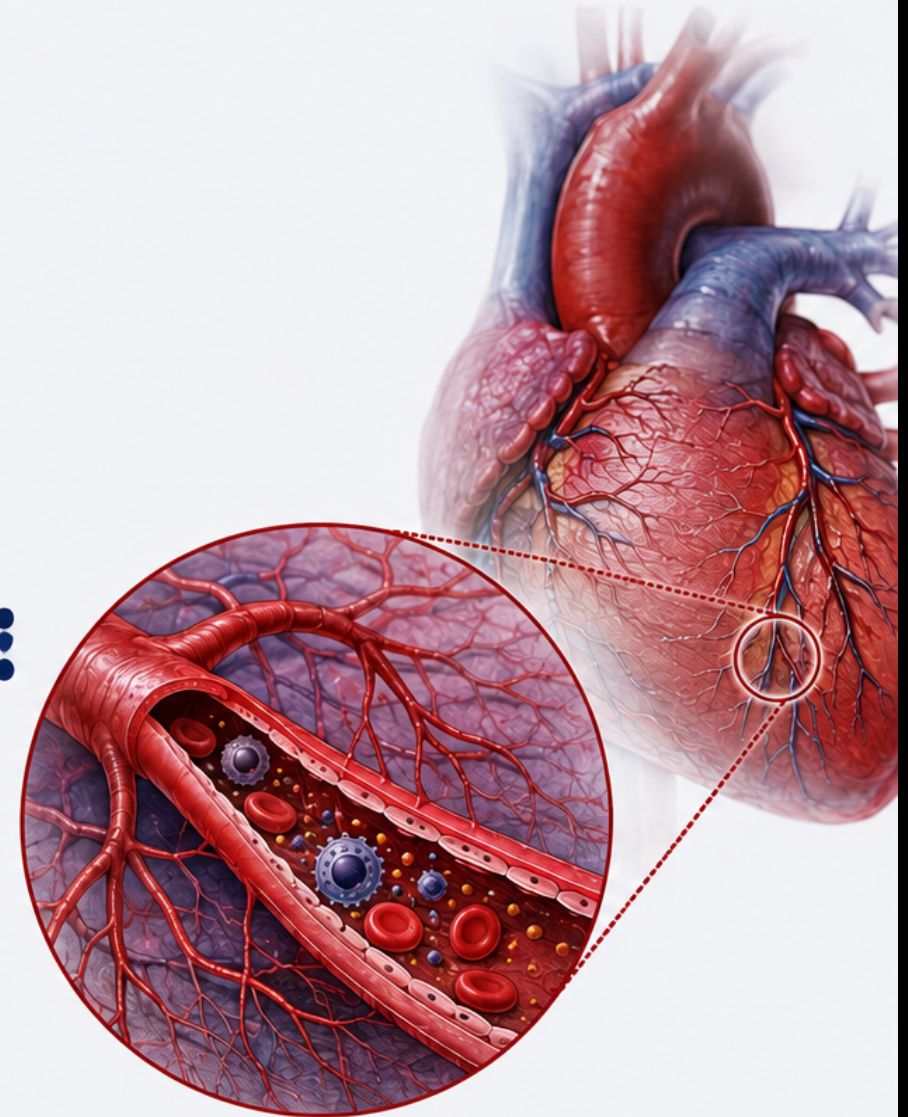


Infiammazione e microcircolo coronarico: meccanismi patogenetici e implicazioni cliniche

Francesco Tona
Università di Padova

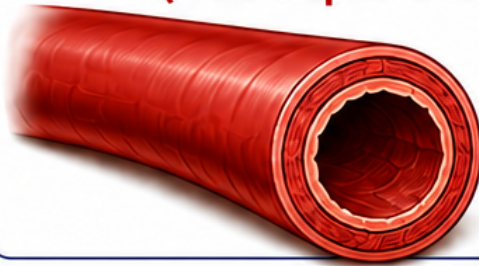


MICROCIRCOLO CORONARICO

Il contributo del macro e microcircolo alla RISERVA CORONARICA

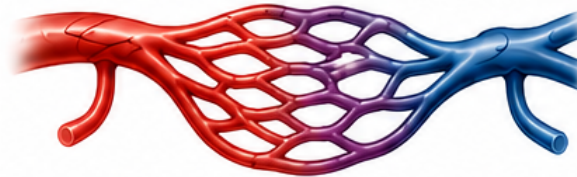
MACROCIRCOLO vs MICROCIRCOLO

MACROCIRCOLO (arterie epicardiche)



- Conduttanza
- Bassa resistenza
- Determina il flusso massimo teorico
- Suscettibile a stenosi

MICROCIRCOLO (arteriole e capillari)



- Resistenze principali (70–90% della resistenza coronarica totale)
- Regola il flusso in risposta al fabbisogno miocardico (vasodilatazione)
- Determina la **RISERVA CORONARICA**

RISERVA CORONARICA: IL RUOLO DI MACRO E MICROCIRCOLO

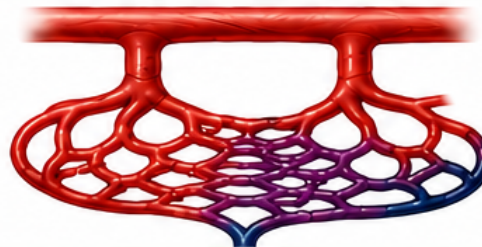
Capacità del circolo coronarico di aumentare il flusso oltre il livello basale per soddisfare l'incremento del fabbisogno miocardico.

RIPOSO



- Flusso basale
- Arteriole parzialmente costrette
- Resistenza microvascolare elevata

IPEREMIA (stress)



- Vasodilatazione arteriolare
- Marcata riduzione delle resistenze microvascolari
- Grande aumento del flusso

CONTRIBUTO

- **MACROCIRCOLO**
- Fornisce il “potenziale” di flusso
- Limitato se presente stenosi epicardica significativa
- **MICROCIRCOLO**
- Determina l'effettivo incremento del flusso
- Modula la vasodilatazione in risposta a metaboliti locali (adenosina, NO, CO₂, H⁺, K⁺, etc.)
- Responsabile principale della **riserva coronarica**

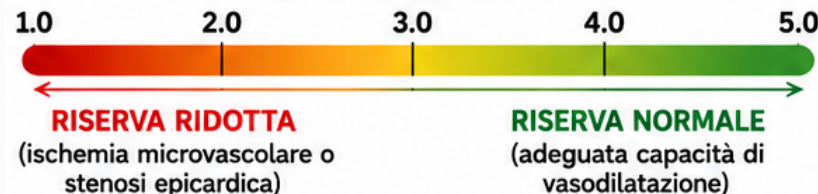
LEGENDA

- Arterie
- Capillari
- Vene

RISERVA CORONARICA (CFR)

$$\text{RISERVA CORONARICA (CFR)} = \frac{\text{Flusso massimo (iperemia)}}{\text{Flusso a riposo}}$$

VALORI DI CFR (indicativi)

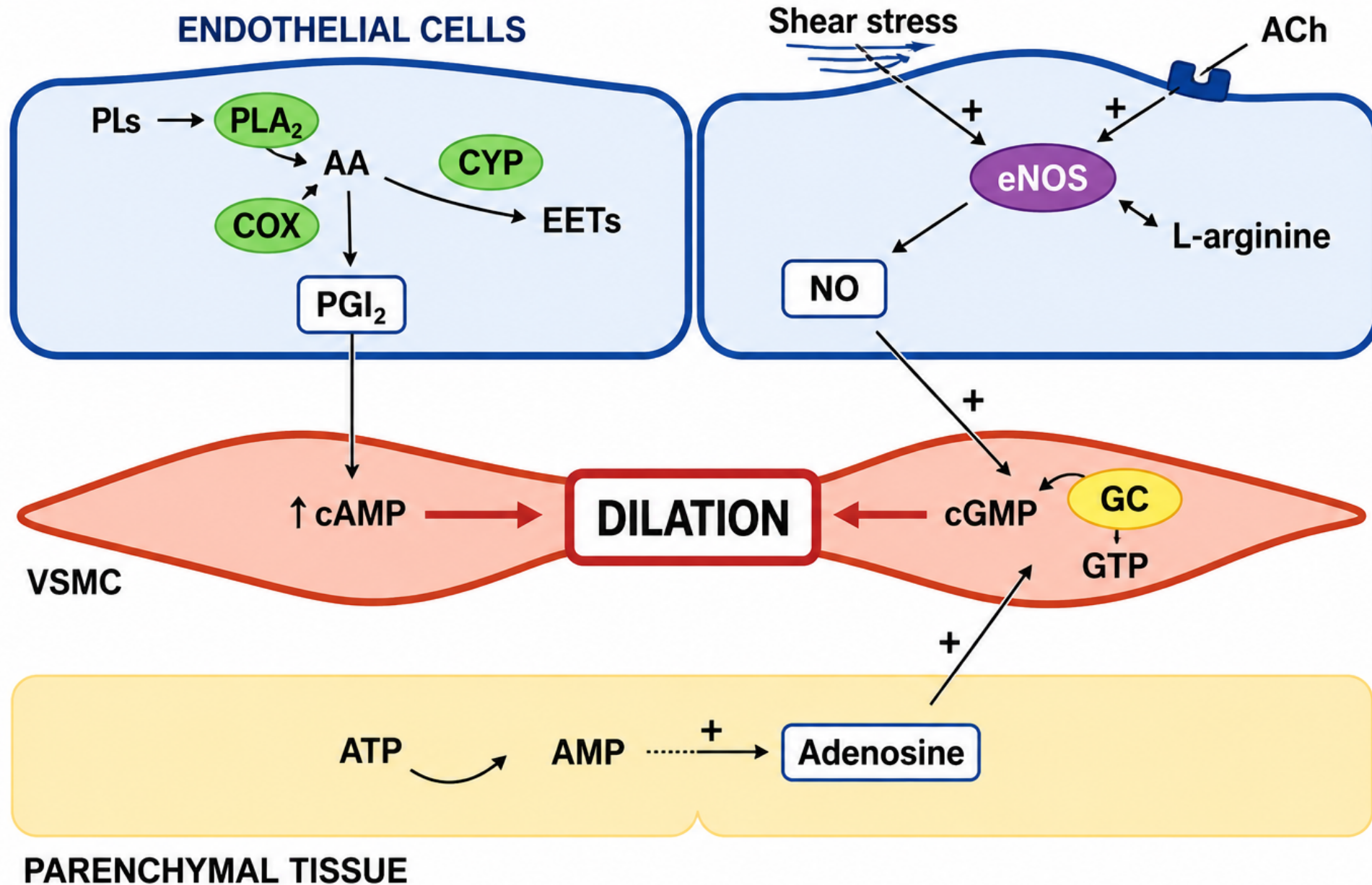


MESSAGGIO CHIAVE

Le arterie epicardiche “portano il flusso”, ma sono le arteriole e il microcircolo a decidere quanta parte del flusso può effettivamente raggiungere il miocardio.

LA RISERVA CORONARICA È SOPRATTUTTO MICROVASCOLARE.

FUNZIONE ENDOTELIO-DIPENDENTE ED ENDOTELIO-INDIPENDENTE



ISCHEMIA CON CORONARIE EPICARDICHE NORMALI

L'ischemia miocardica può verificarsi anche in assenza di stenosi epicardiche significative (>50%)

1. ESAURIMENTO DELLA RISERVA CORONARICA con microcircolo normofunzionante

La riserva coronarica è ridotta o assente perché già utilizzata al massimo per soddisfare un aumentato fabbisogno a riposo.

A RIPOSO

Flusso adeguato al maggiore fabbisogno basale



Riserva già parzialmente utilizzata a riposo

DURANTE STRESS (fabbisogno ↑↑)

Impossibilità di aumentare ulteriormente il flusso: riserva esaurita



ESAURIMENTO DELLA RISERVA CORONARICA → ISCHEMIA

ESEMPI DI CONDIZIONI

- Ipertrofia ventricolare (es. ipertensione, stenosi aortica)
- Anemia severa
- Ipertiroidismo
- Aumento cronico del fabbisogno miocardico



MICROCIRCOLO NORMALE:

capacità di vasodilatazione conservata.
Il problema è l'elevato fabbisogno a riposo che consuma la riserva.

2. INCAPACITÀ DI RECLUTARE LA RISERVA CORONARICA per disfunzione microcircolatoria

La riserva coronarica è presente, ma non può essere reclutata adeguatamente durante stress.

A RIPOSO

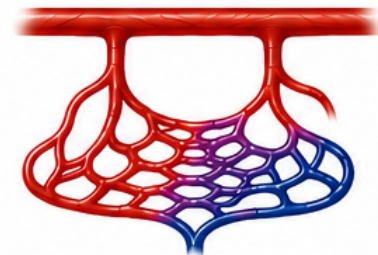
Flusso adeguato al fabbisogno basale



Riserva ancora disponibile

DURANTE STRESS (fabbisogno ↑↑)

Vasodilatazione microvascolare inadeguata: scarsa aumento del flusso



INCAPACITÀ DI RECLUTARE LA RISERVA CORONARICA → ISCHEMIA

CAUSE DI DISFUNZIONE MICROCIRCOLATORIA

- Disfunzione endoteliale (ridotta biodisponibilità di NO)
- Alterata risposta a vasodilatatori endogeni (adenosina, bradichinina, shear stress)
- Aumentata vasocostrizione (endotelina, stress ossidativo, infiammazione)
- Alterazioni strutturali del microcircolo (rarefazione capillare, rimodellamento arteriolare)



MICROCIRCOLO ALTERATO:

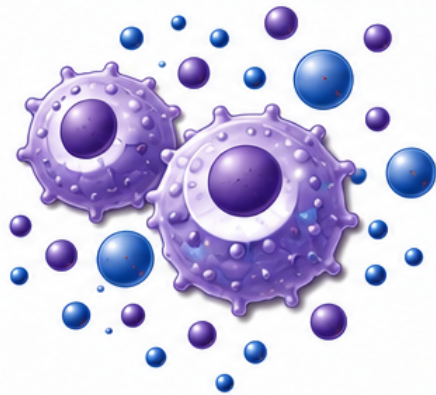
capacità di vasodilatazione ridotta.
Il problema è l'incapacità di aumentare il flusso durante stress.

INFIAMMAZIONE E DISFUNZIONE ENDOTELIALE

L'infiammazione cronica altera la funzione endoteliale e promuove aterosclerosi e ischemia

1. INFIAMMAZIONE SISTEMICA

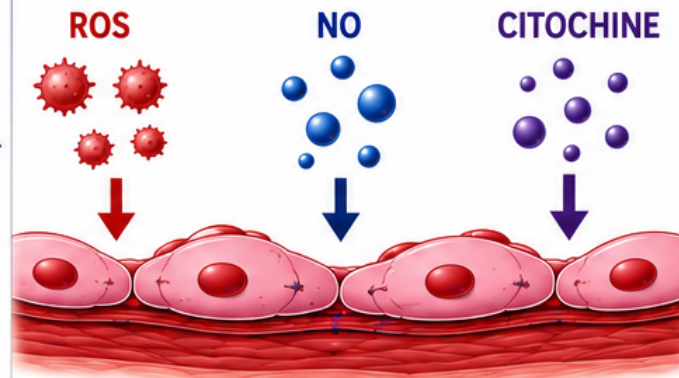
- Fattori di rischio (iperlipidemia, ipertensione, diabete, fumo, obesità, stress ossidativo)
- Infezioni
- Malattie autoimmuni



CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE
(es. IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP)

2. ATTIVAZIONE E DANNO ENDOTELIALE

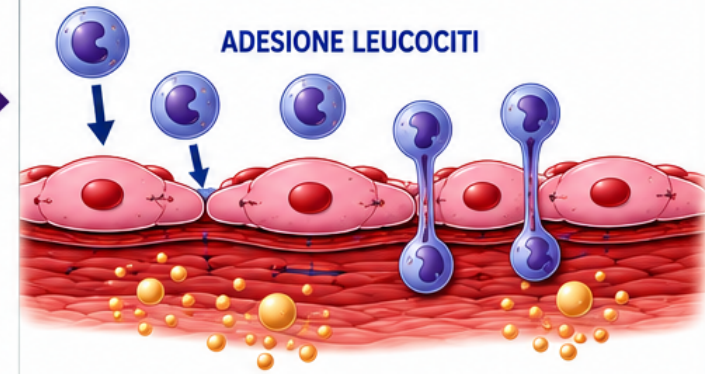
- Aumento di radicali liberi (ROS)
- Attivazione di NF- κ B
- Riduzione della biodisponibilità di NO
- Aumento di molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina)



ENDOTELIO DISFUNZIONALE
Attivato, pro-infiammatorio
e pro-trombotico

3. CONSEGUENZE DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE

- Vasodilatazione ridotta
- Aumento della permeabilità vascolare
- Reclutamento di leucociti
- Adesione e migrazione
- Stress ossidativo
- Stato pro-trombotico



**MICROAMBIENTE PRO-INFIAMMATORIO
E PRO-ATEROGENICO**

MECCANISMI CHIAVE DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE



Minore vasodilatazione
e maggiore
vasocostrizione



Stress ossidativo,
inattivazione del NO,
danno endoteliale



Reclutamento di
monociti e linfociti
nella parete vascolare



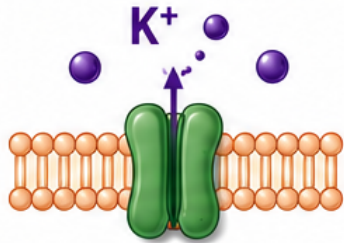
Ingresso di lipoproteine
e cellule infiammatorie
nella intima



Aumento di PAI-1,
trombina, fibrinogeno
e aggregazione piastrinica

MECCANISMI ENDOTELIO-INDIPENDENTI COMPROMESSI DALL'INFIAMMAZIONE

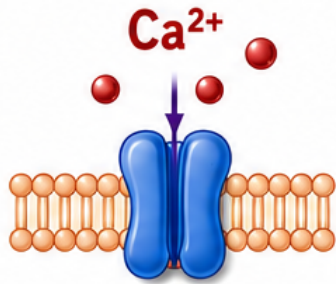
CANALE DEL POTASSIO (K^+) ATTIVATO



↓ Ridotto efflusso
di K^+

Minore
iperpolarizzazione
e rilassamento

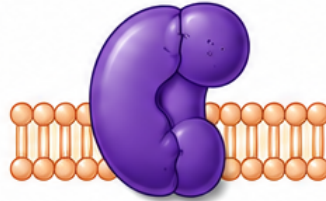
CANALE DEL CALCIO DI TIPO L



↑ Aumentato
ingresso
di Ca^{2+}

Maggiore
contrazione

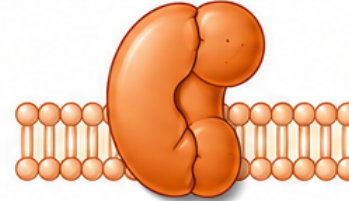
sGC / cGMP



↓ Ridotta
produzione
di cGMP

Minore attivazione
delle vie
vasorilassanti

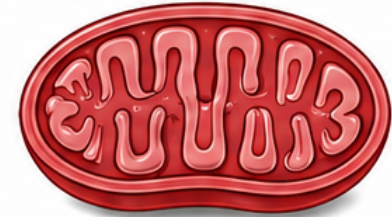
PKG



↓ Ridotta
attivazione
della PKG

Minore fosforilazione
dei bersagli
e rilassamento

MITOCONDRI



↓ Disfunzione
mitocondriale

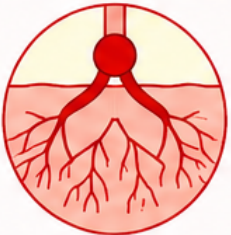
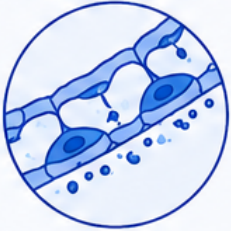
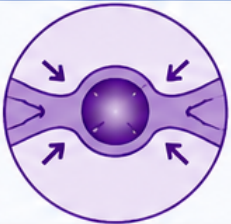
↑ ROS, ↓ ATP
Alterata
omeostasi del Ca^{2+}



L'infiammazione cronica compromette la funzione microvascolare non solo attraverso la disfunzione endoteliale, ma anche con meccanismi endotelio-indipendenti che riducono la capacità intrinseca di rilassamento della muscolatura liscia. Questo contribuisce alla riduzione della riserva coronarica e all'insorgenza di ischemia miocardica anche in presenza di coronarie epicardiche normali.

DEFINIZIONE DI CMD

Secondo le definizioni proposte (COVADIS), la disfunzione microvascolare coronarica (CMD) può essere classificata in base al compartimento vascolare coinvolto e al meccanismo fisiopatologico.

VIE COINVOLTE NELLA CMD	DISFUNZIONE MICROVASCOLARE	DISFUNZIONE MACROVASCOLARE
 1. NON ENDOTELIO-DIPENDENTE (microvascolare)	CFR in risposta ad adenosina <2.5	Variazione del diametro dell'arteria coronarica in risposta a nitroglicerina $<20\%$
 2. ENDOTELIO-DIPENDENTE (microvascolare)	Variazione del CBF in risposta ad acetilcolina $<50\%$	Variazione del diametro dell'arteria coronarica in risposta ad acetilcolina $\leq 0\%$
 3. SPASMO CORONARICO (vascolare)	Dolore toracico + alterazioni ECG Variazione del diametro dell'arteria coronarica in risposta ad acetilcolina $<90\%$	



CBF indica il flusso ematico coronarico;
CFR, riserva di flusso coronarico;
CMD, disfunzione microvascolare coronarica.

DISFUNZIONE CORONARICA MICROVASCOLARE (CMD)

Differenza tra disfunzione microvascolare funzionale e strutturale

CMD FUNZIONALE



Alterata regolazione del tono vascolare e della funzione endoteliale senza alterazioni strutturali dei vasi



MECCANISMO PRINCIPALE

Disfunzione endoteliale
Alterata vasodilatazione
Aumentata vasocostrizione



ALTERAZIONI STRUTTURALI

Assenti o minime
Architettura microvascolare conservata



RISPOSTA ALLA VASODILATAZIONE

Ridotta riserva di flusso coronarico (CFR) con risposta parzialmente recuperabile



ASSOCIAZIONI CLINICHE

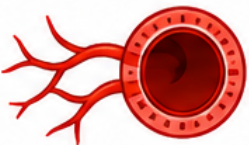
Più comune in donne più giovani
Spesso associata a fattori di rischio e infiammazione



IMPLICAZIONI CLINICHE

Potenzialmente reversibile
Trattamento mirato alla funzione endoteliale e ai fattori di rischio

CMD STRUTTURALE



Alterazioni strutturali della microcircolazione coronarica con riduzione della densità microvascolare e/o rimodellamento



MECCANISMO PRINCIPALE

Riduzione della densità capillare
Ispessimento della parete arteriolare
Rimodellamento della matrice extracellulare



ALTERAZIONI STRUTTURALI

Presenti
Ridotta densità microvascolare e/o rimodellamento



RISPOSTA ALLA VASODILATAZIONE

Ridotta riserva di flusso coronarico (CFR) con risposta persistentemente ridotta



ASSOCIAZIONI CLINICHE

Più comune in donne più anziane
Associata a ipertensione, diabete, obesità, aterosclerosi e invecchiamento



IMPLICAZIONI CLINICHE

Meno reversibile
Trattamento mirato alla prevenzione del rimodellamento e al controllo delle comorbidità



IN SINTESI

La CMD funzionale è caratterizzata da un'alterata regolazione del tono vascolare senza danno strutturale, mentre la CMD strutturale comporta modificazioni anatomiche dei vasi con riduzione della densità microvascolare. Riconoscere queste differenze è cruciale per una diagnosi accurata e un trattamento personalizzato.



Collet C, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2024;17(12):1463–1476.

CFR e Prognosi

PERCHÉ LA CFR È IMPORTANTE?



La riserva di flusso coronarico (CFR) è un indicatore integrato della funzione della microcircolazione coronarica.



Una **CFR normale** è fortemente associata a una **riduzione del rischio di morte** e di **eventi cardiovascolari maggiori (MACE)**.

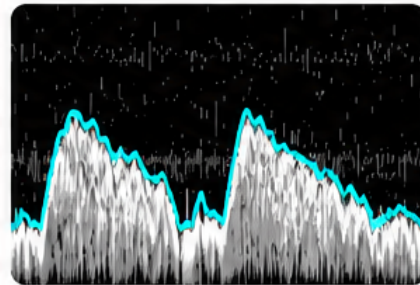


La valutazione della CFR fornisce **informazioni prognostiche indipendenti** che migliorano la **stratificazione del rischio** e la **gestione clinica**.

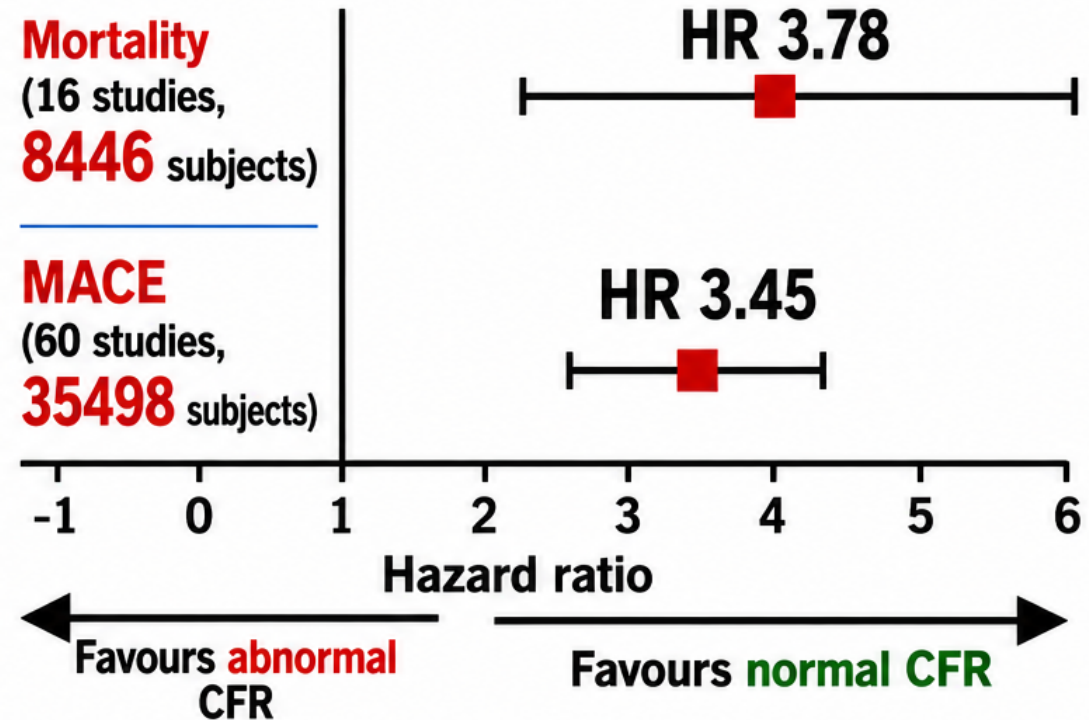
Normal coronary flow reserve (CFR) is strongly associated with a reduced risk of death and major cardiovascular events (MACE)



Mortality
(16 studies,
8446 subjects)



MACE
(60 studies,
35498 subjects)



A systematic review and meta-analysis of 79 studies and 59740 individuals across multiple modalities of CFR measurement.



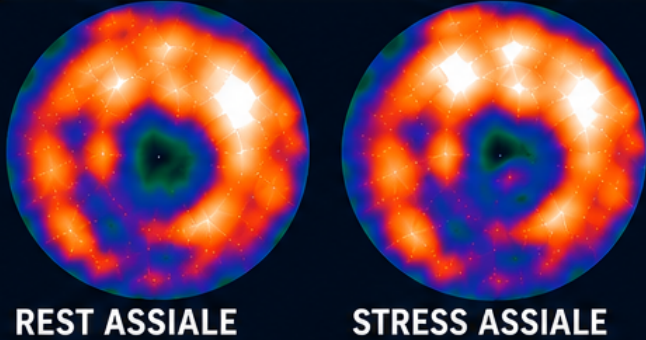
Messaggio chiave: Una CFR normale è un potente predittore di **prognosi favorevole**, con una significativa **riduzione del rischio** di morte e di eventi cardiovascolari maggiori.



European Heart Journal (2022) 43, 1582–1593

INFIAMMAZIONE E RISERVA DI FLUSSO CORONARICO

Imaging di perfusione miocardica



CRP, mg/l



IL6, pg/dl



WBC, 1000/mcl



ICAM-1, ng/ml



VCAM-1, ng/ml



Marcatori infiammatori (n = 50 coppie di gemelli)

	Gemelli con CFR <2.5	Gemelli con CFR ≥2.5	Differenza all'interno della coppia (%)	p value
 CRP, mg/l	1.67 (1.13)	1.01 (1.18)	65.4	0.006
 IL6, pg/dl	2.65 (1.11)	1.72 (1.11)	54.2	0.002
 WBC, 1000/mcl	6.44 (1.04)	5.89 (1.04)	9.3	0.04
 ICAM-1, ng/ml	336 (1.04)	303 (1.04)	11.0	0.02
 VCAM-1, ng/ml	603 (1.05)	580 (1.05)	4.0	0.48

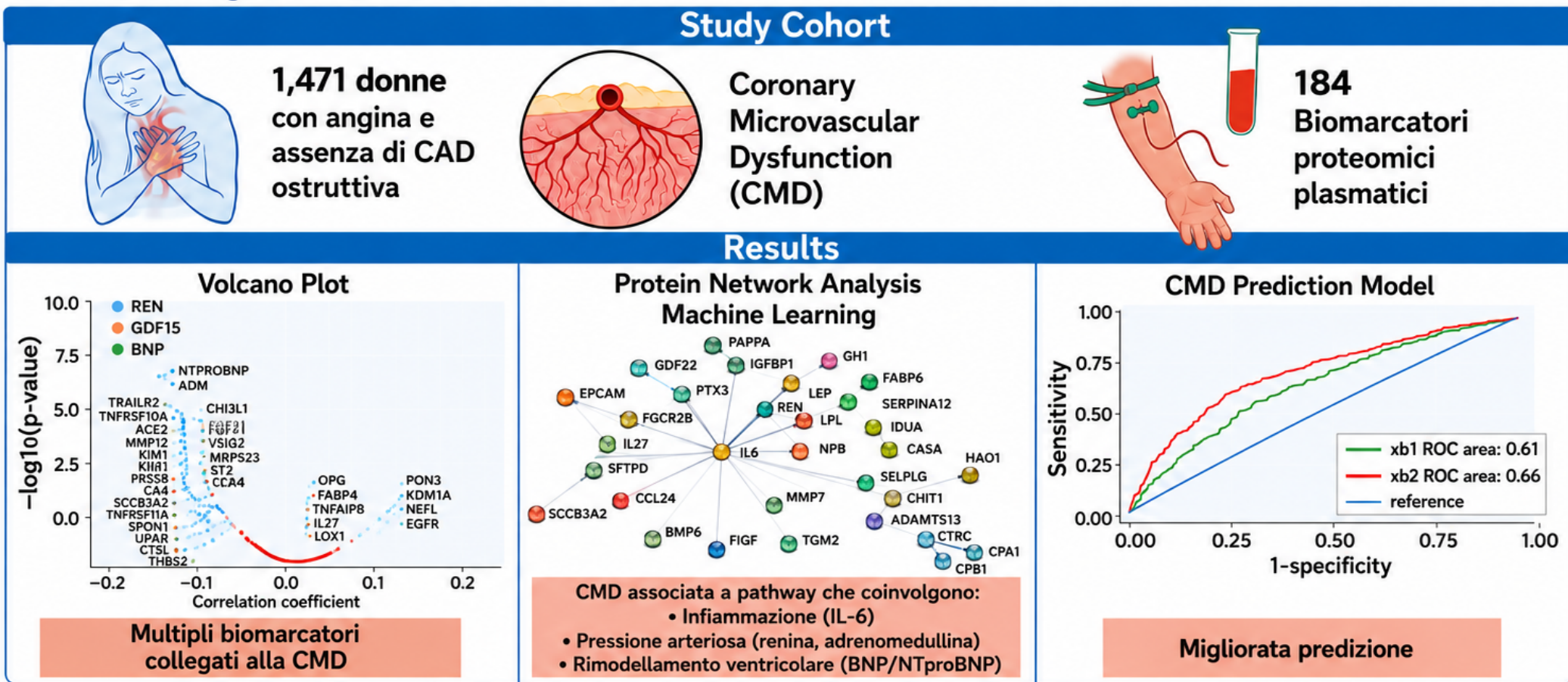


Questo studio sui gemelli dimostra che livelli più elevati di marcatori infiammatori sono significativamente associati a una ridotta riserva di flusso coronarico (CFR) indipendentemente dalla condivisione di fattori genetici e ambientali, suggerendo un ruolo causale dell'infiammazione nella disfunzione microvascolare coronarica.

Fonte: Vaccarino V. et al. JACC. 2011;58(9):856–864.

Uno studio proteomico identifica 184 biomarcatori plasmatici associati alla disfunzione microvascolare coronarica nelle donne con angina senza CAD ostruttiva e ne migliora la predizione

CENTRAL ILLUSTRATION 184 Protein Biomarkers and Coronary Microvascular Dysfunction in Women With Angina and No Obstructive CAD

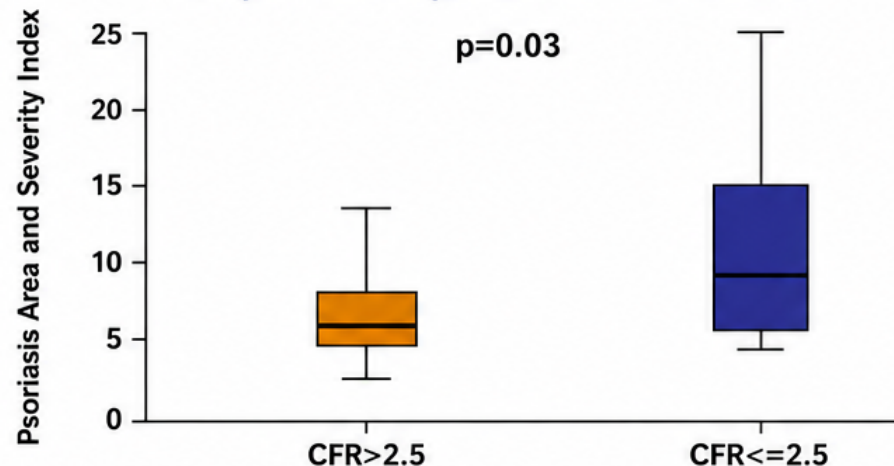


MESSAGGIO CHIAVE

Nelle donne con angina e assenza di CAD ostruttiva, **184 biomarcatori** proteici plasmatici sono associati alla disfunzione microvascolare coronarica, principalmente attraverso vie infiammatorie, pressorie e di rimodellamento ventricolare, e **migliorano significativamente** la predizione della CMD rispetto ai modelli clinici tradizionali.

CFR in pazienti con psoriasi severa

PASI più alto nei pazienti con CFR ridotta



Maggiore incidenza di malattia coronarica (CMD) nei pazienti con CFR ridotta

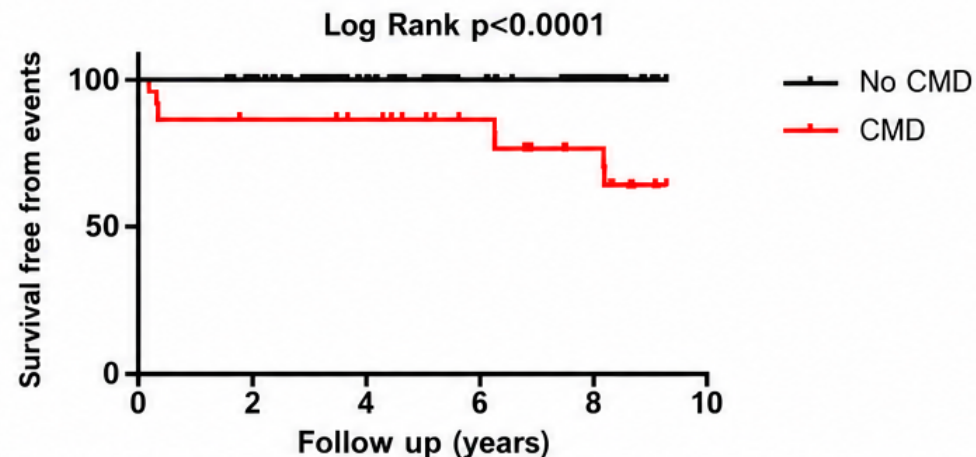


Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti prima e dopo trattamento con inibitori del TNF- α (n = 37).

	Prima del trattamento con inibitori del TNF- α	Dopo il trattamento con inibitori del TNF- α	p
PASI score	15.5 $\pm$ 7.2	2.4 $\pm$ 3.2	<0.0001 ^a
hsCRP (mg/L)	1.8 [0.3–3.3]	0.3 [0.12–2.6]	<0.0001 ^a
IL-6 (pg/ml)	0 [0–1.5]	0 [0–0]	0.3
VEGF (pg/ml)	313 [107–531]	126 [79–411]	0.6
TNF- α (pg/ml)	9.9 [7.8–10.5]	4.4 [3–5]	0.001 ^a
Baseline DPV (cm/s)	34 $\pm$ 12	27 $\pm$ 5	0.01
Hyperemic DPV (cm/s)	62 $\pm$ 18	73 $\pm$ 15	0.003 ^a
CFR	2.2 $\pm$ 0.7	3.02 $\pm$ 0.8	<0.0001 ^a
Mild diastolic dysfunction, n (%)	8 (21.6)	2 (5.4)	0.04

CFR, coronary flow reserve; DPV, diastolic peak velocity; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; PASI, psoriasis area severity index; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; VEGF, vascular endothelial growth factor.

^a Significante con correzione di Bonferroni.

Tabella 3. Analisi di regressione logistica multivariata delle variabili associate a un CFR ≤ 2.5 .

Variabili	OR (95% IC)	p
PASI (per unità)	1.058 (1.025 – 1.091)	<0.001
Durata della psoriasi (per anno)	1.046 (1.022 – 1.069)	<0.001
Presenza di artrite psoriasica	1.938 (1.138 – 3.300)	0.015
Presenza di ipertensione	2.169 (1.203 – 3.911)	0.010

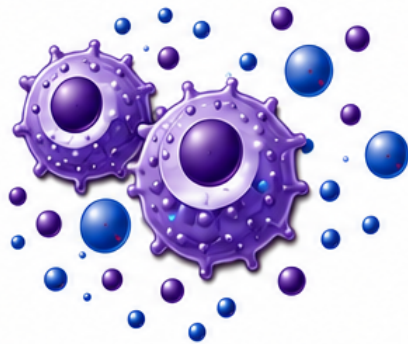
¹ Il modello includeva età, PASI, durata della psoriasi, BMI, iperlipidemia, abitudine al fumo, presenza di artrite psoriasica e ipertensione, e uso di ACE-inibitori e statine.

CMD E HFpEF: UN PARADIGMA EMERGENTE

La disfunzione microvascolare come anello di congiunzione tra infiammazione, disfunzione endoteliale e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata

1. INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO

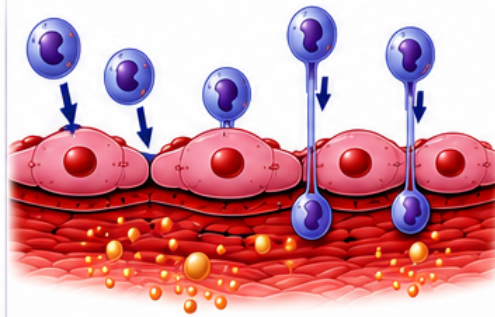
- Adiposità viscerale
- Invecchiamento
- Ipertensione
- Diabete mellito
- Sindrome metabolica
- Stress ossidativo



Aumento di citochine pro-infiammatorie (es. IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP)

2. DISFUNZIONE ENDOTELIALE

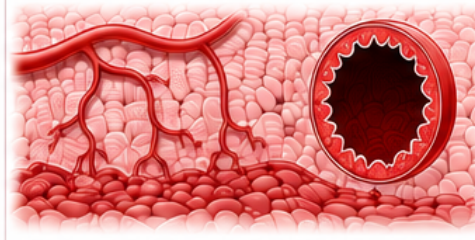
- Ridotta biodisponibilità di NO
- Aumento di ROS e stress ossidativo
- Attivazione di molecole di adesione
- Stato pro-trombotico
- Vasocostrizione



Alterata funzione endoteliale sistemica e microvascolare

3. DISFUNZIONE MICROVASCOLARE CORONARICA (CMD)

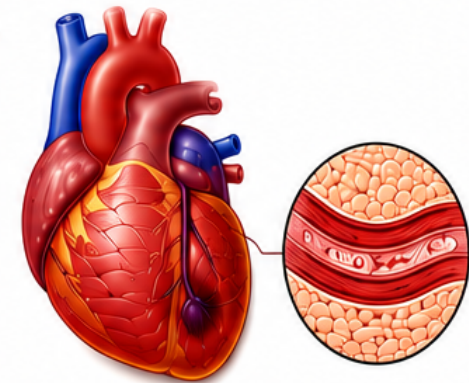
- Ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente
- Aumentata resistenza microvascolare
- Ridotto flusso coronarico di riserva (CFR)
- Rarefazione microvascolare
- Disfunzione endotelio-indipendente
- Ischemia miocardica subendocardica



Ridotta capacità di aumentare il flusso in risposta alla richiesta metabolica

4. RIMODELLAMENTO CARDIACO E HFpEF

- Ipertrofia ventricolare concentrica
- Fibrosi miocardica
- Aumento della rigidità ventricolare
- Disfunzione diastolica
- Aumento pressioni di riempimento



Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF)

TAKE HOME MESSAGES



1. La CMD è frequente e non benigna:

associata a maggiore rischio di eventi cardiovascolari e mortalità.



2. Due fenotipi principali:

funzionale (alterazioni del tono e funzione endoteliale)
e strutturale (riduzione della densità capillare e rimodellamento arteriolare).



3. CFR ridotta = forte predittore di prognosi sfavorevole:

indipendente e superiore alla stenosi coronarica angiografica.



4. Infiammazione: un driver chiave della CMD.

Favorisce disfunzione endoteliale, stress ossidativo e rimodellamento microvascolare.
Marker infiammatori (es. PCR, IL-6) e strategie anti-infiammatorie
rappresentano bersagli terapeutici promettenti.



Riconoscere, valutare e trattare precocemente la CMD
migliora la prognosi cardiovascolare e la qualità di vita dei pazienti.



GRAZIE



PER L'ATTENZIONE

