



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO NELLA PREVENZIONE E NEL
TRATTAMENTO DELL'ATEROSCLEROSI E
DELL'IPERCOLESTEROLEMIA**

Relatore: Prof. RIGONI MICHELA

Laureando: DECARLI ANDREA

N° di matricola: 1225986

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
CAPITOLO I: “ATEROSCLEROSI”	
1.1. LA RISPOSTA INFIAMMATORIA E I MECCANISMI RESPONSABILI.....	3
1.2. PATOGENESI DELL’ATEROSCLEROSI.....	11
1.3. DIAGNOSI ED INCIDENZA.....	13
1.4. CONSEGUENZE PRINCIPALI DELLA MALATTIA.....	16
CAPITOLO II: “FATTORI DI RISCHIO: IL RUOLO DEL COLESTEROLO”	
2.1. FATTORI DI RISCHIO.....	19
2.2. DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI TIPI DI LIPOPROTEINE.....	21
2.3. RUOLI DEL COLESTEROLO NELL’ORGANISMO E CORRELAZIONE CON LA PATOLOGIA.....	23
CAPITOLO III: “PREVENZIONE DELLA MALATTIA”	
3.1. IL RUOLO DELLA DIETA.....	26
3.2. L’IMPORTANZA DELL’ESERCIZIO FISICO NELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA.....	33
CAPITOLO IV: “L’ESERCIZIO FISICO COME CURA”	
4.1. MODALITÀ DI ALLENAMENTO CONSIGLIATE.....	37
CONCLUSIONI.....	41

INTRODUZIONE

I ritmi frenetici della società moderna hanno portato gli individui ad una maggiore sedentarietà ed a trascurare sane abitudini alimentari nel tentativo di guadagnare più tempo possibile durante la giornata. Questo ha portato, col passare del tempo, alla diffusione di molte patologie che fino al secolo scorso colpivano solo una piccola parte della popolazione; tra queste troviamo aterosclerosi e ipercolesterolemia, due patologie correlate che, se diagnosticate preventivamente e trattate adeguatamente dal punto di vista farmacologico e, soprattutto, attraverso la pratica dell'esercizio fisico, possono avere prognosi incredibilmente positive per i soggetti che ne sono colpiti. Questo elaborato si pone dunque l'obiettivo di analizzare l'origine e i segni tipici che caratterizzano le due patologie, e di indagare come specifici protocolli di allenamento possano ridurre l'incidenza e la gravità.

CAPITOLO I

“ATEROSCLEROSI”

1.1.LA RISPOSTA INFIAMMATORIA E I MECCANISMI RESPONSABILI

L'aterosclerosi è una patologia caratterizzata da un'inflammatione di tipo cronico che va a colpire i vasi arteriosi con conseguenze importanti a livello dell'intero organismo. È quindi opportuno andare a definire in primo luogo il concetto di inflammatione. L'inflammatione è un meccanismo di difesa innato a carico dei tessuti connettivi vascolarizzati e generalmente innescato da un danno di tipo fisico (radiazioni, temperatura, elettricità o trauma meccanico), chimico (da sostanze endogene o esogene) o biologico (da microrganismi che causano lesioni o immissione di sostanze chimiche nel torrente circolatorio), che vede la cooperazione di molti tipi cellulari e la produzione di una serie di mediatori chimici che, una volta riconosciuto l'agente dannoso e, laddove possibile, agiscono allo scopo di eliminarlo e così ripristinare struttura e funzione del tessuto colpito. Questo sistema di difesa può essere di due tipologie differenti a seconda della durata dell'intero processo e dalla natura dell'essudato, un liquido acquoso derivato dal plasma contenente proteine plasmatiche e cellule ematiche:

- Inflammatione acuta, caratterizzata da breve durata e da un essudato contenente neutrofili, polimorfonucleati e macrofagi
- Inflammatione cronica, caratterizzata da lunga durata e da un essudato contenente linfociti, plasmacellule e macrofagi

Nonostante le differenze che caratterizzano soprattutto le cellule responsabili della risposta e la durata della stessa, entrambi questi meccanismi di inflammatione sono strettamente collegati, soprattutto perché la cronicizzazione è frequentemente la conseguenza di un fenomeno infiammatorio acuto non risolto; è quindi necessario andare ad analizzare più nello specifico questi due differenti fenomeni.

Nel fenomeno infiammatorio acuto possiamo osservare una serie di processi che sono conseguenza delle modificazioni che avvengono a livello del microcircolo

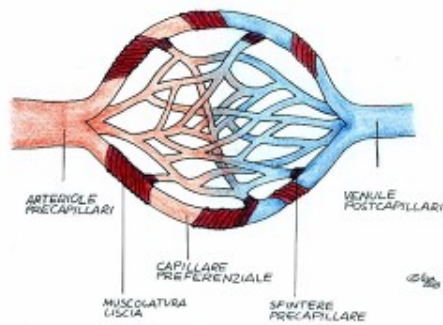


Figura 1 "La sede del processo infiammatorio: il microcircolo". Tratto da 'Patologia e Fisiopatologia generale per le Scienze motorie', Prof. E. Damiani.

(figura 1): esso consiste nelle porzioni terminali del circolo sanguigno dove le arteriole formano i capillari da cui originano le venule. Nel letto capillare, in condizioni normali, non scorre sangue a causa del controllo di un particolare tipo di sfinteri, detti sfinteri precapillari; tuttavia, in caso di risposta infiammatoria, assistiamo al processo di *angioflogosi*, il quale determina due reazioni

fondamentali che danno due effetti differenti:

- Iperemia, ossia l'aumento del flusso vascolare, causata dalla vasodilatazione delle arteriole pre-capillari e da un rilassamento degli sfinteri pre-capillari
- Aumento della permeabilità vascolare per la contrazione delle cellule endoteliali delle venule post-capillari, associato a modificazioni del citoscheletro delle cellule stesse che permettono un aumento dello spazio tra le cellule

La conseguenza diretta di questi due processi è la formazione del cosiddetto essudato, un liquido infiammatorio che tende ad accumularsi nell'interstizio e che ha diversi effetti benefici:

- Diluizione di eventuali agenti batterici
- Permette di concentrare anticorpi e proteine del complemento con funzione battericida e/o neutralizzare il patogeno
- Azione di contenimento mediante la formazione di una barriera meccanica in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina

L'essudato rappresenta uno dei segni tipici che caratterizzano l'infiammazione acuta: questi segni vengono definiti segni cardinali dell'infiammazione e sono proprio la conseguenza dei fenomeni vascolari che la caratterizzano. Questi segni sono stati definiti già nel I secolo d.C. dall'enciclopedista romano Aulo Celso, il

quale ne notò la presenza ricorrente in diversi soggetti che presentavano una risposta infiammatoria acuta, e sono:

- *Rubor* o rossore
- *Calor* o calore
- *Tumor* o gonfiore
- *Dolor* o dolore

Solo successivamente, a questi quattro segni cardinali venne aggiunta la *Functio laesa*, o perdita di funzione, da parte di Rudolf Virchow.

La presenza di questi cinque segni cardinali e, di conseguenza, le reazioni di iperemia e aumento della permeabilità vascolare, sono possibili grazie a delle particolari molecole definite *mediatori*, che svolgono diverse funzioni fondamentali per quanto riguarda l'inizio del processo infiammatorio, la sua amplificazione e il suo termine. Questi mediatori possono essere di natura diversa (mediatori lipidici, proteici e di origine plasmatica) e avere ruoli differenti.

Il “principe” tra i mediatori vasoattivi è l'istamina, una molecola che deriva dalla rimozione del gruppo carbossilico da un precursore chiamato “istidina”, il quale media tre azioni fondamentali nell'ambito infiammatorio: la vasodilatazione, l'adesione dei neutrofili e l'aumento della permeabilità vascolare. Questi tre processi sono possibili grazie al legame che l'istamina stessa forma con dei recettori localizzati in diverse sedi, tra cui i recettori H1 localizzati prevalentemente nelle cellule endoteliali. A livello delle arteriole pre-capillari, il legame dell'istamina promuove il rilasciamento della muscolatura liscia vasale, con conseguente vasodilatazione, mentre nel versante venoso l'interazione istamina-H1 causa la contrazione delle cellule stesse e un conseguente aumento della permeabilità. Per quanto riguarda i mediatori lipidici, vanno ricordati prostaglandine e leucotrieni, che svolgono la stessa funzione dell'istamina, con i secondi dotati inoltre di attività chemiotattica. Troviamo poi i mediatori proteici, come le citochine, delle fondamentali molecole pro-infiammatorie o anti-infiammatorie che svolgono una moltitudine di azioni a livello locale o sistemico. Quelle pro-infiammatorie aumentano le capacità adesive dei polimorfonucleati richiamati dal circolo, l'attività dei fagociti e le capacità citotossiche da parte di NO (aumentando la sua secrezione andando a stimolare l'attività dei macrofagi) e dei ROS (specie reattive

dell'ossigeno presenti nell'organismo) e inducono le chemochine, ossia molecole chemiotattiche: infatti, in seguito alla produzione di due citochine pro-infiammatorie, TNF e IL-1, vengono prodotte le chemochine, proteine a basso peso molecolare che hanno il compito di attivare e reclutare i leucociti nei siti di infiammazione. Le citochine anti-infiammatorie, invece, entrano in gioco in una fase successiva per terminare il processo infiammatorio.

Tra i mediatori di origine plasmatica ricordiamo principalmente il sistema del complemento, formato da 9 proteine plasmatiche che si attivano in sequenza con un meccanismo a cascata; questo sistema svolge un ruolo fondamentale nella difesa dei microbi formando prodotti che inducono la lisi degli agenti patogeni e delle cellule da essi alterate, facilitando la fagocitosi, favorendo la chemiotassi e amplificando la reazione infiammatoria.

Di seguito viene riportata una tabella che illustra i principali mediatori sopraelencati e le rispettive attività:

MEDIATORE	NATURA	TIPOLOGIA DI MEDIATORE	ATTIVITA'
Istamina	Proteica	Vasoattivo	-vasodilatazione -adesione dei neutrofil -aumento della permeabilità
Prostaglandine	Lipidica	Lipidico	-vasodilatazione -adesione dei neutrofil -aumento della permeabilità
Leucotrieni	Lipidica	Lipidico	-vasodilatazione -adesione dei neutrofil -aumento della permeabilità -attività chemiotattica -broncocostrizione
Citochine	Proteica	Proteico	-aumento delle capacità adesive dei polimorfonucleati -aumento dell'attività dei fagociti

			-induzione delle chemochine -amplificazione della risposta infiammatoria
Sistema del complemento	Proteica	Proteine	-induzione della lisi di agenti patogeni -facilitazione della fagocitosi -amplificazione della risposta infiammatoria

La risposta infiammatoria acuta può rimanere localizzata in un particolare distretto o diventare sistemica, nel qual caso si manifestano una serie di effetti quali una condizione di leucocitosi, ossia un aumento del numero dei leucociti circolanti; questo è il risultato dell'azione di citochine pro-infiammatorie che vanno ad agire a livello del midollo osseo, stimolando la proliferazione di precursori e il rilascio in circolo dei leucociti maturi. Il tipo di leucocita che viene prodotto dipende strettamente dalla causa dell'infiammazione; avremo quindi diverse condizioni differenti:

- Neutrofilia, nella maggior parte delle infiammazioni batteriche
- Eosinofilia, nei casi di asma bronchiale e infiammazioni da parassiti
- Linfocitosi, nei casi di mononucleosi infettiva e rosolia
- Monocitosi, nei casi di infiammazioni croniche

Oltre a questa condizione di leucocitosi, si assiste all'aumento delle cosiddette proteine di fase acuta prodotte a livello epatico, proteine la cui concentrazione aumenterà in maniera tale che esse possano espletare le loro funzioni; tra le principali troviamo:

- Proteine del complemento C₃ e C₄, favoriscono l'aggregazione, la lisi e la fagocitosi delle cellule bersaglio
- Proteina C reattiva, favorisce l'opsonizzazione batterica e l'attivazione della via del complemento

- Proteina A amiloide del siero, favorisce il reclutamento delle cellule immunitarie nel sito di infiammazione e l'attivazione della via del complemento
- Fibrinogeno, fattore della coagulazione che favorisce l'intrappolamento dei patogeni in trombi

L'aumento delle sopraelencate proteine di fase acuta va a discapito di altre, come albumina, transferrina, transtiretina, antitrombina e transcortina, la cui concentrazione infatti diminuirà in maniera tale da risparmiare aminoacidi che verranno usati principalmente per la produzione di proteine di fase acuta.

Particolare attenzione va inoltre posta al fibrinogeno. L'aumento del fibrinogeno nel sangue fa sì che gli eritrociti siano "intrappolati" in una sorta di maglia che riduce le forze di repulsione fra gli stessi. Questo fatto viene rilevato da un esame specifico che misura la VES (Velocità di Sedimentazione degli Eritrociti), ossia la velocità con la quale gli eritrociti si separano dal plasma in seguito a centrifugazione; in condizioni di infiammazione, infatti, la VES tenderà ad aumentare in quanto gli eritrociti, trovandosi imbrigliati in una struttura di fibrinogeno più pesante, tenderanno a precipitare più rapidamente.

Durante l'infiammazione sistemica si possono avere alterazioni della termoregolazione dell'organismo: le citochine pro-infiammatorie rilasciate nel torrente circolatorio stimolano nelle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica l'attivazione delle ciclossigenasi COX, gli enzimi che causano l'incremento della produzione delle prostaglandine: queste diffonderanno dalle cellule endoteliali della barriera fino ai neuroni del centro termoregolatore dell'ipotalamo, provocando l'innalzamento della soglia di sensibilità termica e una nuova temperatura di riferimento maggiore di 37°. L'innalzamento della temperatura risulta fondamentale in quanto causa un incremento dell'efficienza dei meccanismi leucocitari di uccisione, il blocco della replicazione di molti patogeni e un aumento del metabolismo basale.

Tutti i processi e meccanismi che siamo andati a descrivere tendono ad esaurirsi una volta che l'agente lesivo sarà stato rimosso, l'essudato riassorbito, le cellule morte eliminate e le eventuali parti di tessuto andate perse sostituite. Particolare attenzione va posta a riguardo di quest'ultimo punto: infatti, in seguito alla

rimozione della causa, nel caso in cui non ci sia stata morte tissutale, si potrà tornare alle condizioni normali (*risoluzione*). Questo caso però è poco frequente, e caratterizza quelle lesioni molto “leggere” come le punture d’insetto. Con maggior frequenza, invece, il tessuto colpito dal fenomeno infiammatorio sarà in una condizione di danno, che generalmente determina due esiti differenti, legati soprattutto al tipo di cellule che vengono colpite dal fenomeno infiammatorio:

- *Rigenerazione*, che consiste nella sostituzione delle cellule perse con cellule dello stesso tipo, generalmente a partire da cellule staminali; risulta essere un fenomeno caratteristico soprattutto dei tessuti labili (in cui il compartimento germinativo è in funzionamento continuo permettendo quindi un continuo rinnovo dei tessuti) e meno per le cellule stabili (ossia quei tessuti in cui il compartimento germinativo si attiva solo in determinate condizioni conseguenti ad un danno, o il danno causa una diretta proliferazione delle cellule del tessuto, come avviene nel fegato)
- *Riparazione*, che consiste nella sostituzione del tessuto andato perso a causa del danno con del tessuto connettivo fibroso; questo fenomeno, al contrario del precedente, risulta caratteristico di quei tessuti formati da cellule perenni (ossia quel tipo di cellule altamente specializzate con scarse, o assenti, capacità proliferative), e può avvenire in tessuti stabili se il danno è importante.

Come abbiamo detto, affinché un’inflammatione possa essere risolta, devono venire meno le cause scatenanti, e devono inoltre avvenire dei cambiamenti a livello locale che prevedono il riassorbimento dell’essudato infiammatorio e la morte delle cellule infiammatorie una volta che queste hanno esaurito la loro funzione. Nel caso in cui ci sia stata la perdita di tessuto, si assisterà alla proliferazione delle cellule endoteliali in un fenomeno chiamato neoangiogenesi, il quale permetterà la migrazione e proliferazione dei fibroblasti richiamati dalle citochine e dai fattori di crescita: i fibroblasti andranno poi a depositare matrice extracellulare, la quale verrà poi modellata da particolari molecole, chiamate metalloproteasi.

La mancata rimozione della causa di infiammazione causerà invece il permanere di cellule e mediatori infiammatori che, unito alla distruzione tissutale, causerebbe uno stato di infiammazione persistente che andremo a definire con il nome di

infiammazione cronica. L'infiammazione cronica presenta delle sostanziali differenze rispetto al quadro acuto, soprattutto riguardo al tipo di cellule infiammatorie che intervengono nel processo: infatti, in questo caso, le cellule maggiormente interessate sono le cellule mononucleate, che vengono reclutate dal torrente circolatorio e dai tessuti interessati. Tra tutte queste cellule diverse, quelle che svolgono un ruolo fondamentale nel processo sono:

- Linfociti, si occupano della difesa dell'organismo mediante la secrezione di mediatori specifici che vanno ad attivare e richiamare i macrofagi
- Monociti, globuli bianchi che fungono da precursori dei macrofagi, molto più efficienti dei neutrofili
- Macrofagi, cellule la cui proliferazione è stimolata in seguito all'attivazione dei monociti a livello locale e la cui attività è fondamentale nel prolungare i fenomeni che portano alla cronicizzazione dell'infiammazione

La persistenza di uno stato di infiammazione cronica, a lungo andare, risulta essere molto dannoso per tutto l'organismo, in quanto può determinare patologie potenzialmente mortali e invalidanti, quali la Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS) o favorire l'insorgenza di tumori.

L'endotelio svolge un ruolo di primo piano nel processo infiammatorio: un danno a suo carico, che può essere conseguenza di un danno funzionale (come quello causato da ipertensione o diabete) o una disfunzione endoteliale (causata da un aumento delle sostanze vasocostrittrici a discapito di quelle vasodilatatrici) causa un'alterazione della sua permeabilità e può favorire l'insudazione di lipoproteine che, superato l'endotelio stesso, si accumuleranno nella tonaca intima.

1.2. PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI

L'aterosclerosi è una patologia multifattoriale che colpisce principalmente le arterie di medio e ampio calibro; essa è caratterizzata da una progressiva occlusione del vaso interessato a causa della formazione di una placca, detta *placca aterosclerotica* (figura 2), che causa una diminuzione del flusso sanguigno e una serie di complicanze che possono portare alla morte del soggetto

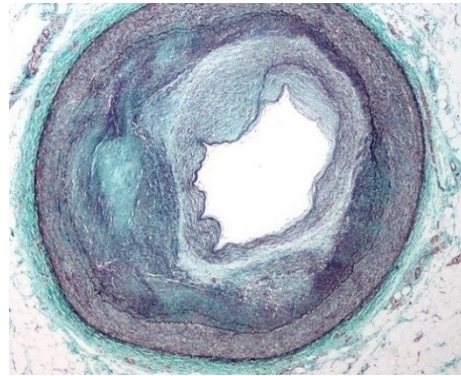


Figura 2 "Placca aterosclerotica che ostruisce l'arteria". Tratta da "medicina360.it"

se non prontamente trattate. La placca aterosclerotica, che viene detta anche *ateroma*, nella fase matura è costituita da un nucleo lipidico attorno al quale sono osservabili diverse componenti cellulari (cellule infiammatorie e cellule muscolari), tessuto connettivo (fibre collagene e fibre elastiche) e depositi lipidici (come colesterolo intra ed extra cellulare), ed è la causa principale dell'aterosclerosi. La risposta infiammatoria che porta alla formazione della placca viene definita "silente" in quanto i sintomi non sono marcati ed evidenti ma principalmente subclinici, che possono cioè essere individuati solo mediante specifici esami. La formazione di suddetta placca aterosclerotica inizia spesso durante l'infanzia quando è osservabile la formazione di alcune strie lipidiche, accumuli di lipidi che però non determinano una variazione del flusso e che possono essere considerate come i precursori della vera e propria placca; esse risultano essere però totalmente asintomatiche, fino a che le loro dimensioni non diventano clinicamente importanti. La formazione della placca segue una serie di tappe che possiamo andare a descrivere specificatamente, e che sono osservabili nella figura 3:

1. Il processo di formazione della placca aterosclerotica comincia con un danno alla parete vascolare arteriosa, che può essere determinato da ipertensione, dislipidemie, diabete e fumo; questo danno risulta essere determinante in quanto causa un aumento della permeabilità e della viscosità del vaso interessato. L'aumento della permeabilità del vaso causa l'insudazione di LDL (Low Density Lipoprotein) e VLDL (Very Low Density Lipoprotein) e la migrazione di monociti richiamati dal torrente

circolatorio: questi andranno a produrre i cosiddetti ROS (radicali liberi dell'ossigeno), molecole altamente instabili che sono in grado di danneggiare le cellule dell'organismo andando ad alterare le principali macromolecole biologiche. I ROS localizzati in sede di lesione causano poi l'ossidazione delle lipoproteine presenti, fattore determinante nell'amplificazione del processo infiammatorio silente in quanto tende a richiamare altri monociti dalla circolazione sanguigna.

2. I monociti, richiamati nella sede di lesione dalle lipoproteine ossidate, si differenziano in macrofagi, i quali andranno a fagocitare le molecole di LDL assumendo un aspetto schiumoso e diventando, appunto, *cellule schiumose*: l'aggregazione di più cellule schiumose causerà la formazione delle cosiddette *strie lipidiche*, le quali aumenteranno poi le proprie dimensioni e, col passare del tempo, voveranno in placca. Tipicamente la formazione di queste strie è osservabile già durante l'infanzia, anche se con la crescita queste potranno aumentare o diminuire le proprie dimensioni o addirittura scomparire. Monociti e piastrine, inoltre, iniziano a rilasciare fattori di crescita causando la migrazione delle cellule muscolari lisce dalla tonaca muscolare all'area di lesione, dove supporteranno l'attività fagocitaria dei macrofagi e produrranno collagene.
3. Il continuo accumulo di lipidi nel tempo causa un progressivo aumento della lesione, che ora prenderà il nome di *ateroma*: in questo stadio la placca si presenta debole e facilmente soggetta a rotture (*placca vulnerabile*), e la maggior parte delle cellule infiammatorie si trova localizzata tra il nucleo lipidico e l'endotelio danneggiato.
4. Il momento "finale" che porta alla formazione della placca aterosclerotica matura lo incontriamo quando le cellule muscolari lisce, migrate in sede di lesione a causa delle sostanze rilasciate dai monociti, depongono fibre collagene che andranno a formare un vero e proprio cappuccio fibroso: in questo stadio, la placca verrà definita *fibroateroma*. La stabilità di questa nuova formazione dipenderà sia dalle dimensioni del cappuccio fibroso, sia da quelle del nucleo lipidico.

Questa sequenza di eventi comporta una serie di conseguenze che, se non prontamente trattate, possono portare gravi danni all'individuo; le principali conseguenze sono determinate dall'aumento delle dimensioni della placca, che può andare ad ostruire od occludere completamente il vaso, oppure dalla rottura della stessa, che può determinare un aneurisma.

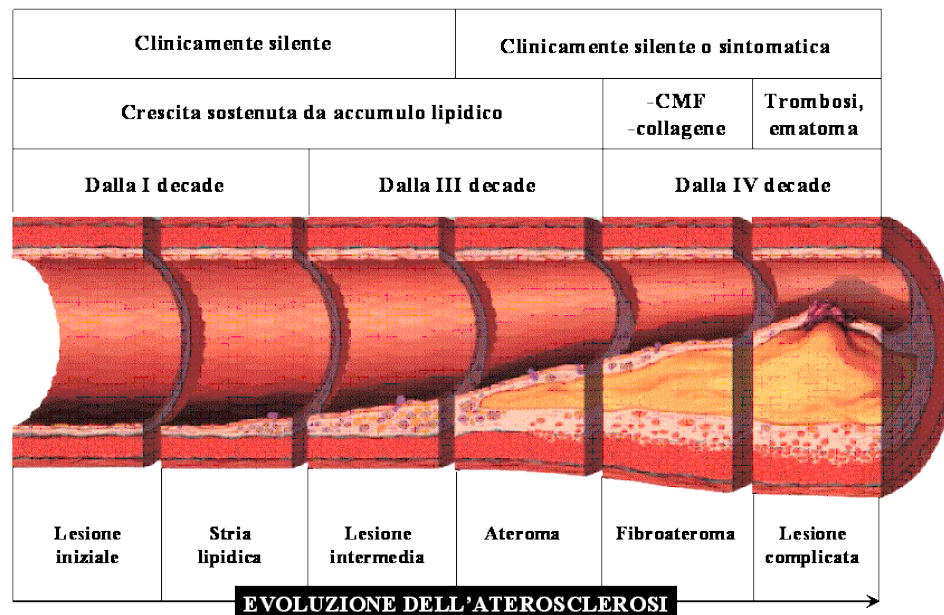


Figura 3 "Evoluzione dell'aterosclerosi". Tratta da "cuorevivo.it"

1.3. DIAGNOSI ED INCIDENZA

L'aterosclerosi rappresenta una delle patologie con maggiore incidenza ogni anno a livello globale. Più che l'aterosclerosi, sono conosciute le condizioni patologiche da essa causate: tra le tante, troviamo infatti i più comuni infarti, aneurismi, ictus ischemici e trombi, tutte patologie che sono una diretta conseguenza della formazione della placca aterosclerotica nella parete interna del lume. Come viene evidenziato da alcune ricerche, le malattie cardiovascolari colpiscono 471 milioni di persone e causano la morte di ben 17.6 milioni di individui ogni anno, numeri che sono purtroppo destinati a salire fino a 24 milioni entro il 2030¹.

Il colesterolo veicolato dalle LDL rappresenta uno dei fattori che maggiormente influenza l'incidenza di questa patologia: di conseguenza, tenere sotto controllo il suo livello nei soggetti sani (in quanto i pazienti che soffrono di ipercolesterolemia familiare tendono ad avere livelli elevati anche controllando l'alimentazione) risulta essere un'azione fondamentale che può avere dei risvolti decisivi nella prevenzione. Tuttavia, nonostante esistano delle linee guida emanate dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dalla Società Europea di Aterosclerosi (EAS) che indicano i valori soglia al di sopra dei quali si va incontro al rischio di sviluppare la patologia aterosclerotica per fascia d'età, solo una ridotta percentuale di soggetti riesce a rispettarle.

Nel nostro Paese, i dati rispecchiano l'andamento poco incoraggiante mostrato dal resto dei Paesi presi in esame dallo studio; infatti, una ricerca² ha mostrato come solo il 37% dei pazienti affetti da una malattia coronarica presenta un livello di colesterolo sufficientemente basso (indicativamente inferiore a 70mg/dL), mentre nei soggetti che hanno già accusato un infarto miocardico, e che quindi dovrebbero essere più controllati riguardo ai livelli di colesterolo LDL circolante, la percentuale di pazienti che rispetta il limite massimo è solamente del 52,5%: questo sta ad indicare come, nonostante la patologia già presente, rispettivamente il 63% e il 47,5% dei pazienti presenti livelli eccessivi di colesterolo che possono portare, col passare del tempo, ad un peggioramento della condizione.

Dopo aver approfondito l'incidenza della malattia a livello globale, è bene andare a presentare i metodi diagnostici della patologia stessa; nonostante ne esistano molti differenti che ci permettono di diagnosticare questa patologia utilizzando tecniche più o meno invasive, andremo ad analizzare di seguito quelli che vengono considerati più precisi e approfonditi³.

- **Ultrasonografia B-MODE:** questa tecnica rappresenta uno dei metodi diagnostici non invasivi più utilizzati, in quanto permette, tramite delle immagini realizzate grazie ad un sistema di ultrasuoni, di avere una rappresentazione visiva delle eventuali placche aterosclerotiche presenti a livello della tonaca intima del vaso di interesse. Essa è molto importante in quanto permette di dare un così detto *score di placca*, un punteggio che ci permette di valutare la placca aterosclerotica quantitativamente,

indicandone cioè spessore, area e volume, ma anche sotto il profilo della composizione, evidenziando eventuali nuclei necrotici o emorragie interplacca; questa tecnica risulta molto importante anche in ambito preventivo se a sottoporvisi sono soggetti non ancora sintomatici, in quanto permette di dare una valutazione dell'eventuale rischio di sviluppare la patologia attraverso l'osservazione e l'analisi delle immagini riguardanti stato di salute delle arterie: se le immagini mostrano un'alterazione di grado variabile nella struttura delle arterie, il rischio risulterà essere più o meno elevato in funzione della condizione dell'endotelio analizzato.

- **Imaging coronarico:** questa tecnica ha avuto una notevole espansione soprattutto negli ultimi anni in seguito al miglioramento della tecnologia, la quale permette di dare un valore numerico al calcio coronarico presente proprio all'interno del vaso; la sua identificazione e valutazione è fondamentale a fini diagnostici in quanto esso risulta essere un componente fondamentale delle placche aterosclerotiche. Proprio per questo, il calcio presente all'interno delle arterie è stato attentamente studiato: una ricerca⁴ ha dimostrato che le cellule presenti in corrispondenza della placca, in seguito al danno determinato dai ROS, si stressano e muoiono, causando poi il rilascio di una particolare molecola chiamata PAR (Poly ADP Ribose), la quale andrà a "idratare" e agglomerare le molecole di calcio; queste vere e proprie gocce di calcio che si formeranno andranno poi a legarsi all'endotelio arterioso, dove formeranno poi dei cristalli che, solidificandosi, induriranno le arterie. Di conseguenza, l'eventuale presenza eccessiva di questo elemento può rappresentare uno stato di stratificazione avanzata e un conseguente rischio di rottura del vaso nella quale viene individuata la placca.
- **Angiografia coronarica:** questa tecnica viene tutt'oggi considerata il golden standard per l'analisi dello stato di salute delle arterie coronariche, nonostante esistano molti rischi correlati al suo utilizzo, in quanto permette di individuare in maniera precisa lo stato di pervietà delle arterie analizzate; infatti, mediante un mezzo di contrasto che viene rilevato tramite dei raggi X, è possibile andare ad individuare un'eventuale placca e andarne a

definire dimensioni, composizione e sede in maniera estremamente precisa, e andare di conseguenza a decidere per il trattamento più adeguato.

- **Biomarcatori:** la ricerca di biomarcatori specifici ha avuto crescente espansione negli ultimi anni, soprattutto grazie all'abbattimento dei costi dei materiali necessari per eseguirne la ricerca. Nonostante ne esistano di moltissimi tipi differenti, quelli che risultano essere particolarmente importanti nell'identificazione dell'aterosclerosi sono i marcatori lipoproteici; infatti, la quantificazione di una particolare apoproteina, la apoproteina B (apoB), risulta essere un ottimo quantificatore del rischio di sviluppare una patologia aterosclerotica, in quanto questa apoB non solo è un costituente fondamentale delle LDL (Low Density Lipoprotein), ma risulta esserlo anche delle VLDL (Very Low Density Lipoprotein) e dei chilomicroni, tutti fattori che risultano influire sulla formazione della placca aterosclerotica. La quantificazione della apoB durante l'infanzia consente di predire lo sviluppo di una patologia aterosclerotica in età adulta⁵.

1.4. CONSEGUENZE PRINCIPALI DELLA MALATTIA

L'aterosclerosi è una patologia che prevede la formazione di una placca a livello dell'endotelio che va a ridurre il lume del vaso, e di conseguenza il flusso ematico, e ne indebolisce la parete; essa può colpire tutte le arterie del corpo, ma i danni più gravi si hanno qualora vada a colpire le carotidi, l'aorta e le arterie coronarie.

È bene dunque andare a descrivere le principali complicanze nelle quali si può incorrere se non si interviene per pervenire o trattare la patologia:

- **Calcificazione:** essa è determinata da un accumulo di calcio a livello della tonaca intima del vaso, causato principalmente dal rilascio di PAR da parte delle cellule andate incontro a necrosi: questo lega il calcio e lo agglomera a formare dei cristalli che andranno a disporsi in corrispondenza dei componenti elastici del vaso stesso andando ad incrementare la sua rigidità. Questo accumulo risulta quindi estremamente dannoso in quanto, come

abbiamo detto, porta ad un irrigidimento del vaso, che diventa quindi più fragile e soggetto a rottura.

- **Angina pectoris:** con questo termine si intende un dolore toracico che tende a manifestarsi nella parte posteriore dello sterno e ad irradiarsi a spalla e braccio sinistro, sintomi che spesso lo fanno confondere con un infarto miocardico. Questo dolore è determinato da una diminuzione del flusso sanguigno all'interno dei vasi coronarici, proprio a causa dell'ostruzione causata dall'occlusione del vaso stesso, e si manifesta quando le richieste di ossigeno non possono essere soddisfatte dalla normale circolazione coronarica. La conseguenza di episodi di angina pectoris risulta essere una leggera, temporanea e reversibile ischemia, che viene risolta con il riposo e la somministrazione di nitroglicerina, la quale viene convertita in ossido nitrico in grado di rilasciare la muscolatura liscia del vaso e, di conseguenza, aumentare il lume dello stesso e permettere un incremento della circolazione.
- **Infarto miocardico:** esso rappresenta sicuramente uno delle conseguenze più gravi dell'aterosclerosi. Il costante aumento delle dimensioni della placca ateromatosa, infatti, può portare ad una totale occlusione del vaso coronarico, il quale morirà a causa del mancato apporto di ossigeno e causerà anche la morte dei tessuti che irrorava. Il grado del danno dipende dal diametro del vaso che andrà ad occludersi e dall'eventuale presenza o meno di collaterali: l'occlusione dell'arteria coronaria di sinistra, ad esempio, risulta essere la più dannosa in quanto essa irrorava circa l'85% del tessuto cardiaco.
- **Tromboembolia:** con il termine tromboembolia si intende la formazione di un trombo, un coagulo di sangue che normalmente rimane attaccato alla parete del vaso ma, in determinate condizioni, può staccarsi ed andare in circolo. La formazione del trombo è determinata dall'attività delle piastrine, le quali, in condizioni fisiologiche, non aderiscono all'endotelio arterioso; tuttavia, con il progredire dello sviluppo della placca e il conseguente danneggiamento della superficie endoteliale, viene attivata la cascata della coagulazione che causerà un'aggregazione piastrinica: questo comporterà la

formazione di un coagulo di sangue che si svilupperà all'interno del lume. In questo caso, possiamo andare incontro a due scenari differenti: il trombo continua ad accrescersi fino ad occludere completamente il vaso e determinando dunque un evento ischemico, oppure il flusso sanguigno "strappa" il coagulo (che in questo caso prenderà il nome di embolo) e questo inizia a viaggiare attraverso la circolazione con il rischio di occlusione di un vaso di dimensioni minori anche a distanza dalla sede del trombo. Questa conseguenza risulta estremamente pericolosa, soprattutto nel caso in cui vada ad occludere un vaso cardiaco o, addirittura, uno encefalico, che causerebbe un grave danno da ipossia e, se non trattato, la morte del soggetto.

- Emorragia: un'altra delle conseguenze peggiori in cui possiamo incorrere in caso di peggioramento della condizione del vaso è un evento emorragico. Infatti, il vaso sanguigno, se estremamente danneggiato a livello strutturale, in seguito ad un improvviso aumento della pressione sanguigna può andare incontro ad una rottura causando la fuoriuscita ematica e tutte le conseguenze ad essa correlate.
- Aneurisma: l'ultima conseguenza principale che analizziamo è l'aneurisma; esso rappresenta una dilatazione permanente di un tratto della parete del vaso sanguigno (dovuta alla migrazione delle cellule muscolari verso l'intima), che risulterà indebolito e, di conseguenza, più sensibile alla rottura: se questa dovesse avvenire, soprattutto una volta raggiunti livelli critici nello spessore della parete, potrebbe determinare un'emorragia interna dall'entità variabile in base al vaso colpito che potrebbe risultare fatale (ad esempio, l'aneurisma aortico).

CAPITOLO II

“FATTORI DI RISCHIO: IL RUOLO DEL COLESTEROLO”

2.1. FATTORI DI RISCHIO

L'aterosclerosi è una patologia multifattoriale, ossia una patologia determinata da più fattori i quali, agendo congiuntamente a livello dell'organismo, determinano l'insorgenza della malattia. Esistono dei fattori di rischio non modificabili e dei fattori modificabili. Tra i fattori non modificabili troviamo:

- Età: l'incidenza della patologia aumenta con l'aumentare dell'età, e in maniera molto rapida dopo i 60 anni
- Predisposizione genetica: la diagnosi di aterosclerosi precoce in un parente di primo grado maschio prima dei 55 anni, o in un parente di primo grado femmina prima dei 65 anni, indica un aumento consistente del rischio di sviluppare la patologia
- Sesso: il sesso maschile è stato verificato essere maggiormente predisposto a sviluppare la patologia⁶ rispetto alle donne per un effetto protettivo esercitato dagli estrogeni

I fattori modificabili rappresentano quei fattori sui quali si può agire in maniera tale da andare a ridurre l'incidenza della malattia; i principali, e più ricorrenti, sono:

- Dislipidemie: alterazioni dei livelli di lipidi, in particolare colesterolo, circolanti nel sangue rappresentano uno dei fattori più rilevanti nel determinare l'insorgenza della malattia.
- Omocisteina: questo aminoacido risulta essere un prodotto intermedio del metabolismo di un altro aminoacido, la metionina, normalmente presente nella dieta. È stato dimostrato come questo risulti essere uno dei fattori chiave che promuove la lesione endoteliale tipica dell'aterosclerosi: infatti, l'omocisteina promuove la proliferazione delle cellule muscolari lisce, e pare danneggi l'endotelio e causi l'ossidazione delle LDL. Dunque, il controllo dei livelli di omocisteina dev'esser molto accurato, ed eventuali

alterazioni andranno trattate con somministrazione di acido folico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ che regolano il metabolismo dell'aminoacido nel sangue.

- Diabete mellito: a causa dei processi che lo caratterizzano e dei prodotti finali che ne derivano, è stato osservato un aumento della sintesi di citochine pro-infiammatorie e delle specie reattive dell'ossigeno, che sappiamo giocare un ruolo importante nella formazione della placca aterosclerotica. Dai test eseguiti è risultato⁷ che i soggetti diabetici hanno un rischio di sviluppare la patologia del 9.9% maggiore rispetto ai soggetti sani.
- Fumo di tabacco: è stato verificato⁸ che la nicotina contenuta all'interno delle sigarette ha una moltitudine di effetti dannosi per il nostro organismo, non solo a livello polmonare ma anche a livello cardiocircolatorio; infatti, il fumo attivo o passivo può aumentare la viscosità del sangue andando a regolare i livelli di fibrinogeno ed ematocrito, aumentare LDL e ridurre HDL e stimolare la vasocostrizione, tutti fattori che risultano essere determinanti in una condizione aterosclerotica. Dai test eseguiti⁹ è risultato infatti che i soggetti fumatori e gli ex fumatori hanno un rischio di sviluppare la patologia del 35.7% maggiore rispetto ai soggetti sani.
- Ipertensione: è il maggior fattore di rischio. Può provocare risposte infiammatorie mediate dall'ormone angiotensina II, che porta all'attivazione di molecole (come le citochine pro-infiammatorie e l'anione superossido) estremamente dannose per la struttura del vaso. Dai test eseguiti¹⁰ è risultato che i soggetti ipertesi hanno un rischio di sviluppare la patologia del 17.9% maggiore rispetto ai soggetti sani.
- Rapporto tra ApoB e ApoA1: ApoB è una apoproteina i cui livelli permettono di quantificare in maniera precisa l'ammontare delle lipoproteine aterogeniche, essendo un componente fondamentale delle LDL e VLDL; ApoA1, invece, è una apoproteina che costituisce principalmente le HDL. Dai test eseguiti è risultato che un rapporto crescente tra ApoB e ApoA1 espone ad un rischio di sviluppare la patologia del 49.2% maggiore¹¹ tra i soggetti appartenenti al terzo quartile rispetto ai soggetti appartenenti al primo quartile, in quanto sta a significare che sono presenti

alti livelli di ApoB (e, di conseguenza, di lipoproteine aterogeniche) e/o bassi livelli di ApoA1 (e, di conseguenza, di HDL).

2.2. DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI TIPI DI LIPOPROTEINE

Come abbiamo detto precedentemente, uno dei fattori di rischio modificabili che è risultato avere effetti consistenti nel determinare la patologia è rappresentato dalle dislipidemie: con questo termine si intende, in maniera generica, un'alterazione dei livelli circolanti di colesterolo; prima però di andare ad analizzare i livelli indicati per non incorrere nel rischio di danneggiare l'apparato cardiovascolare, è bene andare a descriverlo. Il colesterolo è un lipide naturalmente presente nelle membrane cellulari e può essere introdotto con la dieta o prodotto direttamente dal nostro organismo, principalmente a livello epatico. Quando i livelli di colesterolo rimangono all'interno dei limiti fisiologici, esso non va a creare alcun problema al nostro organismo, ma anzi svolge una serie di ruoli fondamentali per la sua sopravvivenza (ad esempio ruolo strutturale come costituente delle membrane cellulari o ruolo di precursore molecolare degli ormoni aldosterone, cortisolo, testosterone e vitamina D3); quando invece i suoi livelli aumentano oltre un certo limite, la situazione va prontamente affrontata in quanto esso tende a depositarsi sulla parete dei vasi sanguigni e a formare un principio di placca aterosclerotica che può andare ad indurire e ostruire il vaso stesso.

Nel sangue il colesterolo circola complessato all'interno delle apolipoproteine (figura 4), molecole composte da un nucleo idrofobico dov'è localizzato il colesterolo esterificato, una parte proteica detta apolipoproteina, trigliceridi ed uno strato fosfolipidico che isola l'ambiente interno da quello esterno. La formazione di queste singolari molecole è necessaria in quanto, essendo il colesterolo un lipide, non è solubile nel plasma e

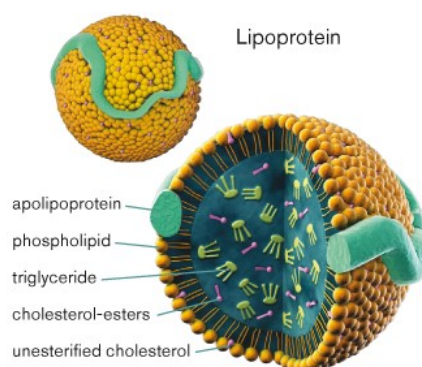


Figura 4 "Struttura di una lipoproteina. Tratta da <https://www.chimicamo.org/biochimica/lipoproteine/>

necessita quindi di un trasportatore per potersi muovere all'interno del corrente circolatorio. Esistono diversi tipi di lipoproteine, le quali si differenziano tra loro soprattutto per la densità, determinata dalla quantità di colesterolo che viene legata:

- HDL (High Density Lipoprotein), definito anche colesterolo buono, è molto importante in quanto permette di rimuovere il colesterolo dalle pareti dei vasi e trasportarlo al fegato dove verrà poi smaltito; è dunque importante mantenere livelli elevati di questo tipo di colesterolo, ad esempio attraverso la pratica di esercizio fisico regolare ed evitando il fumo di sigaretta¹². Esso è costituito principalmente dalla parte proteica, e in misura minore da colesterolo, fattore che rende possibile legare il colesterolo cellulare e trasportarlo nel circolo.
- LDL (Low Density Lipoprotein), definito anche colesterolo “cattivo”, si occupa del trasporto del colesterolo sintetizzato dal fegato verso le cellule del corpo. Esso, al contrario, è costituito principalmente da colesterolo, e in misura minore dalla parte proteica, fattore che favorisce il suo accumulo nelle cellule.
- VLDL (Very Low Density Lipoprotein), sono le lipoproteine a densità minore in quanto presentano un grosso quantitativo di colesterolo al loro interno. Di conseguenza, sono anch'esse implicate nella formazione della placca aterosclerotica.
- IDL (Intermediary Density Lipoprotein), sono considerate i resti delle proteine VLDL dopo che queste hanno ceduto trigliceridi al tessuto adiposo e muscolare e hanno intrattenuto scambi lipidi e proteine con una lipoproteina HDL.
- Chilomicroni, sono le lipoproteine a minor densità e si occupano del trasporto di colesterolo e trigliceridi introdotti con la dieta e assimilati a livello dell'intestino.

Analizzando le loro caratteristiche si deduce quindi che livelli elevati di HDL hanno un effetto positivo sul nostro organismo in quanto permettono il mantenimento di livelli fisiologici di colesterolo ematico, al contrario elevati livelli di LDL e VLDL hanno un effetto negativo sul nostro organismo in quanto causano accumulo di colesterolo all'interno dei vasi sanguigni. Grazie agli studi del centro di ricerca

*Humanitas Research Hospital*¹³, abbiamo a disposizione delle tabelle che ci permettono di verificare l'eventuale stato di fisiologia o di alterazione dei livelli circolanti di colesterolo, come quella sottostante:

	VALORI(mg/dL)	RISCHIO CARDIOVASCOLARE
COLESTEROLO TOTALE	<200: normale	Basso(valore desiderabile)
	200-239: borderline alto	Moderato
	>240: alto	Alto
COLESTEROLO LDL	<130: normale	Basso(valore desiderabile)
	130-159: borderline alto	Moderato
	>159: alto	Alto
COLESTEROLO HDL	<40 uomini,<50 donne: basso	Alto
	40/50-59: normale	Moderato
	<60: alto	Basso(valore desiderabile)

Questa tabella ci fornisce dei valori di riferimento che ci permettono di categorizzare i singoli soggetti e andare ad individuare il rischio cardiovascolare associato al rispettivo livello di colesterolo ematico.

2.3. RUOLI DEL COLESTEROLO NELL'ORGANISMO E CORRELAZIONE CON LA PATOLOGIA

Il colesterolo a livelli fisiologici svolge molteplici funzioni fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi:

- Strutturale, in quanto rappresenta un costituente fondamentale delle membrane cellulari andando ad aumentarne la stabilità e l'impermeabilità
- Ormonale, in quanto funge da precursore per la produzione di ormoni e paraormoni come testosterone, cortisone e vitamina D3
- Metabolismo cellulare, in quanto favorisce crescita e differenziazione delle cellule

- Emulsionante, in quanto la maggior parte del colesterolo che viene prodotto a livello epatico viene impiegato nella formazione della bile, costituente fondamentale nella digestione dei grassi
- Sviluppo embrionale, in quanto alterazioni dei suoi livelli coincidono con alterazioni dello sviluppo fetale
- Messaggera, in quanto il colesterolo risulta fondamentale nella formazione di vescicole per il trasporto di messaggeri chimici trans-membrana

Tutte queste funzioni fanno capire come il colesterolo sia un componente vitale la cui concentrazione deve essere tenuta in uno stretto controllo affinché il livello non diventi troppo alto o, al contrario, troppo basso.

Come abbiamo precedentemente detto, il colesterolo può provenire da due fonti differenti: introdotto tramite la dieta o per sintesi endogena. Esiste un meccanismo a feedback tra queste due vie: infatti, se viene introdotta con la dieta una quantità sufficiente di colesterolo, questo andrà ad agire direttamente a livello epatico andando ad inibire la sua sintesi; al contrario, qualora i livelli di colesterolo introdotti con la dieta non siano sufficienti, viene meno l'effetto inibitore del colesterolo sugli enzimi epatici deputati alla sua sintesi, causando così un incremento della produzione del lipide da parte del fegato. Attraverso questo sistema di controllo, il nostro corpo è quindi in grado di mantenere l'omeostasi del colesterolo; tuttavia, va specificato come la tipologia di grassi che assumiamo tramite la dieta vada ad influenzare la concentrazione di colesterolo sanguigno: infatti, è stato verificato come l'assunzione di acidi grassi saturi (acidi grassi tipici dei lipidi di origine animale) stimoli la secrezione di colesterolo, al contrario degli acidi grassi polinsaturi (acidi grassi tipici dei lipidi di origine vegetale) che tendono a stimolare l'escrezione di colesterolo attraverso le feci

Parte del colesterolo che finisce nel torrente circolatorio, poi, viene internalizzato dalle cellule che esprimono recettori per le apoproteine delle LDL attraverso un meccanismo di endocitosi recettore-dipendente. Una volta all'interno del citosol, la molecola di LDL verrà divisa nelle sue due parti costituenti, ossia il colesterolo e la parte proteica, permettendo l'utilizzo del colesterolo come elemento strutturale, ormonale, del metabolismo o messaggera, mentre il recettore verrà riciclato e riportato in membrana. Tuttavia, qualora i livelli di colesterolo dovessero

raggiungere picchi troppo alti o troppo bassi, questo sistema di recettori può essere inibito per ristabilire un livello fisiologico.

Nonostante l'esistenza di questi sistemi fisiologici di controllo e smaltimento del colesterolo, quando i suoi livelli sono eccessivamente elevati esso tende ad accumularsi all'interno delle grandi arterie, andando così a dare inizio al processo di formazione della placca aterosclerotica. Come abbiamo precedentemente spiegato, infatti, le molecole di LDL e VLDL tendono ad aderire ed accumularsi a livello della tonaca intima dei vasi e qui verranno poi ossidate dai radicali liberi; l'ossidazione porta all'inizio di un processo infiammatorio che causa la migrazione dei monociti, i quali andranno a fagocitare le molecole di LDL e VLDL diventando cellule schiumose ed andando a formare la cosiddetta *stria lipidica*, che consiste in una lesione precoce della patologia aterosclerotica¹⁴. Dato che l'intensità della risposta infiammatoria aumenta all'aumentare delle dimensioni della stria lipidica che si viene a formare, andare a regolare i livelli di colesterolo sanguigno, in particolare di LDL e VLDL che abbiamo visto essere i responsabili dell'accumulo lipidico, risulta essere determinante ai fini del peggioramento della patologia.

CAPITOLO III

“PREVENZIONE DELLA MALATTIA”

3.1. IL RUOLO DELLA DIETA

Gli alimenti che introduciamo nel corso della giornata contengono un quantitativo di nutrienti e molecole che possono portare ad effetti differenti una volta che sono digeriti e immessi nel torrente circolatorio; la conseguenza di ciò è che risulta essere necessario tenere sotto controllo il piano alimentare in modo da andare ad introdurre un quantitativo sufficiente di nutrienti utili e limitare il più possibile tutti quegli alimenti che possono avere effetti dannosi per il nostro organismo. Come dimostrato da alcuni studi¹⁵, infatti, circa il 20% delle morti annuali per malattie cardiovascolari può essere direttamente attribuito ad una dieta non accuratamente controllata, caratterizzata da un'assunzione eccessiva di alimenti che hanno un effetto dannoso sull'organismo o da un'assunzione insufficiente di quegli alimenti che è verificato avere effetti benefici sull'organismo (come, ad esempio, frutta e verdura, che sappiamo avere forti effetti antiossidanti e, di conseguenza, sono indicati per andare a combattere l'ossidazione tipica del processo aterosclerotico). Particolare attenzione è stata posta, oltre agli alimenti ricchi di lipidi che vanno ad incrementare il livello di colesterolo LDL e VLDL sanguigno, anche a quelli con un elevato potere ossidante o in grado di attivare i processi infiammatori acuti, entrambi fenomeni scatenanti la patologia aterosclerotica: uno studio¹⁶ randomizzato che ha coinvolto un gruppo cospicuo di soggetti ha ricercato la presenza nel sangue di tre biomarkers infiammatori la cui quantità risultava strettamente correlata con la dieta seguita dai soggetti stessi. La quantità di questi marker determinava il cosiddetto *EPID score*, ossia un punteggio che aumentava in maniera diretta all'aumentare della concentrazione dei tre marker. Questo studio ha inoltre documentato 15837 casi di patologie cardiovascolari tra tutti i soggetti che ne hanno preso parte, e tutti erano accomunati dal fatto di avere un *EPID score* elevato, che stava ad indicare una dieta ricca di elementi pro-infiammatori e altamente ossidativi.

Come abbiamo detto, particolare attenzione va posta nella tipologia di lipidi assunti giornalmente: come dimostrato da alcuni studi¹⁷, il consumo di acidi grassi a conformazione “trans” risulta essere altamente correlato con il rischio cardiovascolare, soprattutto perché va ad agire su quei fattori che risultano essere determinanti nella patologia aterosclerotica, come fungere da agenti pro-infiammatori e aumentare il profilo lipidico ematico; al contrario, gli acidi grassi insaturi, e in particolare quelli polinsaturi, non risultano essere altrettanto dannosi, ma anzi si presume che alcune tipologie possano addirittura avere effetti favorevoli nei confronti delle patologie cardiovascolari. Questi acidi grassi a conformazione trans sono presenti naturalmente all’interno dei prodotti caseari e della carne dei ruminanti, ed i loro livelli risultano particolarmente elevati in prodotti come margarina, glasse, biscotti, patatine fritte e alimenti confezionati contengono un’elevata quantità di oli vegetali resi solidi, i quali permettono di allungare la scadenza dei prodotti ma di contro sono altamente ricchi di acidi grassi trans. Per limitarne l’utilizzo la Food and Drug Association ha delineato delle linee guida che indicano le tipologie di oli e grassi da utilizzare in ambito alimentare in modo da rimuovere gradualmente l’utilizzo di questi acidi grassi dannosi; in aggiunta, l’American Heart Association ha stabilito il limite di consumo giornaliero di questi acidi a 2,5g, indicando come quantità superiori possano andare ad aumentare il rischio cardiovascolare di valori anche superiori al 25%.

Oltre ai fattori lipidici, come indicato nel Giornale Italiano dell’Aterosclerosi¹⁸, abbiamo altri fattori alimentari che risultano avere un marcato effetto nella determinazione della patologia aterosclerotica:

- Carboidrati e zuccheri: numerose ricerche evidenziano come risulti efficace assumere alimenti a basso indice glicemico per andare a contrastare il rischio cardiovascolare; inoltre, è stato evidenziato come il saccarosio, il comune zucchero da cucina, abbia un effetto dannoso solo se assunto in dosi elevate e, in particolare, se disciolto in soluzione liquida (andando a formare i cosiddetti soft drink)¹⁹.
- Cloruro di sodio: il cloruro di sodio, ossia il sale da cucina, risulta essere anch’esso un elemento da tenere in forte considerazione nella propria dieta; numerose evidenze hanno mostrato infatti come elevati livelli di sale

introdotti tramite la dieta coincidono con un aumento della pressione arteriosa e con un conseguente aumento del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari. Tuttavia, recenti studi hanno anche dimostrato²⁰ un effetto inverso dell'assunzione del sale: infatti, si ritiene che questo rappresenti anche un fattore positivo per il nostro organismo se non supera i 12.5g, in quanto va a stimolare vie molto importanti quale il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

- Microbiota intestinale: come sappiamo, il microbiota intestinale è composto dall'insieme dei batteri che compongono la flora intestinale e che sono in grado di interagire con gli alimenti che consumiamo, assimilando sostanze nutritive o convertendo le stesse in altri composti che possono risultare benefici o dannosi per l'organismo. Il microbiota, ad esempio, è in grado di metabolizzare sostanze presenti nella carne e nelle uova (come la carnitina) e di convertire le stesse in un composto denominato TMA; quest'ultimo, una volta assimilato dall'organismo, viene trasportato attraverso il torrente circolatorio al fegato, dove verrà convertito in TMAO, un composto con caratteristiche pro-infiammatorie che risulta essere, di conseguenza, dannoso e determinante per le patologie cardiovascolari e in particolare per l'aterosclerosi. Al contrario, il microbiota è anche in grado di metabolizzare le fibre alimentari andando a produrre, tra le altre cose, gli *SCFA (Short Chain Fatty Acids)*: questi risultano avere un effetto protettivo opposto rispetto al TMAO, in quanto risultano essere antinfiammatori e con attività di regolazione dei valori pressori. Di conseguenza, oltre ad andare ad evitare tutti quegli alimenti che portano alla sintesi del TMA e prediligere quelli che invece portano alla sintesi di SCFA, risulta altrettanto fondamentale andare ad assumere quegli alimenti che stimolano l'attività del microbiota, ossia frutta e verdura biologica, carni bianche e alimenti fermentati.

Tramite queste evidenze e grazie a diversi studi^{21,22}, sono stati analizzati quegli alimenti che rappresentano i cardini della dieta umana, e ne sono stati indicati i quantitativi minimi e massimi affinché si possano ottenere effetti benefici sull'organismo. Di seguito sono elencati gli alimenti principali sulla quale è stata posta particolare attenzione:

- Carne: è stato dimostrato²³ che il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari aumenta del 25% ogni 100g di alimento assunto in eccesso rispetto al limite giornaliero; tuttavia, essendo che queste ricerche hanno considerato sia carne rossa che carne bianca (che sappiamo avere sostanziali differenze nutrizionali soprattutto riguardo alle concentrazioni di ferro, grassi e colesterolo) fresca o processata, questi valori di riferimento vanno analizzati più a fondo e sul singolo individuo. La concentrazione va però posta generalmente sull'assunzione della carne rossa, in quanto ci sono diversi risultati evidenti che dimostrano come l'utilizzo di carne rossa, soprattutto processata e trattata con aggiunta di sale, conservanti e altre sostanze chimiche, porti ad un incremento del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari compreso tra il 27% e il 42%. Al contrario, l'assunzione di carne bianca, sempre se controllata, non rappresenta un rischio evidente per la salute e potrebbe dunque rappresentare un'alternativa maggiormente indicata.
- Uova: gli studi²⁴ che hanno interessato l'assunzione di uova e i suoi effetti sull'organismo hanno spesso dato risultati discordanti, in quanto la risposta individuale al colesterolo alimentare è variabile e spesso influenzata da fattori genetici²⁵. È stato però provato che un soggetto sano possa permettersi l'assunzione di un uovo al giorno o massimo due al giorno per non più di tre volte alla settimana, valori che vanno modificati nei casi di soggetti patologici.
- Pesce: numerosi studi²⁶ hanno dimostrato una relazione tra l'assunzione settimanale di pesce e la diminuzione del rischio cardiovascolare; tuttavia, sebbene i dati ottenuti concordino sull'effetto benefico, è stata dimostrata una sostanziale differenza dell'effetto stesso in base alle diverse tipologie di pesce utilizzato, oltre ai diversi metodi di cottura e conservazione che sono stati selezionati. I risultati mostrano che l'assunzione di 100g al giorno per 4 giorni a settimana porti ad una riduzione del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari del 12%, ma anche l'assunzione di non più di 150g a settimana mostra una riduzione del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari compreso tra il 5% e il 7%. Qualora venissero assunte dosi

maggiori rispetto a quelle indicate, però, si assisterebbe ad una diminuzione degli effetti benefici che sfocia addirittura in un effetto dannoso per l'organismo man mano che si aumenta la quantità assunta; quindi, la relazione tra dose ed effetto mostra un andamento ad U rovesciata²⁷, dove la dose di 100g al giorno per 4 giorni a settimana risulta la più consigliata.

- Latticini: recenti studi²⁸ non hanno dimostrato una vera e propria correlazione tra l'assunzione di latticini e conseguenze a livello delle patologie cardiovascolari, ma viene comunque consigliata l'assunzione moderata dei latticini, con una tazza di latte e uno yogurt da 100g al giorno oltre a tre porzioni settimanali da 50g di formaggio stagionato.
- Legumi: diversi studi²⁹ molto recenti hanno dimostrato una relazione tra il consumo di legumi settimanale e il rischio cardiovascolare; infatti, è stato evidenziato come il consumo di circa 400g a settimana di legumi porti ad una riduzione del 14% di sviluppare patologie cardiovascolari, anche se studi più approfonditi per indagare la relazione tra i diversi tipi di legumi sono tuttora in corso d'opera.
- Nocciole: molti studi³⁰ sono fatti per indagare l'effetto dell'ingestione di nocciole, soprattutto per la presenza di fibre ed acido linolenico che risultano essere due composti fondamentali per andare a combattere e prevenire le patologie cardiovascolari. È stato dimostrato come l'assunzione giornaliera di 28g di nocciole al giorno porti ad una massiccia riduzione del rischio cardiovascolare che può arrivare anche al 25% rispetto a soggetti che non rispettano queste quantità.
- Frutta e verdura: è stato dimostrato³¹ da cinque studi su sei come esista una correlazione inversa tra il consumo di vegetali e lo sviluppo di patologie cardiovascolari; infatti, il consumo di un quantitativo sufficiente di vegetali porta ad una riduzione del rischio cardiovascolare compreso tra l'8% e il 18%, con un picco di riduzione compreso tra 18% e 21% che interessa i soggetti che consumano almeno 400g di vegetali al dì. Questo effetto è stato verificato anche nei confronti del consumo di frutta: una dose giornaliera di 400g, infatti, porta ad una riduzione dell'incidenza di patologie cardiovascolari del 21%, valori che interessano anche i succhi di frutta puri

ma non la frutta sciroppata, che ha invece un effetto opposto. L'effetto benefico di questi alimenti è determinato non solo dall'alto contenuto di fibre, ma anche dalla presenza di polifenoli, delle sostanze chimiche che, come è stato dimostrato³², sono in grado di implementare l'attività del microbiota intestinale, di regolare il metabolismo glucidico e lipidico e di ridurre il profilo lipidico plasmatico.

- Cereali: data la loro abbondanza nelle diete, sono stati svolti numerosi studi³³ per approfondire il loro effetto nell'organismo. Questi studi si sono concentrati soprattutto sulla differenziazione tra i cereali raffinati e quelli non raffinati: è stato dimostrato infatti che l'elevato utilizzo di cereali raffinati porti ad un incremento del rischio cardiovascolare, al contrario di quelli non raffinati che rappresentano la via alternativa preferenziale. La differenza tra i due va ricercata nell'effetto che queste tipologie di cereali hanno nei confronti della concentrazione di glucosio post-pasto: infatti si è visto come i cereali raffinati, a causa delle proprietà della loro matrice, riescano a modulare digestione, assorbimento e metabolismo dei carboidrati che contengono, alterando così la concentrazione di glucosio sanguigno e, di conseguenza, le vie correlate che hanno un impatto nella patologia aterosclerotica (come sensibilità insulinica, pressione sanguigna, stress ossidativo o concentrazione lipidica). I cereali non raffinati, e ancor più i cereali integrali, invece, non solo non vanno ad intaccare in maniera consistente suddette vie metaboliche, ma portano anche ad un miglioramento nei confronti di insulino-resistenza, dislipidemie, stress ossidativo e infiammazione, ma sono anche dotati di una bassa densità che promuove il senso di sazietà, andando così a diminuire il rischio di aumentare il peso corporeo oltre i limiti salutari. Inoltre, le fibre derivate dai cereali integrali non vengono digerite a livello dell'intestino tenue ma a livello del colon, dove vanno incontro a processi di degradazione batterica anaerobica che portano alla produzione di SCFA, i cui effetti benefici sono già stati evidenziati.
- Sale: essendo che gli alimenti, ai giorni d'oggi, presentano un elevato quantitativo di sale, diversi studi³⁴ si sono occupati di individuare i limiti e

gli effetti derivati dal suo consumo. Nonostante questi studi abbiano avuto risultati differenti, si è giunti alla conclusione che la dose massima giornaliera per un individuo sano dovrebbe essere di 5g, in quanto per ogni grammo in eccesso si va incontro ad un incremento del 6% del rischio cardiovascolare, legato soprattutto agli effetti che il sale ha su pressione arteriosa e stress ossidativo, due fattori di rischio tipici della patologia aterosclerotica³⁵.

- **Alcolici:** al contrario di quanto si possa pensare, alcuni studi³⁶ hanno dimostrato che l'assunzione quotidiana di circa 24g di alcool, equivalente di due bicchieri di vino, corrisponde ad una diminuzione del rischio cardiovascolare equivalente a circa il 32%; tuttavia, eccedendo queste dosi, assisteremo ad un'inversione di tendenza che porterà gli effetti dannosi tipici all'organismo umano come aumento della pressione arteriosa e diminuzione della sensibilità insulinica. Gli effetti benefici, invece, vanno associati agli effetti sul metabolismo di carboidrati e lipidi, oltre a quelli su infiammazione e coagulazione.

La tabella seguente mostra dunque le dosi di alimenti da consumare settimanalmente in maniera tale da prevenire l'insorgenza della patologia aterosclerotica:

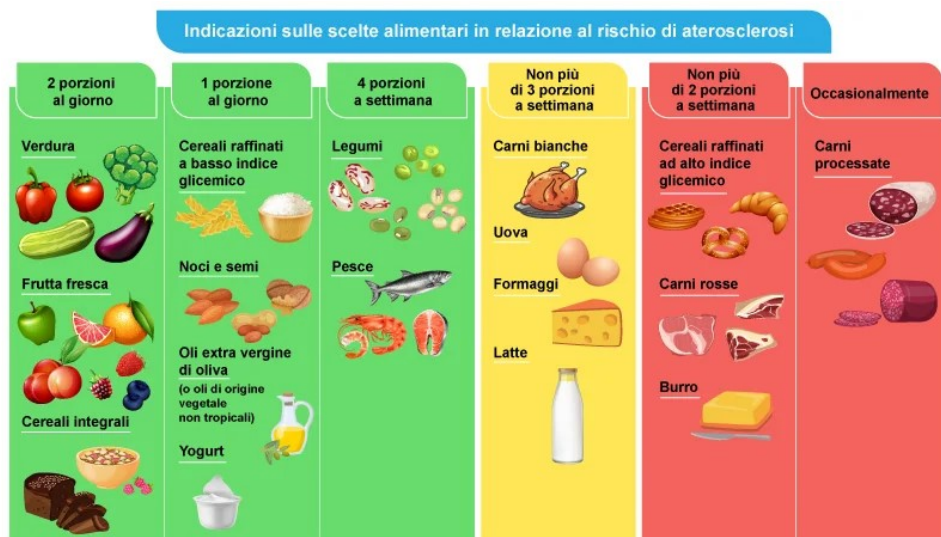


Figura 3 "Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis". Tratto da "medicopaziente.it"

3.2. L'IMPORTANZA DELL'ESERCIZIO FISICO NELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA

L'esercizio fisico risulta essere un ottimo strumento per prevenire e contrastare l'insorgenza della patologia aterosclerotica e, in generale, delle patologie che interessano l'apparato cardiovascolare. Negli ultimi anni numerose ricerche sono state eseguite per definire in maniera specifica ed accurata i processi che portano ai conseguenti effetti benefici derivanti dalla pratica dell'esercizio fisico; gli studi si sono concentrati in particolare sull'analisi dei meccanismi fisiologici e biomolecolari che sottendono alla diminuzione dell'incidenza e dei danni della patologia aterosclerotica.

Il primo degli aspetti che è stato analizzato riguarda il controllo del profilo lipidico, che sappiamo essere uno dei principali determinanti delle placche aterosclerotiche: una narrative review³⁷ ha dimostrato una correlazione diretta tra la pratica di esercizio fisico di tipo aerobico ad intensità moderata e l'aumento della concentrazione dell'HDL, che sappiamo essere un componente determinante per contrastare la formazione della placca, ma ha anche evidenziato una correlazione debole tra la pratica dello stesso esercizio fisico aerobico ad intensità moderata e la riduzione della concentrazione di LDL, trigliceridi e colesterolo, che risulta essere maggiormente influenzata quindi da un controllo della dieta.

Il secondo aspetto che è stato preso in considerazione riguarda la funzione endoteliale: come sappiamo, si pensa che alla base del processo aterosclerotico vi sia uno stress prolungato a carico dell'endotelio dei vasi sanguigni. L'esercizio fisico, sia aerobico, di forza o una combinazione dei due, risulta avere invece un effetto benefico a livello della funzione endoteliale, sia perché migliora l'elasticità del vaso, sia perché è stato dimostrato³⁸ un effetto positivo nei confronti dell'espressione e della circolazione delle cosiddette *cell adhesion molecules* (CAMs, determinano maggior infiltrazione di LDL e maggior adesione dei monociti sull'endotelio del vaso) e dell'*endotelina-1* (potente vasocostrittore che, di conseguenza, possiede funzione ipertensiva), due molecole correlate con diabete ed ipertensione, ma che agiscono anche direttamente nei confronti della permeabilità del vaso. Nei soggetti che praticano esercizio fisico in maniera costante, infatti, è stata evidenziata una minore espressione di questi due fattori, mentre alcuni trials

clinici mostrano addirittura come la funzione endoteliale risulti alterata dopo 3 ore di sedentarietà, e che un'attività di soli 5 minuti sia in grado di combattere questo effetto.

Il terzo aspetto che è stato approfondito riguarda la correlazione tra esercizio fisico e sviluppo di uno stato di infiammazione cronico, che sappiamo essere uno degli aspetti maggiormente influenti nello sviluppo dell'aterosclerosi. Gli studi³⁹ hanno dimostrato come la pratica regolare di esercizio fisico porti ad una riduzione delle concentrazioni ematiche di IL-6, IL-1 β e IL-18, citochine pro-infiammatorie. I livelli di queste ultime risultano particolarmente elevate in pazienti che soffrono di obesità e diabete mellito di tipo 2, a sostegno della stretta correlazione tra queste patologie e l'insorgenza dell'aterosclerosi. L'esercizio fisico esercita i suoi effetti anche nei confronti di due tessuti tanto differenti quanto in stretta correlazione, ossia il tessuto adiposo e il tessuto muscolare. Come sappiamo, allenamenti svolti ad intensità moderata (circa il 65% del VO₂MAX) utilizzano come substrato energetico gli acidi grassi, i quali vengono ricavati tramite lipolisi dei trigliceridi di riserva contenuti all'interno delle cellule; queste cellule, nel loro insieme, costituiscono il tessuto adiposo che, come sappiamo, può dividersi in sottocutaneo o viscerale. Particolare attenzione in questo caso va posta al grasso viscerale: con l'allenamento, infatti, vengono intaccate le sue riserve energetiche, comportandone una riduzione che implica una diminuzione della secrezione di *adipochine*, citochine proinfiammatorie che contribuiscono al mantenimento di uno stato di infiammazione sistemica. Gli acidi grassi che vengono liberati dal tessuto adiposo vengono poi utilizzati a livello mitocondriale nel muscolo per produrre energia mediante il processo denominato *β -ossidazione*, la quale produce un quantitativo di energia sufficiente per svolgere esercizi fisici di intensità moderata. Tale attività è stato dimostrato^{40,41} permettere la secrezione da parte del muscolo stesso di una citochina, denominata *adiponectina*, la quale limita il fenomeno di infiammazione sistemica e che tende ad aumentare la sua concentrazione proprio in seguito allo svolgimento di esercizio fisico in maniera direttamente proporzionale all'intensità e sia in pazienti obesi che normopeso.

Un'ulteriore correlazione tra tessuto adiposo e tessuto muscolare è inoltre dimostrata da uno studio⁴² che ha analizzato le conseguenze di una diminuzione

della carnitina libera a livello cellulare: il risultato è stato che una diminuzione della carnitina libera ha avuto effetti diretti sull'attività della CPT-1 (trasportatore di acidi grassi all'interno del mitocondrio) andando a diminuirla e intaccando così il trasporto intramitocondriale di acidi grassi; a tutto ciò consegue una minore attività muscolare e minor mobilitazione e utilizzo di acidi grassi dal tessuto adiposo, causando quindi un aumento delle adipochine e una diminuzione delle adiponectine e, di conseguenza, un'amplificazione dello stato di infiammazione sistemico.

L'ultimo aspetto che risulta essere fortemente influenzato dall'allenamento riguarda la viscosità plasmatica e il numero dei macrofagi, che aumentano con la progressione della malattia aterosclerotica; l'allenamento va ad agire in particolare prevenendo la formazione delle cellule schiumose e favorendo il trasporto di lipidi al fegato, ma anche andando a ridurre la concentrazione di fibrinogeno, fondamentale nei processi di aggregazione piastrinica che altrimenti aumenterebbe la viscosità ematica aumentando di conseguenza il rischio di formare la placca ateromatosa.

L'insieme degli effetti sopraelencati fa capire dunque l'importanza della pratica di attività sportiva costante durante la propria vita per andare a controllare tutte quelle molecole che risultano determinanti nell'inizio e nello sviluppo della patologia. Tuttavia, l'esercizio fisico non risulta essere estremamente funzionale solo per contrastare lo stato infiammatorio che rappresenta la causa dello sviluppo delle placche e della loro maturazione, ma anche nel controllo dei fattori di rischio che potrebbero andare a favorire l'insorgenza dell'aterosclerosi, in particolare ipertensione e diabete di tipo 2. Per quanto riguarda l'ipertensione, è stato verificato⁴³ che la pratica di esercizi di tipo aerobico risulti avere un effetto benefico sia per la prevenzione che per il trattamento dell'ipertensione riducendo la pressione sistolica e diastolica rispettivamente di 3,5mmHg e 2,5mmHg, ma anche l'attività aerobica dinamica e l'attività isometrica riducono pressione sistolica e diastolica rispettivamente di 1,8/3,2 mmHg e addirittura 10,9/6,2 mmHg; è stato inoltre verificato che l'allenamento endurance è in grado di ridurre i valori di pressione sistolica e diastolica di 8,3 mmHg e 5,2 mmHg, ma solo in pazienti patologici, eliminando così la componente preventiva. Riguardo al diabete di tipo 2, invece, diversi studi^{44,45} ha dimostrato che la pratica di esercizio fisico risulta fondamentale

sia nella prevenzione che nel trattamento della patologia, andando a incrementare la glicemia a riposo e diminuendo pressione arteriosa, concentrazione di lipidi e iperinsulinemia.

TARGET	EFFETTO
Profilo lipidico	↓ [LDL],[CT],[TG] ↑ [HDL]
Funzione endoteliale	↓ stress ossidativo ↓ [CAMs],[endotelina-1] ↑ elasticità del vaso
Infiammazione cronica	↓ [IL-6], [IL-1β], [IL-18] ↓ adipochina ↑ adiponectina
Parametri ematici	↓ viscosità plasmatica ↑ collagene ed elastina
Iperensione	↓ pressione sanguigna
Diabete	↑ glicemia a riposo

Legenda: LDL=Low Density Lipoprotein, CT=Colesterolo Totale, TG=Trigliceridi, HDL=High Density Lipoprotein, CAMs=Cell Adhesion Molecules, IL-6/IL-1β/IL-18=Interleuchina-6/-1β/-18

CAPITOLO IV

“L'ESERCIZIO FISICO COME CURA”

4.1. MODALITÀ DI ALLENAMENTO CONSIGLIATE

Come abbiamo visto, l'aterosclerosi è una patologia i cui effetti possono essere estremamente dannosi, di conseguenza bisogna cercare di prevenirla o, qualora fosse troppo tardi, di gestirla in maniera tale da non andare incontro ad un peggioramento che potrebbe risultare fatale. Per il trattamento della patologia, oltre ad una terapia farmacologica che prevede l'utilizzo di farmaci antiaggreganti (che limitano l'aggregazione piastrinica e di conseguenza limitano la formazione della placca) e statine (che limitano l'accumulo di LDL a livello arterioso), risulta altrettanto importante andare a modificare il proprio stile di vita: questo prevede delle modificazioni sia a livello della dieta che a livello della pratica di esercizi. Mentre per quanto riguarda la dieta abbiamo già analizzato quali sono gli alimenti che vanno maggiormente controllati nel loro utilizzo, andiamo ora ad analizzare quali tipologie di esercizio fisico risultano avere maggiori effetti a livello molecolare per andare ad esercitare una regressione della patologia aterosclerotica. Uno studio⁴⁶ ha preso in esame diverse modalità di allenamento, raggruppandole in 4 tipologie differenti: continuous endurance training (CET), high intensity interval training (HIIT), pyramid training (PYR) e resistance training (RT). Queste quattro tipologie di allenamento sono state testate su pazienti affetti da patologie cardiovascolari (incluse aterosclerosi, patologie coronariche e infarto pregresso), e sono stati analizzati gli effetti che queste hanno nei confronti della patologia e dei fattori di rischio che la determinano:

- CET: il continuous endurance training è una modalità di allenamento molto semplice che consiste nel lavoro per lunghi periodi di tempo ad intensità submassimale mantenuta costante in maniera tale che porti ad un incremento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa; esso rappresenta la più comune modalità di allenamento proposta ed include camminare, correre, pedalare e nuotare. Proprio a causa della sua semplicità,

questa metodologia di allenamento è stata la più studiata soprattutto in ambito di prevenzione e trattamento delle patologie cardiovascolari e, più specificatamente, dell'aterosclerosi, portando a risultati efficaci anche utilizzando protocolli differenti: la "European Society of Cardiology"⁴⁷ indica come efficace la pratica di esercizio fisico di intensità da moderata a vigorosa per almeno 30 minuti al giorno e tra i 3 e i 5 giorni a settimana, mentre l' "American College of Sports Medicine and the American Heart Association"⁴⁸ dà indicazioni più precise specificando come, oltre a sedute di attività aerobica di durata compresa tra 20 e 60 minuti per almeno 3 volte a settimana, vanno eseguiti anche warm-up e cool-down per circa 15 minuti ad un'intensità compresa tra il 40% e l'80% della frequenza cardiaca di riserva. Intersecando i risultati di questi due studi, si evince che i pazienti affetti da patologia cardiovascolare debbano eseguire protocolli di allenamento di durata compresa tra 30 e 60 minuti al giorno per 3-5 volte a settimana, non scendendo al di sotto dei 150 minuti a settimana e mantenendo una intensità costante pari al 70% della frequenza cardiaca massima. Seguendo questo protocollo sono stati dimostrati miglioramenti rispetto alla circolazione sanguigna, alla concentrazione lipidica nel sangue e al picco di VO₂max.

- HIIT: l'high intensity interval training è una metodologia di allenamento che viene largamente usata con l'obiettivo di implementare la capacità di sostenere sforzi elevati per periodi relativamente prolungati; esso è caratterizzato dall'alternanza di esercizio ad alta intensità e recupero attivo ad intensità nettamente inferiore. Numerosi studi sono stati effettuati per andare ad analizzare gli effetti che questa metodologia, più intensa rispetto al CET, ha a livello dell'organismo; nonostante i diversi protocolli che sono stati utilizzati e che prevedevano durate e intensità differenti e un diverso periodo di recupero attivo, tutti hanno dimostrato diversi effetti molto importanti a livello dell'apparato cardiocircolatorio, soprattutto riguardo al flusso sanguigno coronarico⁴⁹ e al VO₂max⁵⁰ che si sono dimostrati nettamente migliorati rispetto alle condizioni di partenza. Si evince dunque che sebbene più impegnativa, anche questa metodologia sia un'opzione per

prevenzione e trattamento della patologia aterosclerotica, indipendentemente dalla durata della fase ad alta intensità e di quella a bassa intensità.

- PYR: il pyramid training è una metodologia d'allenamento caratterizzata da aumento e diminuzione dell'intensità di lavoro all'interno della stessa seduta di allenamento. Diversi test sono stati eseguiti nei confronti di pazienti affetti da patologia cardiovascolare per andare a verificare se questo allenamento portasse dei benefici a livello cardiocircolatorio: è stato esaminato⁵¹ un gruppo di soggetti al quale venivano proposte 3 serie da 8 minuti ciascuna ad un'intensità che variava dal 65% della frequenza cardiaca massima al 95% e di nuovo al 65%. I risultati ottenuti hanno mostrato che gli effetti a livello dell'apparato cardiocircolatorio non erano superiori rispetto al CET e all'HIIT, ma il fatto che questo allenamento abbia una durata inferiore rispetto agli altri potrebbe indicarlo per quei soggetti che preferiscono allenamenti di breve durata. Tuttavia, l'utilizzo di questa metodologia, alternativamente alle altre, risulta essere efficiente nel trattamento della patologia aterosclerotica in quanto va ad agire nei confronti dell'apparato cardiocircolatorio e respiratorio.
- RT: il resistance training è l'ultima metodologia di allenamento che ha ottimi effetti in ambito preventivo e di trattamento delle patologie cardiovascolari; esso consiste nell'allenamento con sovraccarichi che permetterà di ottenere un'ipertrofia funzionale all'organismo, particolarmente indicato soprattutto per i soggetti anziani nei quali vengono spesso riscontrate debolezze dei muscoli flessori ed estensori che vanno ad intaccare l'attività dei soggetti e, di conseguenza, il loro livello di fitness cardiovascolare. Questo allenamento risulta particolarmente indicato in quanto va ad agire soprattutto nei confronti di quelli aspetti che è risaputo andare a causare la patologia aterosclerotica: diversi studi^{52,53,54} hanno infatti dimostrato che un incremento della forza e della massa muscolare compresi tra il 2% e il 15% è associato con un aumento della densità ossea, aumento della massa magra a discapito della massa grassa, stabilizzazione e miglioramento della pressione sanguigna, miglioramento dei livelli basali

di insulina ed incremento della risposta insulinica in seguito a stimolazione glucidica. Un recente studio⁵⁵ ha inoltre dimostrato che, se affiancata ad un allenamento aerobico, questa metodologia è in grado di incrementare la forza muscolare e la capacità di eseguire esercizio fisico prolungato, oltre a stimolare maggiormente l'ipertrofia muscolare rispetto alla pratica del solo RT, tutti fattori che permettono un miglioramento della qualità della vita affiancati all'effetto nei confronti dell'apparato cardiocircolatorio.

Quindi, queste modalità di allenamento sono quelle principalmente consigliate ed utilizzate soprattutto per il loro effetto nei confronti della concentrazione di colesterolo ematico e per il miglioramento del livello di fitness cardiocircolatorio. Come abbiamo spiegato, le diverse metodologie possono essere combinate tra loro, in maniera tale da ottenere degli effetti maggiori e più vari a livello di tutto l'organismo.

È stata poi dimostrata⁵⁶ in maniera più approfondita la correlazione che esiste tra queste metodologie di allenamento e il livello di colesterolo e trigliceridi: questi allenamenti portano infatti ad una significativa riduzione del colesterolo totale e delle LDL e ad un aumento delle HDL in maniera proporzionale all'intensità seguita, con un'intensità del 65% che viene vista come soglia minima per poter ottenere degli effetti benefici riguardanti il profilo lipidico. Inoltre, è stato verificato che l'allenamento aerobico porti ad un aumento delle ApoA1 mentre l'allenamento endurance porta ad una diminuzione delle ApoB: questo provoca una diminuzione del rapporto ApoB/ApoA1, che sappiamo essere un fattore utile per prevedere il rischio di sviluppare la patologia aterosclerotica, e ci fa capire come sia importante eseguire diverse metodologie di allenamento per ottenere degli effetti globali nei confronti della fitness cardiocircolatoria.

CONCLUSIONI

L'aterosclerosi è una patologia multifattoriale che colpisce l'endotelio dei vasi arteriosi di medio e grosso calibro, ed è caratterizzata da un accumulo di lipidi, cellule muscolari e cellule infiammatorie nell'intima che porta nel tempo alla formazione di una placca aterosclerotica. La formazione di questa placca è estremamente pericolosa in quanto essa può andare ad ostruire il vaso interessato e causare ischemia tissutale, e su di essa si può formare un trombo a complicare ulteriormente il flusso e dal quale si possono generare emboli che, raggiungendo vasi di dimensioni minori, possono portare ad occlusioni anche fatali. Alcuni fattori di rischio associati allo sviluppo di questa patologia possono essere contrastati o limitati, come l'elevata pressione arteriosa e livelli eccessivi di colesterolo circolante. Infatti, mediante alcuni accorgimenti alimentari e seguendo un programma di allenamento specifico sia di endurance che aerobici, è possibile regolare e migliorare sia la pressione arteriosa che i livelli lipidici ematici, andando così a contrastare l'insorgenza della patologia o, laddove già presente, la sua regressione.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

¹ Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):e33. PMID: 30700139.

² De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Co-ordinators in each country are indicated by asterisk. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019 Jun;285:135-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31054483.

³ http://www.sisa.it/upload/GIA_2021_n1_Aterosclerosi.pdf

⁴ De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Co-ordinators in each country are indicated by asterisk.

Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019 Jun;285:135-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31054483.

⁵ Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):924-9. doi: 10.1542/peds.2007-1472. PMID: 18450895.

⁶ Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2020 Apr 24;126(9):1297-1319. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324497; PMCID: PMC7185045.

⁷ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.

⁸ Centner AM, Bhide PG, Salazar G. Nicotine in Senescence and Atherosclerosis. *Cells*. 2020 Apr 22;9(4):1035. doi: 10.3390/cells9041035. PMID: 32331221; PMCID: PMC7226537.

⁹ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.

¹⁰ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52

countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.

¹¹ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.

¹² März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, Parhofer KG, von Eckardstein A, Landmesser U, Laufs U. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol*. 2017 Sep;106(9):663-675. doi: 10.1007/s00392-017-1106-1. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28342064; PMCID: PMC5565659.

¹³ <https://www.humanitas.it/malattie/colesterolo/>

¹⁴ <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/arteriosclerosi/aterosclerosi>

¹⁵ GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Epub 2019 Apr 4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2466. PMID: 30954305; PMCID: PMC6899507.

¹⁶ Li J, Lee DH, Hu J, Tabung FK, Li Y, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Giovannucci EL, Hu FB. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 10;76(19):2181-2193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.535. PMID: 33153576; PMCID: PMC7745775.

¹⁷ Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*.

2020 Aug 21;8(8):CD011737. doi: 10.1002/14651858.CD011737.pub3. PMID: 32827219; PMCID: PMC8092457.

¹⁸ http://www.sisa.it/upload/GIA_2021_n1_Aterosclerosi.pdf

¹⁹ Meier T, Gräfe K, Senn F, Sur P, Stangl GI, Dawczynski C, März W, Kleber ME, Lorkowski S. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Eur J Epidemiol.* 2019 Jan;34(1):37-55. doi: 10.1007/s10654-018-0473-x. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30547256; PMCID: PMC6325999.

²⁰ O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, López-Jaramillo P, Luft FC, Lüscher TF, Mancia G, Mann JFE, McCarron D, McKee M, Messerli FH, Moore LL, Narula J, Oparil S, Packer M, Prabhakaran D, Schutte A, Sliwa K, Staessen JA, Yancy C, Yusuf S. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J.* 2020 Sep 14;41(35):3363-3373. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa586. PMID: 33011774.

²¹ Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Sep 10;140(11):e563-e595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: *Circulation.* 2019 Sep 10;140(11):e647-e648. Erratum in: *Circulation.* 2020 Jan 28;141(4):e59. Erratum in: *Circulation.* 2020 Apr 21;141(16):e773. PMID: 30879339; PMCID: PMC8351755.

²² Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.

- ²³ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ²⁴ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ²⁵ Fernandez ML. Effects of eggs on plasma lipoproteins in healthy populations. *Food Funct.* 2010 Nov;1(2):156-60. doi: 10.1039/c0fo00088d. Epub 2010 Oct 19. PMID: 21776466.
- ²⁶ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ²⁷ Jayedi A, Zargar MS, Shab-Bidar S. Fish consumption and risk of myocardial infarction: a systematic review and dose-response meta-analysis suggests a regional difference. *Nutr Res.* 2019 Feb;62:1-12. doi: 10.1016/j.nutres.2018.10.009. Epub 2018 Nov 4. PMID: 30803501.
- ²⁸ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ²⁹ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ³⁰ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ³¹ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.

- ³² Annuzzi G, Bozzetto L, Costabile G, Giacco R, Mangione A, Anniballi G, Vitale M, Vetrani C, Cipriano P, Della Corte G, Pasanisi F, Riccardi G, Rivellese AA. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 Mar;99(3):463-71. doi: 10.3945/ajcn.113.073445. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24368433.
- ³³ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ³⁴ Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2022 Mar 25;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
- ³⁵ Wang YJ, Yeh TL, Shih MC, Tu YK, Chien KL. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Sep 25;12(10):2934. doi: 10.3390/nu12102934. PMID: 32992705; PMCID: PMC7601012.
- ³⁶ Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bonaccio M, Rago L, De Curtis A, Persichillo M, Bracone F, Olivieri M, Cerletti C, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L; Moli-sani Investigators. Moderate Alcohol Consumption Is Associated With Lower Risk for Heart Failure But Not Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017 Nov;5(11):837-844. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.017. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29032141.
- ³⁷ Santos LP, Umpierre D. Exercise, Cardiovascular Health, and Risk Factors for Atherosclerosis: A Narrative Review on These Complex Relationships and Caveats of Literature. *Front Physiol*. 2020 Jul 31;11:840. doi: 10.3389/fphys.2020.00840. PMID: 32848823; PMCID: PMC7411151.

- ³⁸ Green DJ, Smith KJ. Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Apr 2;8(4):a029819. doi: 10.1101/cshperspect.a029819. PMID: 28432115; PMCID: PMC5880156.
- ³⁹ http://www.sisa.it/upload/GIA_2021_n1_Aterosclerosi.pdf
- ⁴⁰ Yu M, Tsai SF, Kuo YM. The Therapeutic Potential of Anti-Inflammatory Exerkines in the Treatment of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 13;18(6):1260. doi: 10.3390/ijms18061260. PMID: 28608819; PMCID: PMC5486082.
- ⁴¹ Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Buttà C, Milio G, Licata G. Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(28):4326-49. doi: 10.2174/138161212802481192. PMID: 22390642.
- ⁴² Muscella A, Stefàno E, Lunetti P, Capobianco L, Marsigliante S. The Regulation of Fat Metabolism During Aerobic Exercise. *Biomolecules*. 2020 Dec 21;10(12):1699. doi: 10.3390/biom10121699. PMID: 33371437; PMCID: PMC7767423.
- ⁴³ Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
- ⁴⁴ Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3230-6. doi: 10.2337/diacare.26.12.3230. PMID: 14633807.

- ⁴⁵ Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991 Dec;34(12):891-8. doi: 10.1007/BF00400196. PMID: 1778354.
- ⁴⁶ Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):H72-H88. doi: 10.1152/ajpheart.00470.2016. Epub 2017 May 5. PMID: 28476924.
- ⁴⁷ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.
- ⁴⁸ Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):1081-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17671237.
- ⁴⁹ Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, Sandri M, Erbs S, Lenk K, Mangner N, Mueller U, Adam J, Grunze M, Brunner S, Hilberg T, Mende M, Linke AP, Schuler G. Coronary Collateral Growth Induced by Physical Exercise:

Results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation*. 2016 Apr 12;133(15):1438-48; discussion 1448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26979085.

⁵⁰ Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2013 May 15;111(10):1466-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.303. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23433767.

⁵¹ Tschentscher M, Eichinger J, Egger A, Droese S, Schönfelder M, Niebauer J. High-intensity interval training is not superior to other forms of endurance training during cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan;23(1):14-20. doi: 10.1177/2047487314560100. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25404752.

⁵² Egger A, Niederseer D, Diem G, Finkenzeller T, Ledl-Kurkowski E, Forstner R, Pirich C, Patsch W, Weitgasser R, Niebauer J. Different types of resistance training in type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control, muscle mass and strength. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Dec;20(6):1051-60. doi: 10.1177/2047487312450132. Epub 2012 May 25. PMID: 22637738.

⁵³ Stewart VH, Saunders DH, Greig CA. Responsiveness of muscle size and strength to physical training in very elderly people: a systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014 Feb;24(1):e1-10. doi: 10.1111/sms.12123. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24151875.

⁵⁴ Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJ, Sunehag AL. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Nov;42(11):1973-80. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181df16d9. PMID: 20351587; PMCID: PMC2944907.

⁵⁵ Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Mori R, Matsunaga A. Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and

elderly patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *J Cardiol*. 2016 Aug;68(2):125-34. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.005. Epub 2015 Dec 12. PMID: 26690738.

⁵⁶ Muscella A, Stefàno E, Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Jul 1;319(1):H76-H88. doi: 10.1152/ajpheart.00708.2019. Epub 2020 May 22. PMID: 32442027.