali vantaggi

- Utili nell'ipertensione grave o resistente.

Principali limiti

- Tachicardia riflessa.
 - Ritenzione idrosalina.
 - Necessitano spesso dell'associazione con beta-bloccanti e diuretici.
-

La terapia di associazione

Nella maggior parte dei soggetti un singolo farmaco non è sufficiente a ottenere un adeguato controllo pressorio. L'associazione di due o più farmaci che agiscono con meccanismi differenti consente di ottenere una maggiore riduzione della pressione arteriosa utilizzando dosaggi inferiori e limitando gli effetti indesiderati.

Le combinazioni raccomandate comprendono generalmente un ACE-inibitore o un ARB associato a un calcio-antagonista oppure a un diuretico tiazidico. L'aggiunta di ulteriori farmaci viene riservata ai soggetti con ipertensione resistente o con particolari condizioni cliniche.

La terapia farmacologica e la medicina integrata

L'introduzione dei farmaci antipertensivi ha rappresentato una delle più importanti conquiste della medicina moderna. Grazie a essi è stato possibile ridurre in modo significativo l'incidenza di ictus, infarto

miocardico, scompenso cardiaco, insufficienza renale e mortalità cardiovascolare. In molti soggetti il trattamento farmacologico è indispensabile e, in alcune situazioni cliniche, può letteralmente salvare la vita.

Tuttavia il farmaco non elimina le cause che hanno determinato l'ipertensione. Nella maggior parte dei casi esso controlla la conseguenza finale di un insieme di alterazioni fisiopatologiche che comprendono disfunzione endoteliale, iperattivazione del sistema nervoso simpatico, eccessiva attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, obesità viscerale, insulino-resistenza, infiammazione cronica di basso grado, alterazioni del microbiota intestinale, sedentarietà, alimentazione non equilibrata e invecchiamento vascolare.

Il trattamento dell'ipertensione non dovrebbe limitarsi alla prescrizione di un farmaco: deve inserirsi in una strategia terapeutica più ampia, orientata a correggere il "terreno biologico" sul quale la malattia si sviluppa e progredisce.

La riduzione del peso corporeo/miglioramento della composizione corporea, un'alimentazione equilibrata, il contenimento dell'apporto di sodio, l'attività fisica regolare, la qualità del sonno, la gestione dello stress, l'astensione dal fumo e la correzione dei fattori di rischio metabolici non rappresentano semplici raccomandazioni igieniche, ma interventi terapeutici con solide basi fisiopatologiche e documentati benefici clinici.

In questa prospettiva, la terapia farmacologica e la medicina integrata non devono essere considerate approcci alternativi, bensì complementari.

Il farmaco controlla la pressione arteriosa e riduce il rischio di eventi cardiovascolari nel breve e medio termine; la correzione del terreno biologico agisce sui meccanismi che alimentano la malattia, contribuendo a rallentarne l'evoluzione e a migliorare la salute cardiovascolare nel lungo periodo.

La migliore cura nasce dall'integrazione di questi due approcci. Rinunciare ai farmaci quando sono indicati significa esporre il soggetto a un rischio evitabile; trascurare i determinanti biologici e gli stili di vita significa limitarsi a controllare il sintomo senza intervenire, per quanto possibile, sui processi che ne favoriscono la comparsa e la progressione.

Box – Fermati un attimo

La terapia farmacologica rappresenta uno degli strumenti più efficaci della medicina moderna e, quando indicata, è indispensabile per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e proteggere gli organi bersaglio. Tuttavia il farmaco controlla la manifestazione della malattia, mentre la correzione del terreno biologico attraverso un'alimentazione equilibrata, l'attività fisica, il controllo del peso e della composizione corporea, la qualità del sonno e la riduzione dei fattori di rischio metabolici contribuisce ad agire sui meccanismi che ne favoriscono lo sviluppo e la progressione. La gestione ottimale dell'ipertensione nasce dall'integrazione di questi due approcci.

Messaggi chiave

- La terapia antipertensiva mira a ridurre il rischio cardiovascolare, non soltanto i valori pressori.
- Ogni classe farmacologica agisce su specifici meccanismi fisiopatologici.

- La scelta del trattamento deve essere personalizzata.
 - Nella maggior parte dei pazienti è necessaria una terapia di associazione.
 - L'aderenza terapeutica rappresenta uno dei principali determinanti del successo del trattamento.
 - La terapia farmacologica e gli interventi sullo stile di vita sono complementari e costituiscono i due pilastri della gestione dell'ipertensione arteriosa.
-

I sette pilastri della fisiologica salute cardiovascolare

Ripristinare il terreno biologico

Domanda

È possibile migliorare la salute cardiovascolare non agendo su un singolo organo, ma sull'intero terreno biologico?

Take Home Message

Cuore, arterie, rene, cervello ed endotelio non funzionano in modo indipendente. Tutti dipendono da alcune condizioni fisiologiche fondamentali che l'organismo ha sviluppato nel corso dell'evoluzione. Alimentazione, movimento, sonno, equilibrio emotivo, composizione corporea, microbiota e nutraceutica non rappresentano semplici interventi terapeutici, ma strumenti per ricostruire il terreno biologico sul quale si basa la salute cardiovascolare.

Un cambio di prospettiva

- La medicina tradizionale tende a classificare le malattie.
- La fisiologia cerca invece di comprendere le condizioni che permettono all'organismo di funzionare correttamente.

Questa differenza è fondamentale.

L'obiettivo non dovrebbe essere soltanto correggere ciò che non funziona, dovrebbe essere anche ricreare l'ambiente biologico nel quale il sistema cardiovascolare è stato progettato per lavorare.

Da questa idea nasce il concetto dei sette pilastri della fisiologica salute cardiovascolare.

I) Alimentazione personalizzata

L'alimentazione non è semplicemente una fonte di energia. Ogni pasto rappresenta un insieme di segnali biologici che influenzano:

- metabolismo;
 - microbiota;
-

- endotelio;
- sistema immunitario;
- secrezione ormonale;
- funzione mitocondriale.

Non esiste un'unica alimentazione ideale per tutti. Esistono principi comuni e una necessaria personalizzazione in base a:

- età;
- composizione corporea;
- livello di attività fisica;
- patologie;
- genetica
- preferenze;
- contesto culturale.

L'obiettivo è fornire nutrienti adeguati riducendo il carico infiammatorio e metabolico.

II) Exercise Physiology

Il movimento non serve soltanto a consumare calorie, rappresenta uno dei più potenti regolatori della fisiologia umana.

L'attività fisica migliora contemporaneamente:

- funzione endoteliale;
- sensibilità insulinica;
- funzione mitocondriale;
- composizione corporea;
- tono vagale;
- infiammazione;
- matrice extracellulare;
- pressione arteriosa.

L'organismo umano è stato progettato per muoversi, camminare a lungo, brevi rapide corse e arrampicate moderate: la biomeccanica umana è stata progettata per questo..

La sedentarietà rappresenta una condizione biologicamente innaturale.

L'obiettivo non è semplicemente "fare sport", ma recuperare una fisiologica quantità e qualità di movimento.

III) Gestione dello stress

Lo stress acuto è una straordinaria risposta di adattamento.

Lo stress cronico mantiene invece attivi:

- sistema simpatico;
- asse ipotalamo-ipofisi-surrene;
- RAAS;
- infiammazione.

La gestione dello stress non significa eliminare le difficoltà della vita, significa aumentare la capacità dell'organismo di ritornare rapidamente all'equilibrio dopo ogni stimolo.

La resilienza rappresenta uno dei principali determinanti della salute cardiovascolare.

IV) Sonno e ritmo circadiano

Il sonno rappresenta una fase di intensa attività biologica.

Durante la notte si verificano:

- recupero cardiovascolare;
- riequilibrio autonomico;
- regolazione endocrina;
- consolidamento della memoria;
- riparazione, rigenerazione, moltiplicazione mitocondriale;
- riparazione cellulare.

Anche il ritmo circadiano sincronizza la secrezione di numerosi ormoni, la pressione arteriosa e il metabolismo.

Alterazioni croniche del sonno e del ritmo circadiano aumentano il rischio di ipertensione, obesità, diabete e malattie cardiovascolari.

V) Peso corporeo e composizione corporea

Il peso da solo descrive poco. Due persone con lo stesso peso possono avere una composizione corporea completamente diversa.

È molto più importante valutare:

- grasso viscerale;
- massa muscolare;
- distribuzione del tessuto adiposo.

L'obiettivo non è soltanto perdere peso, è migliorare la qualità metabolica della composizione corporea.

VI) Microbiota in equilibrio

L'intestino rappresenta uno dei principali punti di comunicazione tra organismo e ambiente.

Un microbiota diversificato favorisce:

- integrità della barriera intestinale;
- produzione di SCFA;
- regolazione immunitaria;
- migliore funzione metabolica;
- comunicazione fisiologica con cervello e sistema cardiovascolare.

Il microbiota non è un bersaglio isolato, rappresenta uno dei principali regolatori dell'omeostasi sistemica.

VII) Nutraceutica mirata

La nutraceutica non dovrebbe essere sempre interpretata come un'alternativa ai farmaci. Essa può rappresentare uno strumento complementare quando supportato da un razionale biologico e da evidenze adeguate.

L'obiettivo non è assumere il maggior numero possibile di integratori ma selezionare quelli realmente utili per il profilo fisiopatologico della persona.

In questo contesto la nutraceutica può contribuire a sostenere:

- funzione endoteliale;
 - metabolismo;
 - equilibrio ossidativo;
 - microbiota;
 - funzione mitocondriale;
 - matrice extracellulare
 - fisiologia cardiovascolare.
-

I pilastri dialogano tra loro

Questi sette pilastri non agiscono separatamente.

Una migliore alimentazione facilita il controllo del peso e della composizione corporea.

L'attività fisica migliora il sonno.

Un sonno adeguato riduce l'attività simpatica.

Un microbiota sano modula l'infiammazione.

Una nutraceutica mirata può sostenere alcuni di questi processi.

Ogni pilastro rafforza gli altri ed è proprio questa interazione che costruisce il terreno biologico favorevole alla salute cardiovascolare.

Dalla malattia alla fisiologia

Per molti anni la medicina si è concentrata soprattutto sulla correzione della malattia.

Una medicina realmente integrata dovrebbe aggiungere una seconda domanda:

Quali condizioni fisiologiche possiamo ricostruire?

Questa domanda non sostituisce la terapia farmacologica quando necessaria, la completa.

Ed è proprio questa integrazione che permette di ottenere risultati più solidi e duraturi.

Box – Fermati un attimo

Non esiste un singolo alimento, un singolo esercizio o un singolo integratore capace di garantire la salute cardiovascolare. È l'insieme dei sette pilastri, mantenuto nel tempo, a creare il terreno biologico nel quale cuore, arterie, rene ed endotelio possono esprimere al meglio la loro fisiologia.

Messaggi chiave

- La salute cardiovascolare dipende da un terreno biologico favorevole.
 - I sette pilastri agiscono contemporaneamente su metabolismo, sistema nervoso autonomo, RAAS, endotelio e infiammazione.
 - L'approccio deve essere personalizzato e sostenibile nel tempo.
 - La nutraceutica rappresenta uno strumento complementare, non sostitutivo, della terapia farmacologica quando indicata.
 - La vera prevenzione consiste nel ricostruire le condizioni fisiologiche nelle quali l'organismo è stato progettato per funzionare.
-

Conclusione

Siamo arrivati al termine di questo percorso.

A questo punto dovrebbe essere chiaro che il libro non parla soltanto di ipertensione arteriosa. Parla soprattutto di un organismo complesso, capace di adattarsi continuamente ai cambiamenti dell'ambiente, dello stile di vita, dell'età e delle malattie.

La pressione arteriosa ha fatto da filo conduttore; il vero tema è sempre stato l'equilibrio biologico e la sua continua capacità di adattamento.

Cuore, arterie, rene, cervello, sistema nervoso autonomo, sistema renina-angiotensina-aldosterone, metabolismo, sistema immunitario, endotelio, matrice extracellulare e microbiota non lavorano come compartimenti separati: formano una rete integrata. Quando uno di questi sistemi cambia, gli altri devono adattarsi.

La pressione arteriosa è una delle espressioni più evidenti di questo dialogo continuo.

Per molti anni l'ipertensione è stata considerata quasi esclusivamente come un numero da correggere. Questa impostazione ha prodotto progressi enormi.

I farmaci antipertensivi hanno salvato e continuano a salvare milioni di vite, riducendo il rischio di infarto, ictus, insufficienza cardiaca e malattia renale; dimenticarlo sarebbe un grave errore.

La medicina moderna aggiunge però un'altra lezione: dietro ogni valore pressorio c'è una persona e dietro ogni persona c'è una fisiologia individuale.

Gli stessi valori pressori possono derivare da meccanismi molto diversi. In un soggetto può prevalere la rigidità arteriosa, in un altro l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico, in un altro ancora l'insulino-resistenza, l'obesità viscerale, l'eccesso di aldosterone, una malattia renale o una causa endocrina.

La pressione può essere uguale, la storia biologica no.

È questa storia biologica che l'arte medica dovrebbe imparare ad ascoltare. Il cambiamento più utile nella pratica clinica consiste forse nel modificare la domanda, senza chiedersi soltanto:

"Come posso abbassare questa pressione?"

La seconda domanda è:

"Perché questo organismo ha aumentato la pressione?"

Le due domande non si escludono: si completano. La prima protegge il soggetto oggi; la seconda può aiutarlo a stare meglio anche domani.

La terapia farmacologica controlla uno dei principali indicatori della malattia, la pressione arteriosa, ma raramente elimina tutti i meccanismi biologici che hanno contribuito al suo sviluppo. Per favorire un miglior recupero fisiologico è spesso necessario affiancarle interventi su stile di vita, alimentazione, esercizio fisico, sonno, metabolismo, microbiota, stress e altri sistemi coinvolti.

L'adattamento è un tema ricorrente in tutto il libro. L'organismo non agisce casualmente: ogni risposta fisiologica nasce con una funzione.

L'attivazione del sistema simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone, della vasocostrizione o della ritenzione di sodio è, almeno all'inizio, un tentativo di mantenere l'omeostasi. Il problema nasce quando una risposta progettata per essere temporanea diventa cronica; allora la fisiologia lascia gradualmente spazio alla fisiopatologia.

Questa chiave di lettura modifica il modo di interpretare la malattia.

Non significa giustificarla né rinunciare a trattarla: significa comprenderne le radici.

Solo comprendendo quelle radici possiamo costruire una terapia realmente personalizzata.

La medicina del futuro sarà sempre più una medicina di precisione. La precisione non dipenderà soltanto dalla genetica, dall'intelligenza artificiale o dalle nuove tecnologie; dipenderà anche dalla capacità di osservare la persona nella sua interezza e di integrare dati clinici, fisiologia, ambiente, alimentazione, attività fisica, sonno, salute mentale e relazioni.

La tecnologia potrà aiutarci ma non sostituirà il ragionamento clinico.

Se dovessi scegliere un messaggio da lasciare al termine di queste pagine, sarebbe questo:

La salute cardiovascolare non si costruisce con un singolo farmaco, un singolo alimento, un singolo integratore o un singolo esercizio, si costruisce ogni giorno attraverso l'equilibrio di moltissimi sistemi biologici:

- è un processo dinamico;
- mai definitivo;
- mai perfetto;
- ma continuamente modificabile.

È forse il messaggio più incoraggiante della fisiologia. L'organismo possiede una notevole capacità di adattamento: molte alterazioni possono essere rallentate, alcune corrette e altre prevenute.

Anche quando la malattia è già presente, esiste quasi sempre un margine per migliorare la funzione biologica e la qualità della vita.

La prevenzione non dovrebbe quindi essere un capitolo separato della medicina: dovrebbe esserne il fondamento.

Infine desidero rivolgere un pensiero a chi ha letto queste pagine:

La medicina è una disciplina scientifica ma è anche un continuo esercizio di umiltà. Ogni persona ci ricorda che la fisiologia è più complessa di qualsiasi schema e che nessuna linea guida può sostituire l'osservazione attenta, il ragionamento critico e l'ascolto.

Studiare significa accumulare conoscenze. Comprendere significa collegarle. Curare significa applicarle alla persona che abbiamo davanti. È in questo passaggio che la scienza diventa medicina. Ed è in questo stesso passaggio che la medicina diventa, prima di tutto, un servizio alla persona.

Vorrei chiudere il libro con la stessa idea dalla quale siamo partiti.

La pressione arteriosa non è soltanto un valore espresso in millimetri di mercurio: è una delle voci attraverso cui l'organismo comunica il proprio stato di equilibrio. Imparare ad ascoltare quella voce significa andare oltre il numero.

Significa andare oltre la malattia. Significa, in definitiva, andare **oltre la pressione**.

Comprendere la fisiologia significa comprendere la vita; è questo uno dei compiti più affascinanti che la medicina possa offrirci.

Bibliografia essenziale

1. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
2. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
3. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2022.
4. Brenner BM, Rector FC. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018;71(6).
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3 Suppl).
8. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695.
11. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:56.
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-376.
13. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9265-9269.
14. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43(2):109-142.

15. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-837.
16. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295.
17. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636.
18. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007;454(3):345-359.
19. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:121-167.
20. Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*. 2016;280(1):97-113.
21. Guyton AC. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252(5014):1813-1816.
22. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
23. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008;264(3):224-236.
24. Esler M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol*. 2011;96(7):611-622.
25. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-990.
26. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795.
27. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.
28. Ridker PM. Inflammation, C-reactive protein, and cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2014;114(4):594-595.
29. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-325.
30. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-1196.
31. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-359.
32. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):802-812.
33. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(11):703-722.



34. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
35. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997.
36. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-153.
38. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2). *Lancet*. 2015;386(10008):2059-2068.
39. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
40. World Health Organization. *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. Geneva: World Health Organization; 2021.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo a salute, malattia e cura.»

www.giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – Luglio 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

La presente guida potrà essere aggiornata in funzione dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche. Il numero di versione e la data riportati identificano l'edizione del documento.