

Annual Number of Deaths by Cause

(World) (2016)

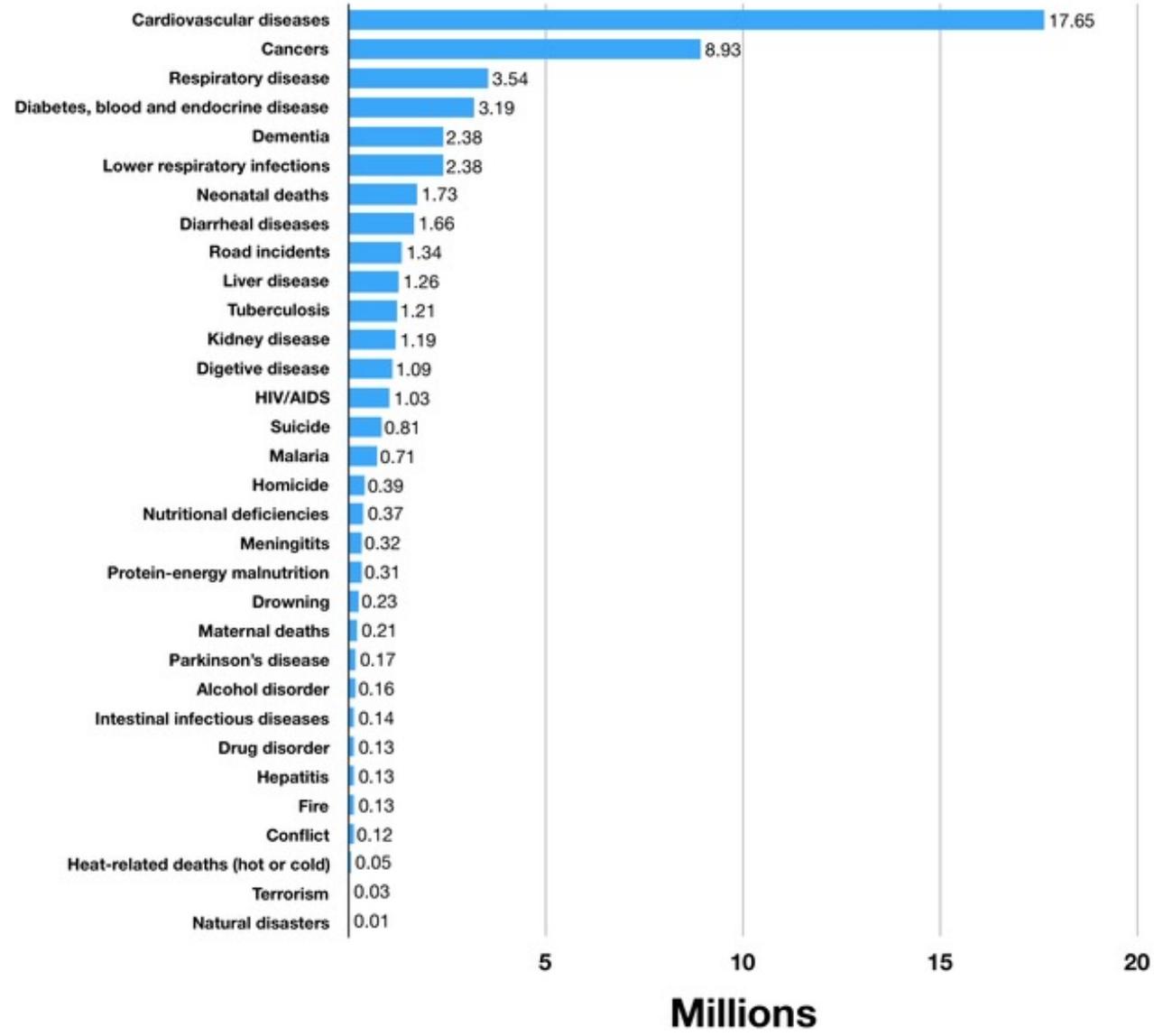
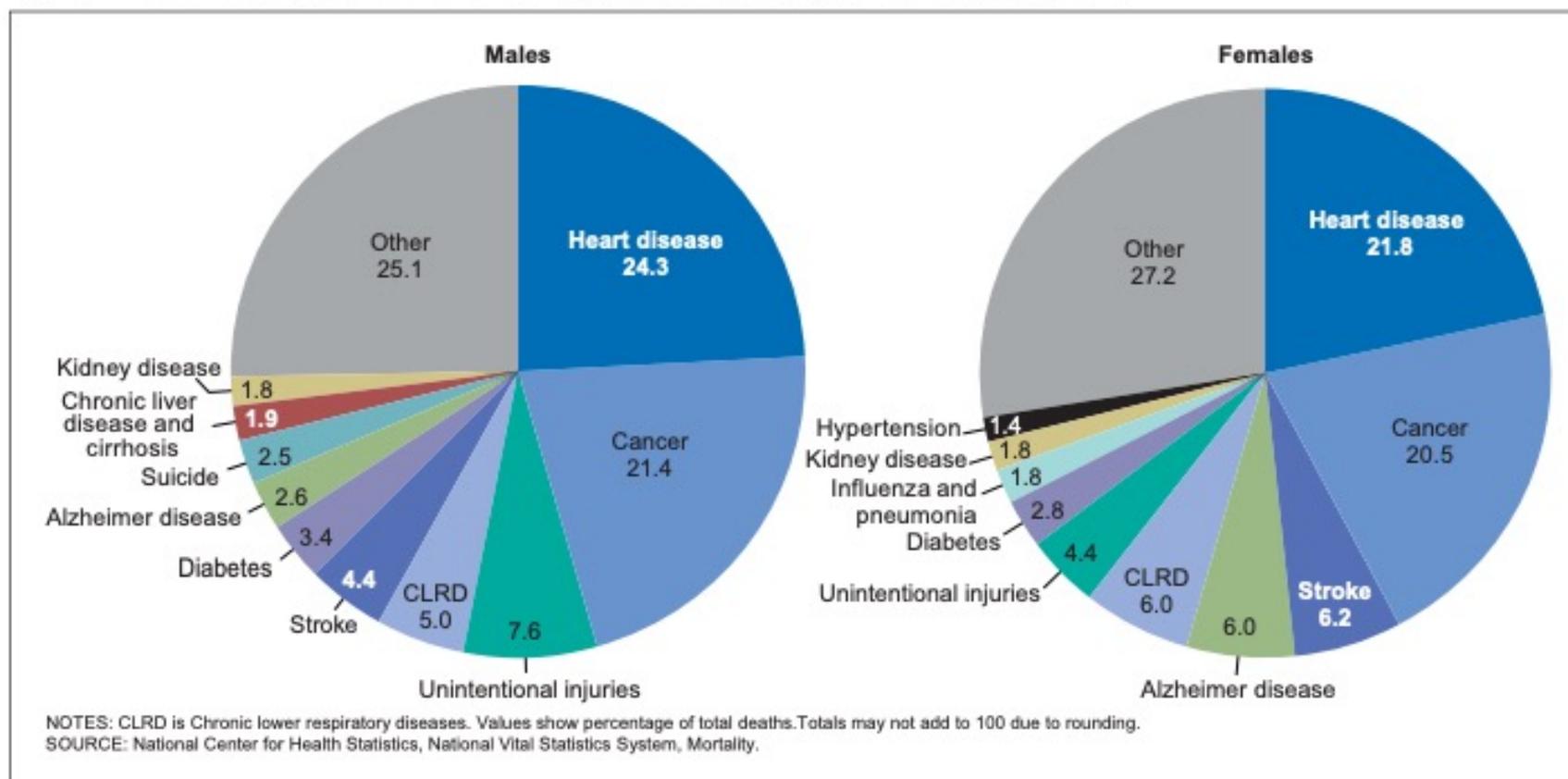


Figure 1. Percent distribution of the 10 leading causes of death, by sex: United States, 2019



2022 Leading Causes of Death

In USA

1



Heart Disease

2



All Cancers

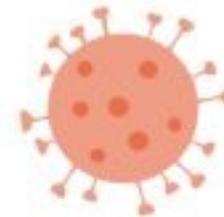
Cancer

3



Unintentional Injury

4



COVID-19



* Provisional National Vital Statistics System death certificate data on underlying causes of death among U.S. residents during January–December 2022.

bit.ly/mm7218a3

MAY 5, 2023

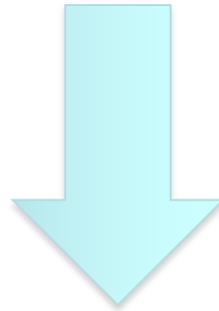
MMWR

- Le **patologie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità nel mondo**: solo negli Stati Uniti sono responsabili di più di 1 milione di decessi ogni anno.
- Hanno una **eziologia multifattoriale**.

- Abbiamo considerato per decenni il ruolo dei **fattori di rischio “classici”** – elevato colesterolo LDL, ipertensione, elevata glicemia e fumo – nella patogenesi delle patologie cardiovascolari.
- La ricerca più recente ha delineato il **contributo di altri fattori nel determinare il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 e patologie cardiovascolari**.

IERI...

FATTORI DI RISCHIO
CARDIOVASCOLARE



OGGI...

FATTORI DI RISCHIO
CARDIOMETABOLICO

Cos'è il rischio cardiometabolico?

Il rischio cardiometabolico globale rappresenta il **rischio complessivo di sviluppare diabete di tipo 2 e/o malattie cardiovascolari (MCV)** in relazione alla presenza di un insieme di fattori di rischio classici ed emergenti.

Il rischio cardiometabolico si determina sulla base di **fattori di rischio tradizionali** quali:

- 1.le alterazioni del quadro lipidico (LDL e HDL)
- 2.ipertensione
- 3.diabete
- 4.età
- 5.sesso maschile (o menopausa)
- 6.fumo
- 7.fattori di rischio meno noti (inclusi i fattori genetici)

Ma anche sulla base della presenza della **SINDROME METABOLICA**

La **sindrome metabolica** è una **combinazione di alterazioni metaboliche**, tra loro correlate, che determina un incremento del rischio di sviluppare **malattie cardiovascolari e diabete**

La diffusione della sindrome metabolica è molto alta nelle società industrializzate come la nostra: si stima che **in Italia gli adulti affetti siano più di 10 milioni**

L'insulino-resistenza come elemento cardine tra obesità viscerale e sindrome metabolica

DEFINIZIONE DI INSULINO-RESISTENZA

ogni condizione in cui concentrazioni normali di insulina producono una risposta biologica inferiore alla normalità

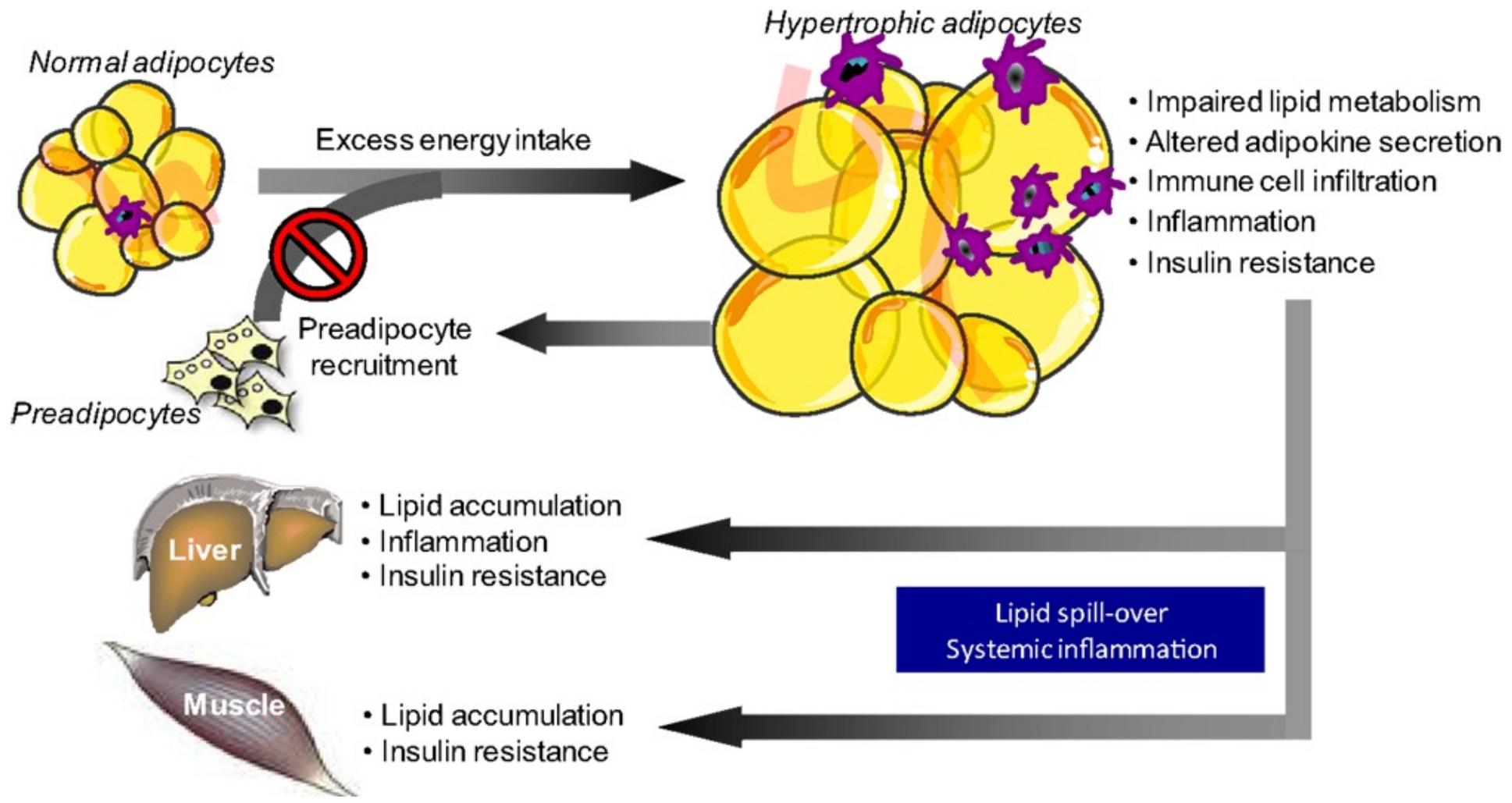
L'obesità addominale è dovuta ad un accumulo di grasso intorno e all'interno degli organi addominali (adiposità intra-addominale o grasso viscerale), come ad es. il fegato. Questa condizione favorisce l'insorgenza e la progressione di dismetabolismo glucidico fino ad arrivare al diabete e di patologie cardiovascolari.

OBESITA' GINOIDE
O SOTTOCUTANEA



OBESITA' ANDROIDE
O VISCERALE





.....L'Adipocita

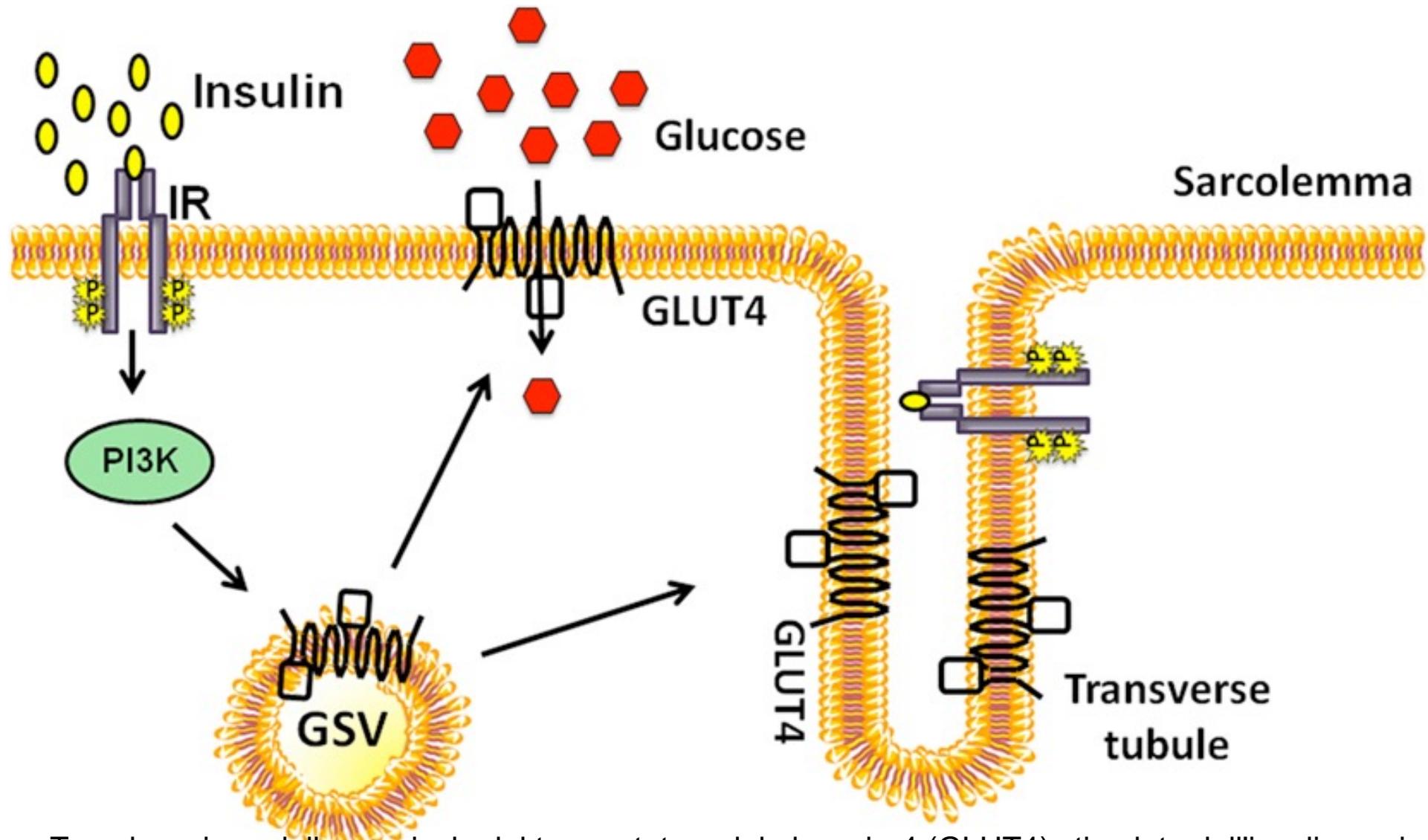
Il tessuto adiposo si comporta come un organo endocrino in quanto produce molte sostanze biologicamente attive, indicate complessivamente come **adipochine**. Queste, oltre alle citochine classiche (interleuchina 1 (IL-1), interleuchina 6 (IL-6), *Tumor necrosis factor α*), includono nuove molecole altamente attive come la leptina e l'adiponectina. In particolare, l'adiponectina, per le sue proprietà anti-infiammatorie e anti-aterogene, sembra avere importanti effetti protettivi a livello cardiovascolare.

Tra le adipochine, la **RESISTINA** e il **TNF- α** agiscono interferendo con la via di trasduzione del segnale che parte dal recettore per l'insulina, dando

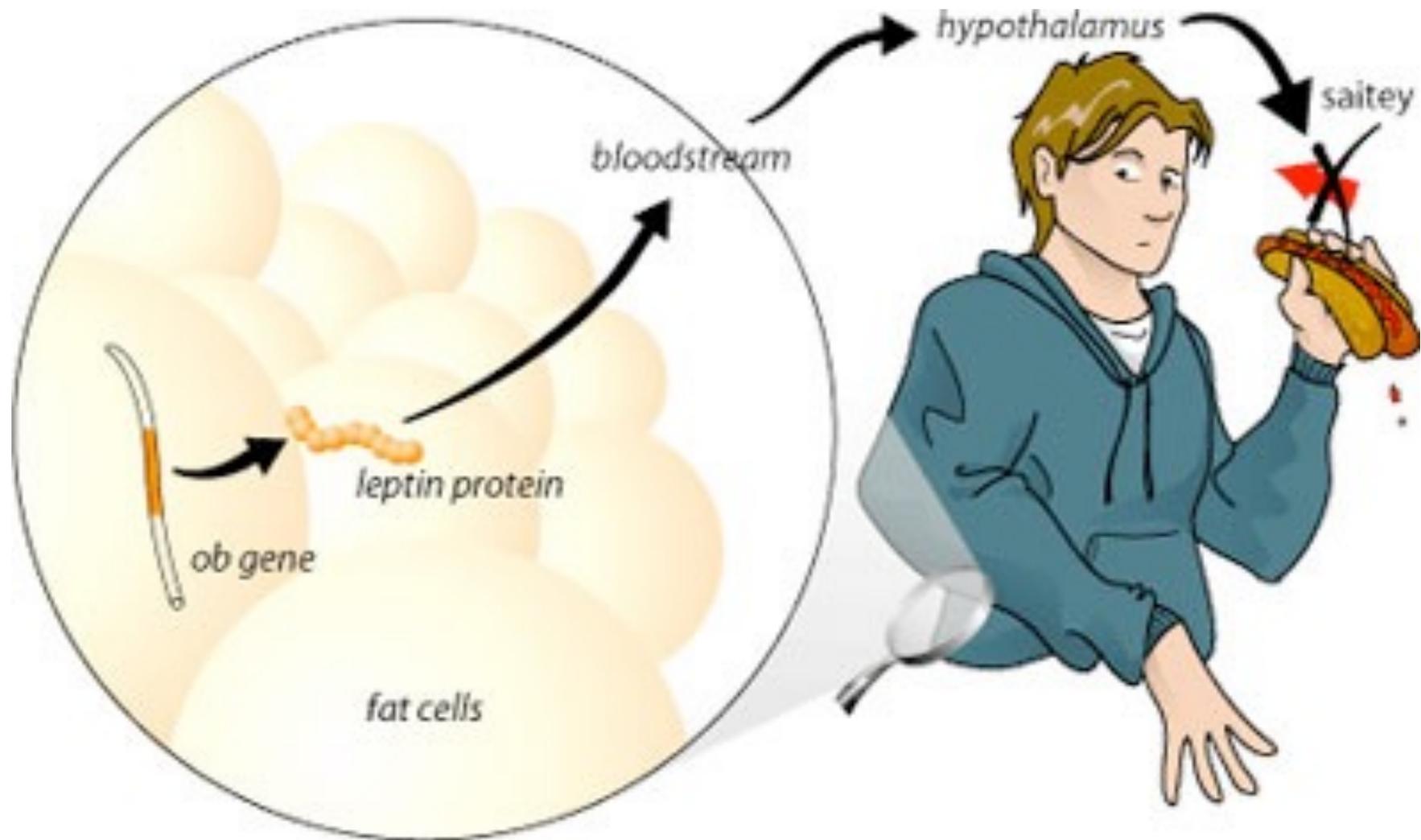
INSULINO-RESISTENZA

EFFETTI DELLA INSULINO-RESISTENZA

- Su **tessuto adiposo**: viene meno l'effetto anti-lipolitico della insulina=esaltata lipolisi con immissione in circolo di **acidi grassi liberi** (FFA) che vengono portati al fegato.
- A **livello epatico**: viene meno la capacità dell'insulina di sopprimere la sintesi epatica del glucosio=aumentata produzione di **glucosio** ed **iperglicemia**. Trasformazione degli FFA in **trigliceridi** incorporati nelle VLDL che immesse in circolo vengono trasformate in **LDL** dalla lipoprotein lipasi (LPL) che quindi **aumentano in circolo**. Aumento di VLDL e LDL si associa a **calo** delle **HDL**.
- Sul **muscolo**: aumento captazione FFA e riduzione della captazione del glucosio che contribuisce alla iperglicemia (vedi slide successiva).
- A livello del **pancreas**: l'esposizione delle cellule β ad alte concentrazioni di FFA causa inizialmente iperplasia delle cellule e conseguente **ipersecrezione insulina**, ma a lungo andare **apoptosi e cessazione secrezione insulina**.
- Ipersecrezione insulina si associa ad aumentato assorbimento di Na^+ e H_2O a livello renale=aumento volemia=**ipertensione**.

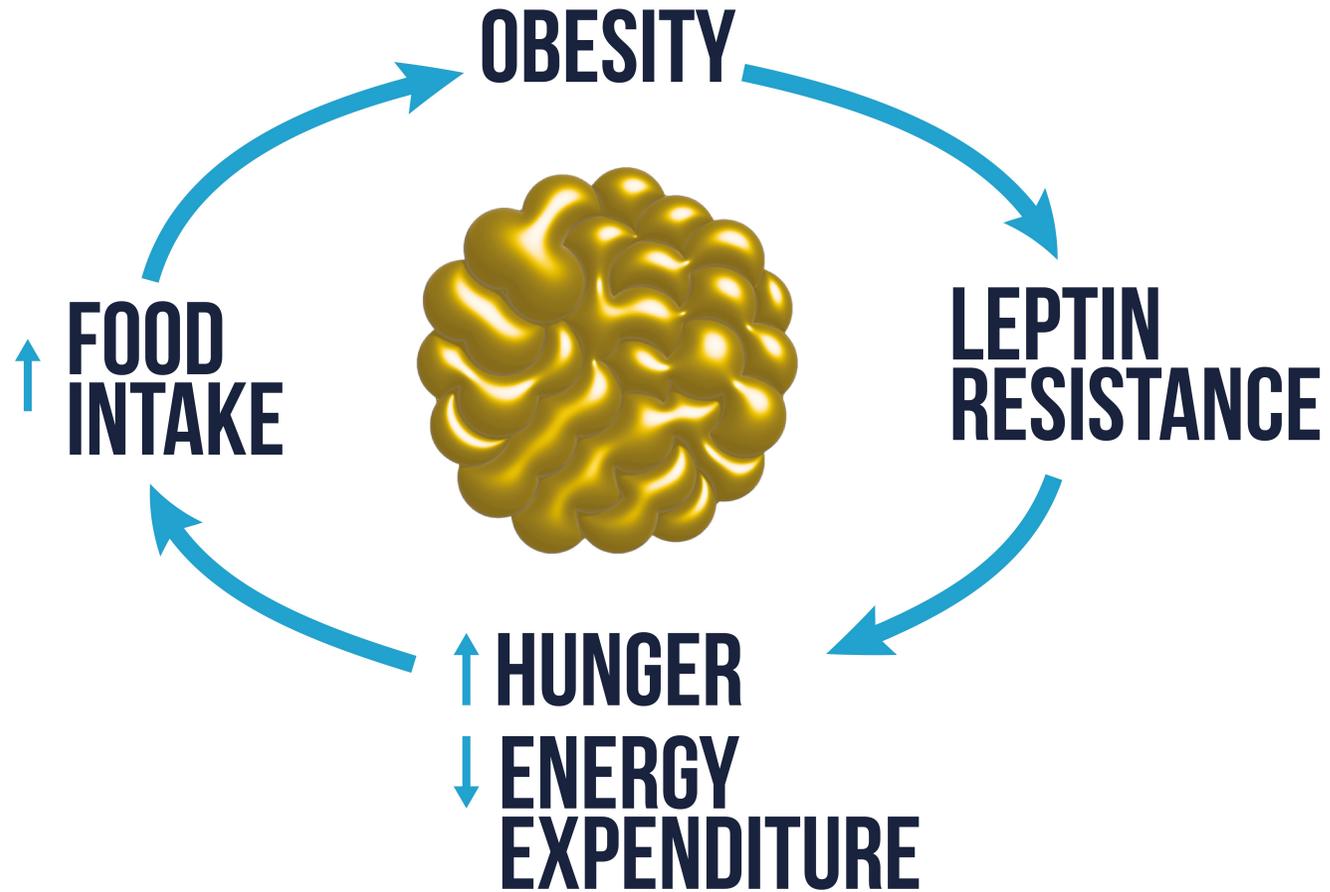


Translocazione delle vescicole del trasportatore del glucosio-4 (GLUT4) stimolata dall'insulina nei tubuli trasversi del muscolo scheletrico e nelle membrane sarcolemmali. L'insulina si lega alle subunità extracellari del recettore dell'insulina (IR), attivando la cascata di segnalazione della fosfoinositide-3-chinasi (PI3K) e stimolando la translocazione di un pool di vescicole di stoccaggio GLUT4 (GSV) sia verso i tubuli trasversi che verso le membrane sarcolemmali.



La secrezione di leptina dalle cellule adipose aumenta quando si riprende a mangiare dopo il digiuno o quando si assume più energia di quella necessaria. La leptina si sposta attraverso il flusso sanguigno e si lega principalmente ai recettori nell'ippocampo e nell'ipotalamo, parti del cervello che contribuiscono a regolare la fame e altre funzioni corporee (Per esempio la leptina aumenta il tasso di ossidazione delle riserve di acidi grassi).

LEPTIN RESISTANCE



- La resistenza alla leptina si verifica quando il cervello è costantemente stimolato dalla leptina. Questo può causare una disregolazione in questo sistema di feedback, che determina il mantenimento della sensazione di fame, anche se il corpo ha riserve di grasso sufficienti.
- La resistenza alla leptina altera anche il metabolismo in modo che si conservino i depositi e si brucino meno calorie per l'energia. In questo modo, **la resistenza alla leptina è un importante contributore metabolico all'aumento di peso e all'obesità.**

Sindrome Metabolica

Definizione secondo i nuovi criteri dell'IDF

Obesità addominale definita dalla circonferenza vita ≥ 94 cm per gli uomini e ≥ 80 cm per la donna

Più almeno due dei seguenti fattori:

- I. elevati valori di TG: >150 mg/dL (1.7mmol/L) o specifici trattamenti per questa dislipidemia;
- II. ridotti valori di colesterolo HDL: <40 mg/dL (0.9mmol/L) nell'uomo e <50 mg/dL (1.1mmol/L) nella donna o trattamento;
- III. pressione arteriosa elevata: $\geq 130/85$ o trattamento per diagnosi di ipertensione;
- IV. elevata glicemia a digiuno: ≥ 100 mg/dL (5.6mmol/L) o diagnosi di diabete tipo 2

Abdominal Obesity Measurement Guidelines

Organization	Measurement used	Definition of abdominal obesity
American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute (10)	Waist circumference	Women: > 88 cm (35 inches), Men: > 102 cm (40 inches)

Adiponectina

Il valore medio dei livelli circolanti di adiponectina in soggetti non obesi è di circa 10 $\mu\text{g/mL}$ e una diminuzione significativa (superiore al 50%) si osserva nei soggetti obesi. I livelli circolanti di adiponectina correlano negativamente con il BMI.*

La riduzione dei livelli plasmatici di adiponectina con l'aumento della massa corporea, potrebbe essere dovuta a un feedback negativo della sua produzione durante lo sviluppo dell'obesità.

*BMI: Body Mass Index: si ottiene dividendo il peso in Kg per il quadrato dell'altezza espressa in metri

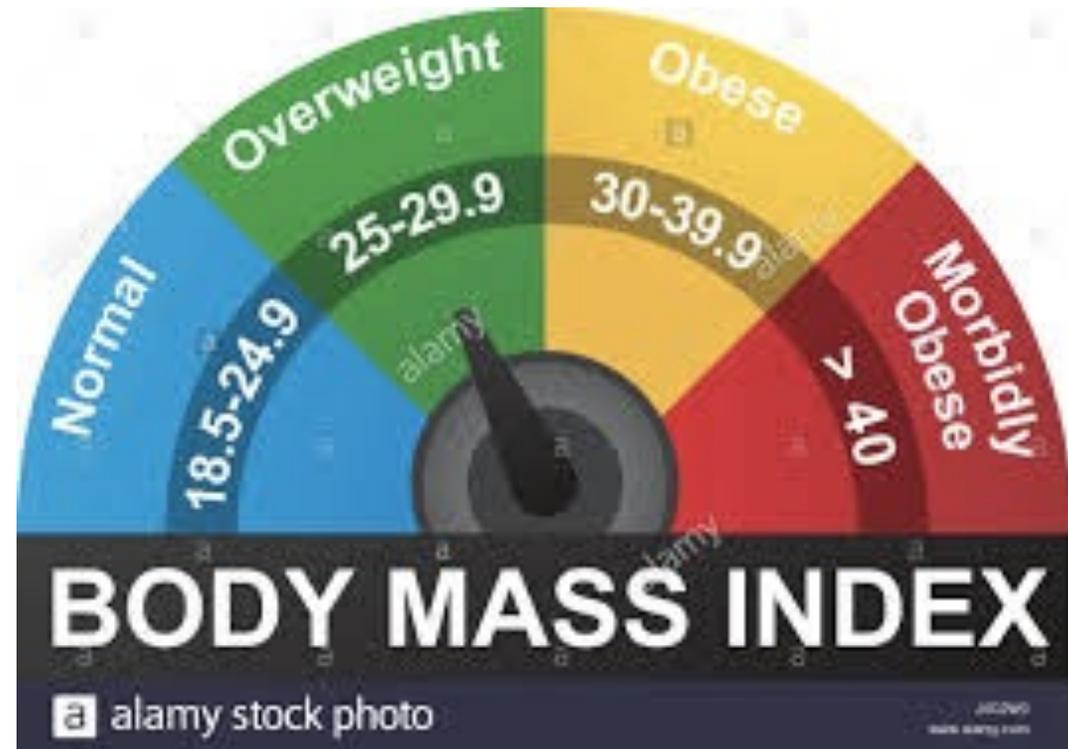


Tabella 1. Effetti dell'adiponectina.*

Migliora la sensibilità all'insulina nel fegato, muscolo e adipociti
Aumenta l'ossidazione dei lipidi nei tessuti favorendo la perdita di peso

Migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente

Riduce la produzione di radicali liberi dell'ossigeno

Ha un'azione antiflogistica: riduce l'espressione delle proteine di adesione, la produzione di TNF- α e contrasta gli effetti di TNF- α sulla funzione endoteliale

Inibisce la differenziazione di monociti in macrofagi e la produzione di cellule schiumose

Inibisce l'attività delle metalloproteasi di parete

Inibisce gli effetti delle LDL ossidate sulle cellule endoteliali

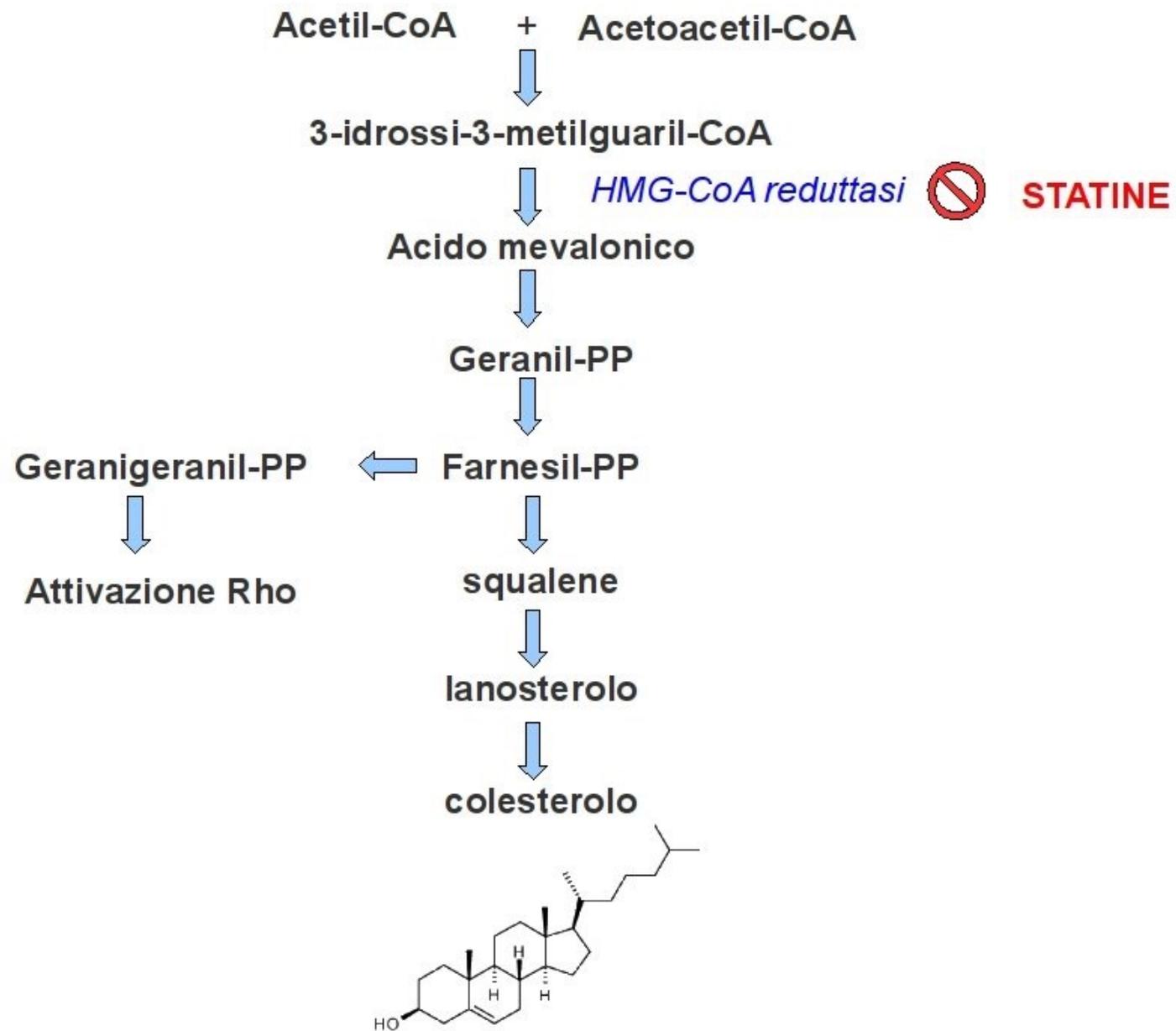
LDL = lipoproteine a bassa densità; TNF- α = fattore di necrosi tumorale- α .

* I meccanismi responsabili della down-regolazione dell'adiponectina in obesità sono ancora poco chiari. Un possibile meccanismo è riportato nel lavoro qui di seguito riportato: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.10.002>

Altri biomarcatori per la valutazione del rischio cardiovascolare

Coleslerolo-LDL

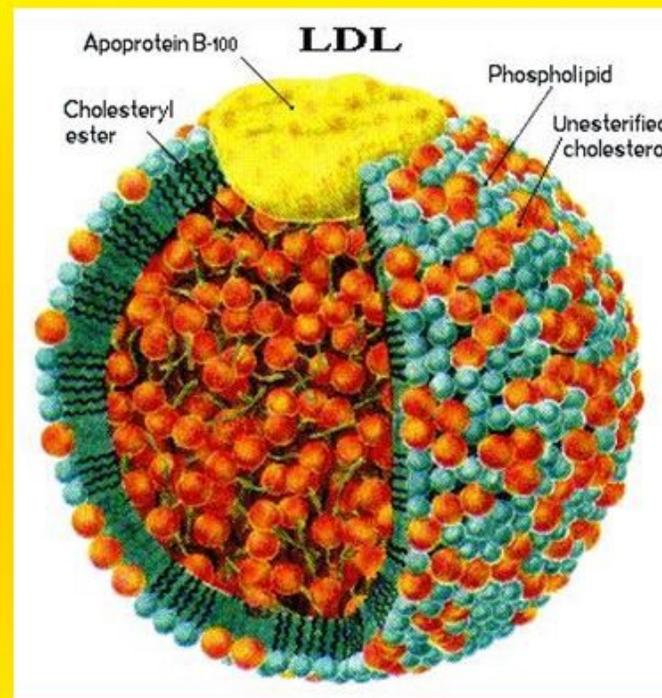




L'uomo produce per biosintesi autonoma la maggior parte del colesterolo necessario, tra 1 e 2 grammi al giorno negli adulti. Solo una piccola parte (in media 0,1 - 0,3, massimo 0,5 grammi) viene assunta con l'alimentazione. Tutte le cellule dell'organismo sono in grado di produrre colesterolo ma **la maggior parte viene prodotta dal fegato.**

TRASPORTO dei lipidi nel sangue

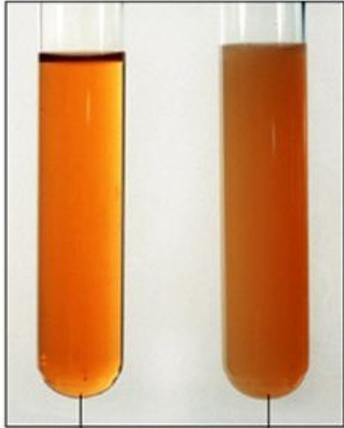
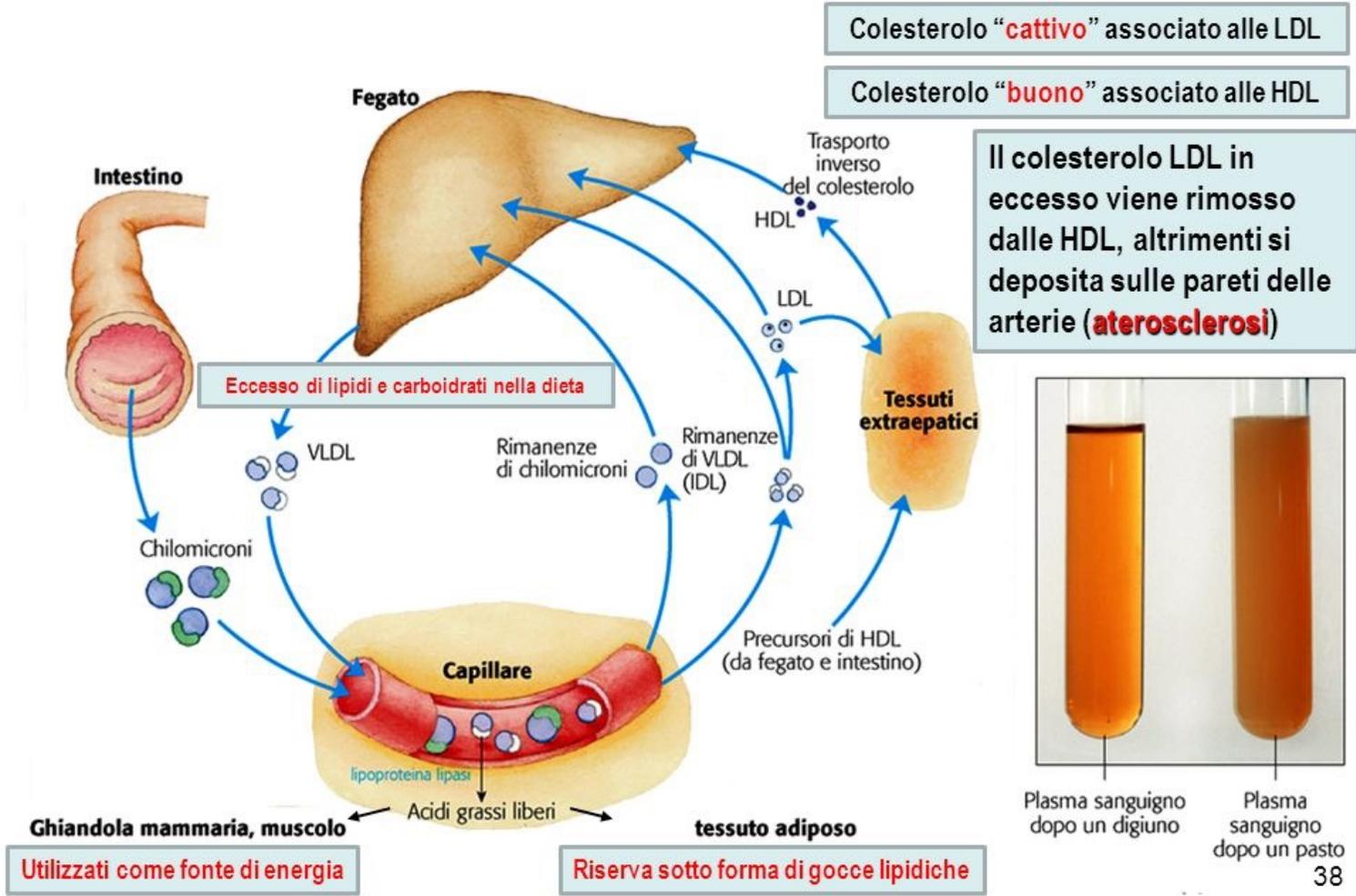
- I lipidi vengono trasportati nel sangue sottoforma di aggregati micellari lipoproteici (**LIPOPROTEINE**) capaci di formare sospensioni stabili.
- Tali formazioni risultano costituite dall'aggregazione di detti lipidi con **PROTEINE IDROFILICHE (APOLIPOPROTEINE)**, mediata da forze non covalenti.
- L'assenza di legami covalenti consente lo scambio dei costituenti lipidici e proteici fra le varie lipoproteine e fra lipoproteine e membrane cellulari.
- Le principali lipoproteine del plasma hanno struttura **GLOBULARE** nella quale apoproteine, fosfolipidi e colesterolo formano un involucro di spessore molecolare (monolayer) entro il quale sono racchiusi, segregati dall'ambiente esterno acquoso, i lipidi idrofobici: trigliceridi e colesterolo esterificato.



Trasporto dei grassi nel sangue

- **Chilomicroni**: trasportano trigliceridi e colesterolo dall'intestino al tessuto adiposo e al fegato
- **VLDL** (lipoproteine a bassissima densità): trasportano trigliceridi e colesterolo sintetizzati dal fegato al tessuto adiposo e ad altri tessuti
- **LDL** (lipoproteine a bassa densità): trasportano il colesterolo ai tessuti periferici (“colesterolo cattivo”)
- **HDL** (lipoproteine ad alta densità): trasportano il colesterolo dai tessuti periferici al fegato, dove viene rimosso (“colesterolo buono”)

Trasporto del colesterolo e altri lipidi (2)



Plasma sanguigno dopo un digiuno Plasma sanguigno dopo un pasto

Tabella 8.3**Lipoproteine plasmatiche**

Lipoproteine	Componente lipidico del core	Classe lipoproteine	Apolipoproteine
Chilomicroni	Trigliceridi >> Esteri del Colesterolo		AI, AIV, B48, CII, CIII, E
VLDL	Triglicerdi > Esteri del Colesterolo	pre-Beta	B100, CII, CIII, E
IDL	Triglicerdi - Colesterolo - Fosfolipidi	Beta	B100
LDL	Esteri del Colesterolo > Trigliceridi	Beta	B100
HDL	Esteri del Colesterolo >> Trigliceridi	Alfa	AI, AII, CII, CIII, E

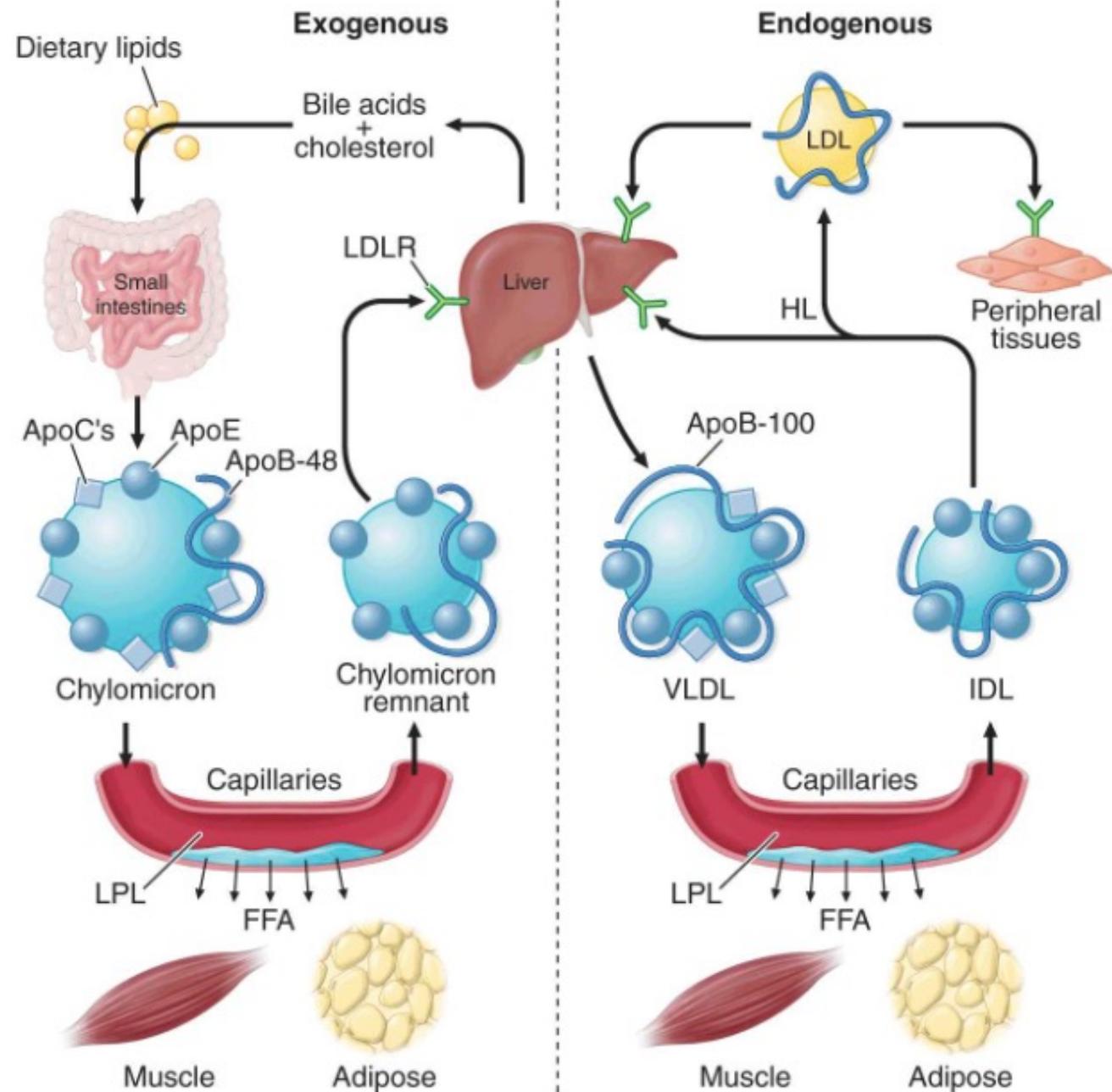


FIGURE 31-2 The exogenous and endogenous lipoprotein metabolic pathways. The exogenous pathway transports dietary lipids to the periphery and the liver. The endogenous pathway transports hepatic lipids to the periphery. LPL, lipoprotein lipase; FFA, free fatty acid; VLDL, very low-density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LDLR, low-density lipoprotein receptor; HL, hepatic lipase.

Tabella 8.5
Livelli di rischio

	Valori ottimali	Rischio moderato	Rischio alto
Trigliceridi	150 mg/dl	200-400 mg/dl	>400 mg/dl
Colesterolo*	< 200 mg/dl	200-239 mg/dl	≥ 240 mg/dl
HDL	> 65 mg/dl ♂ > 55 mg/dl ♀	45-65 mg/dl ♂ 35-55 mg/dl ♀	< 45 mg/dl ♂ < 35 mg/dl ♀
LDL	< 100 mg/dl	100-159 mg/dl	> 160 mg/dl

* Colesterolo totale: colesterolo contenuto in tutte le lipoproteine

Più che il colesterolo totale, **è importante valutare il rapporto tra questo dato e la frazione buona o HDL**. E' infatti più favorevole alla salute una condizione in cui il colesterolo totale è leggermente superiore alla norma e in cui anche la frazione HDL è elevata, rispetto al caso contrario

INDICE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

- Si ottiene facendo il rapporto fra il valore colesterolo totale e quello del colesterolo HDL (rilevati su un piccolo campione di sangue venoso prelevato a digiuno).
- L'indice di rischio è considerato accettabile quando risulta inferiore a 5 nell'uomo e a 4.5 nella donna.

Esempio: un individuo che presenta una colesterolemia totale di 240 mg/dL ed una colesterolemia HDL di 70 mg/dL ha un indice di rischio pari a 3.43, quindi molto basso.

Come tale si trova in una condizione decisamente migliore rispetto a chi ha il colesterolo totale a 190 mg/dL e quello HDL a 36 mg/dL, con un indice di rischio pari a 5.3, quindi medio.

OMOCISTEINA

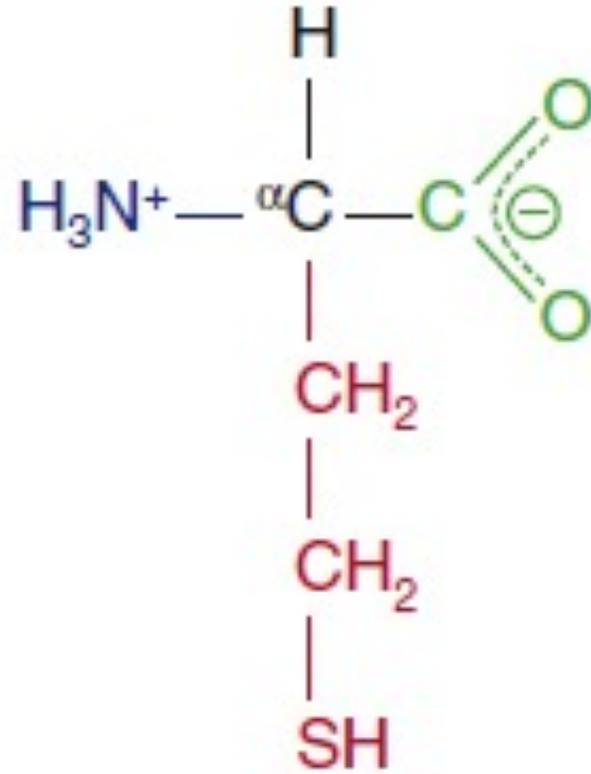
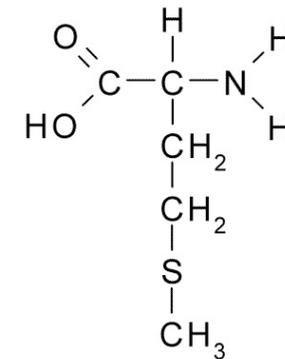
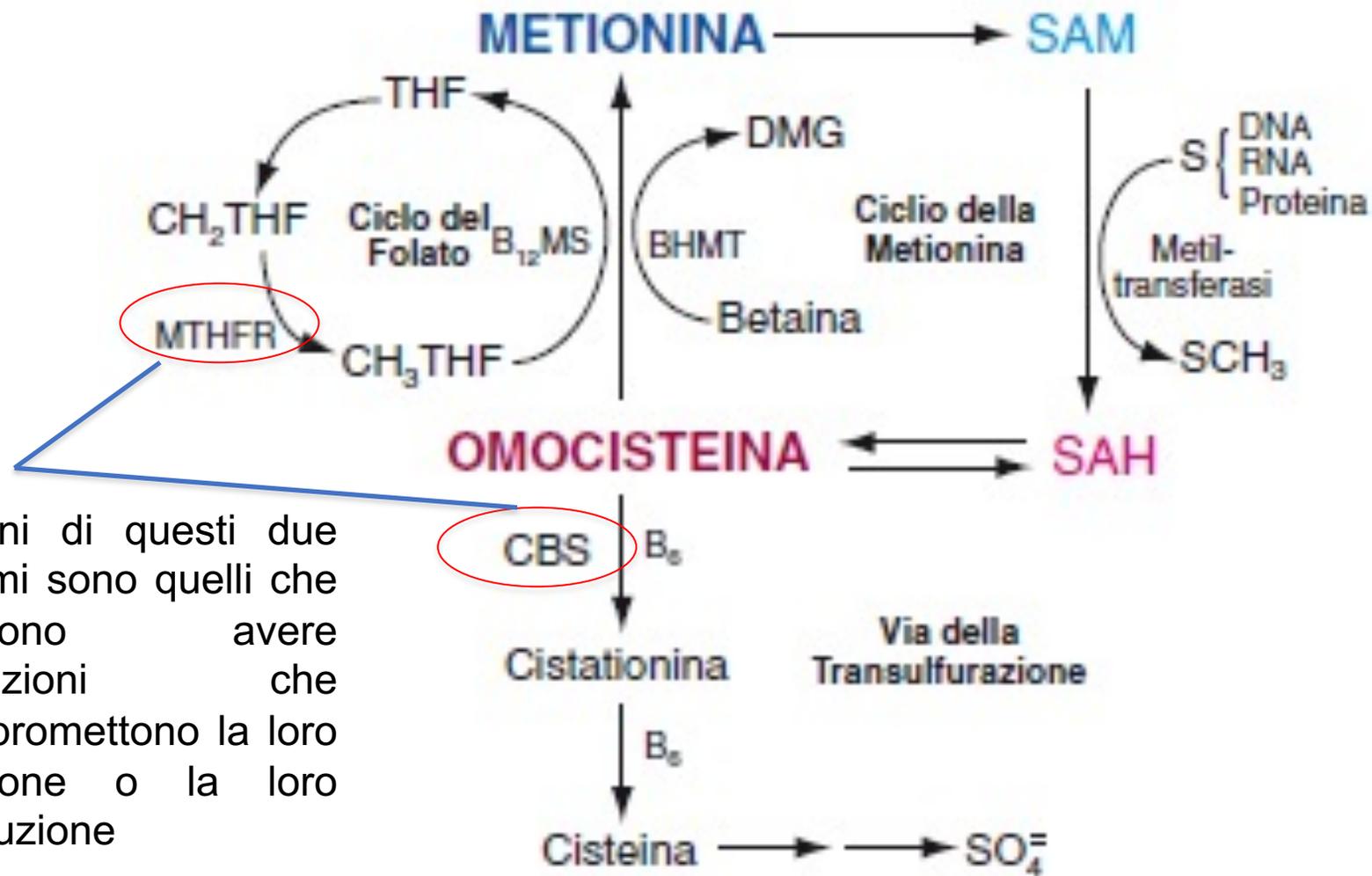


Figura 8.2
Formula dell'omocisteina.

metionina





I geni di questi due enzimi sono quelli che possono avere mutazioni che compromettono la loro funzione o la loro produzione

Figura 8.3

Metabolismo dell'omocisteina. Per la spiegazione vedi il testo.

CBS: cistationina Beta sintetasi
MTHFR: metilen-tetraidrofolato reduttasi

- L'omocisteina è un aminoacido solfidrilico che viene convertito dalla metionina sintetasi in metionina e dall'enzima CBS in cistationina
- Sono molte le evidenze scientifiche a favore di un possibile ruolo dell'iperomocisteinemia lieve-moderata quale **fattore di rischio aggiuntivo di tipo trombogeno**
- Cause di iperomocisteinemia: deficit congeniti di enzimi coinvolti nel suo metabolismo; carenza di cofattori vitaminici (acido folico, vit. B6 e vit. B12).

EFFETTI DELL'OMOCISTEINA su DISTRETTO CIRCOLATORIO

1. Azione diretta (tossicità) sull'endotelio e sulla parete vasale con marcato effetto aterogeno;
2. Azione sulle piastrine, con aumento della adesività ed aggregabilità piastrinica;
3. Azione sui fattori della coagulazione e sulle lipoproteine (es. attivazione del fattore VII, ossidazione delle LDL).

la supplementazione con acido folico associato o meno a vitamine del gruppo B è il trattamento standard per i soggetti con valori elevati