

MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

L'"ARTERIOSCLEROSI SPERIMENTALE" E LA NASCITA DELL'IPOTESI LIPIDICA NELLA PATOGENESI DELL'ARTERIOSCLEROSI

The "Experimental Arteriosclerosis" and the birth of the lipid hypothesis in the pathogenesis of arteriosclerosis

ANDREA COZZA¹, GAETANO THIENE²

¹Medicina Umanistica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova;

²Patologia Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

Breve percorso storico attraverso le fonti documentali italiane tra la fine dell'Ottocento e i primi cinquant'anni del Novecento.

Brief historical journey through the Italian documentary sources between the end of the nineteenth century and the first fifty years of the twentieth century.

Indirizzo per la corrispondenza

dr. Andrea Cozza MD
C/O Patologia Cardiovascolare
Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari
e Sanità Pubblica, Università di Padova
Via Gabelli 61 - 35121 Padova
E-mail: andrea.cozza@phd.unipd.it

Introduzione

Gli esperimenti e le considerazioni definite tra il 1908 e il 1913 da Alexander I. Ignatowski (1875-1955), da Nikolai N. Anitschkow (1885-1964) e altri innescarono, come è noto, un formidabile processo di rinnovamento nelle conoscenze sull'eziopatogenesi dell'aterosclerosi. Stando alle sperimentazioni condotte, si iniziò a comprendere come il colesterolo e una dieta ricca di questa sostanza potessero essere associati alla formazione della placca ateromatosa dell'intima.

Si intende in questo articolo analizzare brevemente come le riflessioni sul rapporto tra dieta, lipidi e aterosclerosi si siano estese e siano state recepite in Italia negli anni immediatamente successivi alla loro formulazione e sperimentazione, andando

così a delineare la diffusione delle stesse nella rete medico-scientifica italiana della prima metà del Novecento.

Materiali e metodi

L'elaborazione di tale indagine storica è stata condotta attraverso la metodologia di ricerca propria della Storia della Medicina, ossia tramite l'analisi di fonti dirette e indirette. Ci si è basati primariamente sullo studio della manualistica, trattatistica e stampa medica specialistica di produzione italiana, cronologicamente collocabile all'incirca tra gli ultimi dieci anni dell'Ottocento e i primi cinque decenni del Novecento. In secondo luogo si sono consultate alcune fonti indirette, italiane e straniere, di revisione sull'argomento e di più ampio intervallo cronologico.

La consultazione di opere antecedenti alle esperienze di Ignatowski e Anitschkow è stata ritenuta preliminare alla definizione dello stato dell'arte sulle conoscenze anatomo-patologiche dell'aterosclerosi, sulle quali si sono poi inserite e incardinate le "nuove" concezioni patogenetiche della lesione ateromastica.

L'analisi di tali fonti si è realizzata attraverso un approccio clinico e anatomo-patologico al fine di valutare descrizioni istopatologiche e meccanismi fisiopatologici, nell'ottica del loro divenire e della loro evoluzione storica.

Discussione

Le premesse

L'*arteriosclerosi*, come è noto, venne inquadrata sotto il profilo terminologico per la prima volta da Jean Lobstein (1777-1835) nel 1833, a cui susseguì la definizione di *aterosclerosi* proposta da Felix Marchand (1846-1928) nel 1904. Tra la fine dell'Ottocento e l'inizio del Novecento vennero pro-

dotti a livello italiano e estero numerosissimi studi intesi a definire l'eziopatogenesi e la clinica dell'*arteriosclerosi*. Ricordiamo che all'epoca il termine *arteriosclerosi* era usato spesso indistintamente per inquadrare tanto l'*arteriosclerosi* dei vasi di grosso e medio calibro quanto quella dei vasi di piccolo calibro (1, 2). Si distinguevano, tuttavia, l'*ateroma delle arterie* o *ateroma arterioso* dall'*arteriosclerosi* propriamente detta. In particolare, come descritto da Vincenzo Piazza-Martini *"l'ateroma e l'arterio-sclerosi non sono che due epifenomeni di uno stesso processo morboso delle arterie; la lesione essenziale, primitiva [...] è l'arterio-sclerosi, la lesione secondaria è l'ateroma, manifestazione clinica dell'arterio-sclerosi dei vasa vasorum delle grosse arterie"* (1). Tra gli inquadramenti nosografici maggiormente in auge all'epoca si riscontra quello dell'anatomopatologo fiorentino Guido Banti (1852-1925), che distinse una *arteriosclerosi ateromatosa* o *arteriosclerosi delle grosse arterie* con un predominante carattere di degenerazione e una *arteriosclerosi fibrosa* o *arteriosclerosi delle arterie parenchimali* con una predominanza di lesioni iperplastiche su quelle degenerative (3-5). La caratteristica distintiva dell'*arteriosclerosi ateromatosa* era, inoltre, la presenza di placche di cui vennero descritte varie tipologie (*p. ateromatose, fibrose, cartilaginee, gelatinose, calcaree*) (3-5). La maggior parte degli Autori a cavallo tra Ottocento e Novecento ritenevano, a seguito delle osservazioni microscopiche condotte, che la placca ateromatosa fosse costituita principalmente da *"goccioline adipose"*, cristalli di colesterina [colesterolo n.d.a.], acidi grassi, mielina, margarina e, talvolta, anche di *"gocciollette e [...] granuli proteici"* e pure da *"frammenti di cellule e di lamelle fibroelastiche dell'intima degenerate e necrosate"* (1-5). L'indagine sulle cause dell'arte-

riosclerosi, come pure la progressione dei momenti patogenetici di questa condizione, animarono il dibattito tra i medici e la ricerca scientifica in tal senso tra Otto e Novecento. Tra le molteplici teorie patogenetiche affermatesi al tempo si rammentano la “teoria distrofica” dell’obliterazione dei *vasa vasorum*; la teoria di Thoma della “malacia della media e conseguente proliferazione dell’intima”; le ricerche di Jores sull’iperplasia intimale, la teoria del “consumo precoce del sistema vasale” e la “teoria della colesterinemia” (6-8). Sullo scadere del XIX secolo, inoltre, si impose l’esigenza di un approccio sperimentale allo studio dell’arteriosclerosi: “era naturale - come scrisse il clinico dell’Università di Pavia Giovanni Galli - che nel fervore generalizzato di riconoscere meglio l’essenza dell’arteriosclerosi, si ricorresse anche alle ricerche sperimentali. Queste risalgono a una trentina di anni fa [a partire all’incirca dagli anni Novanta dell’Ottocento n.d.a.], quando si iniziavano i primi tentativi di riprodurre l’arteriosclerosi negli animali” (Figura 1).

L’epopea dell’arteriosclerosi sperimentale e della colesterina

I primi esperimenti intrapresi al fine di riprodurre delle lesioni simili a quelle tipiche dell’arteriosclerosi potrebbero essere definiti del tutto avveniristici per l’epoca.

Non ci sorprenda, dunque, che uno dei primi esperimenti illustrati nella letteratura italiana specialistica dell’epoca sia stato quello condotto attraverso iniezioni ripetute di adrenalina (O. Josué, 1903) nelle vene dell’orecchio di coniglio. Una volta soppresso l’animale e dissecato per finalità anatomico-patologiche, lo sperimentatore riscontrò l’aorta “slargata e con superficie esterna irregolare” e con dilatazioni aneurismatiche. Questa risultava, inoltre, difficile

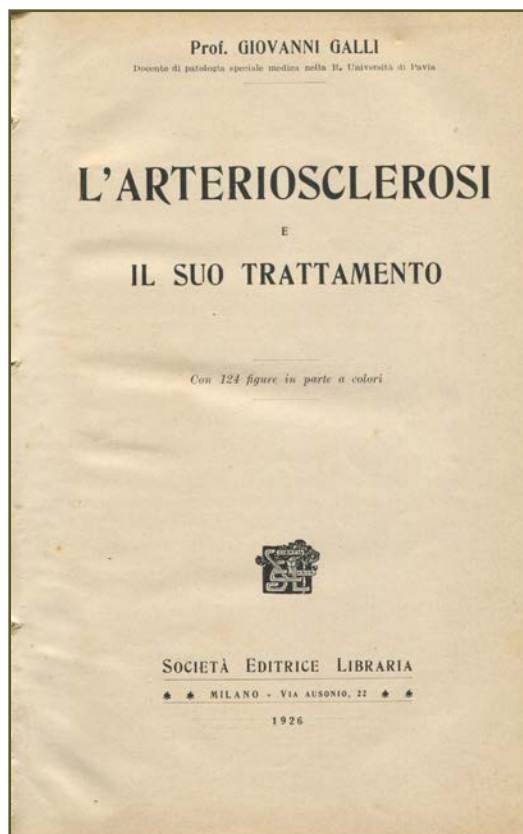


Figura 1 - Frontespizio dell’opera di Giovanni Galli “L’arteriosclerosi e il suo trattamento” (Società Editrice Libreria, Milano 1926).

da tagliare a causa delle calcificazioni presenti (4, 6). L’Autore di questo esperimento riteneva che le lesioni indotte nell’aorta del coniglio fossero del tutto sovrapponibili alle lesioni dell’arteriosclerosi nell’uomo (6). Questa analogia, tuttavia, venne in seguito rigettata dagli scienziati che preferirono parlare di “arterioneccrosi”, ossia di una “necrosi della media con calcificazione secondaria” (6). Secondo Giovanni Galli “la scoperta di Josué diede l’aire dovunque ad un numero di ricerche sperimentali, tanto numerose da poterle a mala pena seguire tutte. Oltre l’adrenalina vennero anche sperimentate le sostanze più diverse, viventi o morte, che appena lontanamente ritenute

erano causa dell'arteriosclerosi. Tabacco, alcool, veleni alimentari, microbi e tossine, gli stessi medicamenti vennero iniettati e, fatto singolare, tutta questa congerie di sostanze produsse nelle mani dei moltissimi ricercatori lesioni ateromatose" (Figura 1).

Nel novero di queste numerosissime sperimentazioni, Alessandro Lustig (1857-1937) e Gino Galeotti (1867-1921) nel loro *Trattato di Patologia generale* (4) riportano, ad esempio, alcuni esperimenti condotti sempre nel coniglio attraverso iniezioni di colture di stafilococco che, congiuntamente ad una alimentazione incongrua, avrebbero determinato quadri di arteriosclerosi.

La grande svolta degli studi sperimentali sull'arteriosclerosi si ebbe tuttavia a partire dal 1908, anno in cui l'arteriosclerosi stessa venne messa definitivamente in relazione con l'alimentazione. Alcuni ricercatori, tra cui Alexander I. Ignatowski e altri (Hueck, Lubarsch, Saltykow, Fahr, Stuckey) come testimoniato da Galli (6), alterarono la consueta dieta erbivora dei conigli da esperimento aggiungendo albumine animali derivanti da uova, latte e carne rossa (6, 7). A seguito di tali variazioni vennero riscontrate *"alterazioni di organi parenchimatosi (fegato, rene, ecc.), anche una sclerosi dell'aorta con necrosi della media e con calcificazione dell'intima, alterazioni che l'Autore [Ignatowski n.d.a.] attribuì all'azione dannosa dell'albumina eterogenea, come quella animale, per una specie ad alimentazione vegetale come il coniglio"* (7). Successivamente Steinbiss, aggiunse l'alimentazione del coniglio con albumine animali secche derivanti dalla frammentazione e polverizzazione di fegato, muscoli, timo e capsule surrenaliche determinando uno stato di glicosuria unitamente ad alterazioni aortiche e delle arterie periferiche (7).

Un ulteriore fondamentale passo fu

compiuto quando fu osservato (1912-1913) che nei modelli sperimentali animali era possibile indurre la formazione di lesioni arteriosclerotiche attraverso la somministrazione di colesterina pura aggiunta alla dieta degli animali stessi. Su questi esperimenti si concentrarono tanto Anitschkow e Chalutow quanto Wacker e Hueck, e ancora Aschoff, Zinserling, Versè, Albrecht (4, 6, 7). Il "razionale" dell'impiego della colesterina derivava dall'osservazione che le lesioni arteriose erano ricche di esteri della colesterina: *"tali risultati sperimentali hanno rafforzato - scrissero Lustig e Galeotti - l'ipotesi della dipendenza dell'arteriosclerosi da disturbi del ricambio colesterinico, ipotesi già formulata da Chauffard, da Pribram e da altri, in base alla constatazione di un certo grado di ipercolesterolemia negli arteriosclerotici, e al reperto istologico di notevoli depositi di colesterina nei focolai arteriosclerotici umani"* (4). Si inaugurò, dunque, l'epopea della *"malattia sperimentale da colesterina"* ricreata nell'animale da laboratorio e caratterizzata da *"ipercolesterinemia"* e da *"infiltrazione di lipoidi birifrangenti in quasi tutti i parenchimi"* che sarebbe esitata secondo il Versè, a livello sistemico, in una *"steatosi colesterinica generale"* (7). Gli scienziati testarono svariate condizioni di insorgenza della lesione arteriosa a seguito di somministrazione di colesterina esogena nei conigli. Seguirono numerose caratterizzazioni istologiche dell'arteriosclerosi sperimentale, le quali rilevarono principalmente *"nell'intima una cospicua infiltrazione di esteri colesterinici accompagnata poi da una moderata iperplasia di questa tonaca con neoformazione di connettivo e di fibre elastiche"* (7). Inoltre, l'anatomo-patologo dell'Università di Torino Ferruccio Vanzetti (1873-1942), scrisse che *"in seno all'intima si osserva la comparsa di grandi cellule rotondeggianti,*

a protoplasma schiumoso, ripiene di numerosissime goccioline di colesterina, appartenenti al gruppo dei macrofagi e dette anche fagociti della colesterina” (7) (Figura 2). Gli esperimenti si estesero anche agli animali onnivori per una determinazione più aderente alla fisiologia e alla patologia umana. In quel frangente, il grande quesito che necessariamente si posero gli scienziati era se quanto emerso dai test sugli animali potesse essere rappresentativo e assimilabile anche alla patologia umana. “Secondo Anitschkow, Aschoff, Versé, Wacker e Hueck, ecc., – scrisse Vanzetti – il processo arterioso riprodotto sperimentalmente mediante l'introduzione di colesterina si può identificare con quello della patologia umana ed anzi Anitschkow non esita a definire l'affezione provocata nell'animale dalla colesterina come una vera arteriosclerosi sia per il reperto istologico, che per i caratteri microchimici del grasso, il tipo della reazione iperplastica della parete vasale, la sua localizzazione ed il suo sviluppo” (7). In ogni caso c'era chi invitava alla prudenza nell'intravedere un'assoluta sovrapposizione tra patologia umana e modello sperimentale: “giova comunque in tema di esperimenti negli animali - scrisse il Galli - andare guardando nelle illazioni e i risultati vanno considerati cum grano salis e non si devono trasportare tali e quali nella patologia umana. Nel caso della colesterinemia artificiale noi somministriamo alimenti e sostanze profondamente innaturali, come è impossibile avvenga nell'uomo. Si sono alimentati i conigli, animali erbivori per eccellenza, con uova e latte, con fegato, con carne di cavallo, eventualmente con l'aggiunta di alcool e di acido lattico. Questo è un complesso di alimentazione straordinariamente innaturale e perverso, come non si può mai verificare nell'uomo. Questo poi da tempo immemorabile è abituato

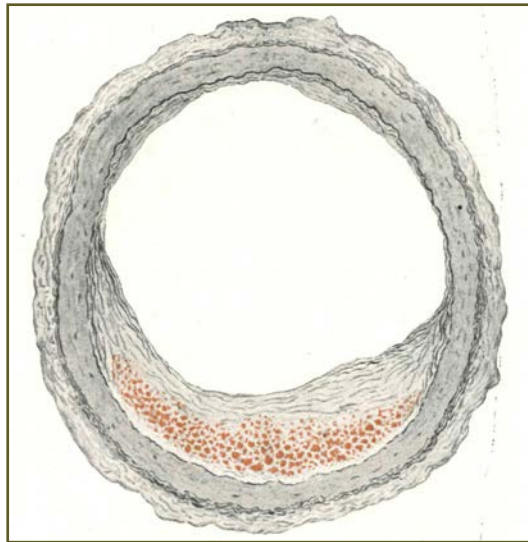


Figura 2 - Aterosclerosi di un'arteria carotide: si noti una proliferazione dell'intima con, in profondità, un focolaio ateromatoso (tratto da: Ferruccio Vanzetti, *Sistema circolatorio*, in “Trattato di Anatomia Patologica per Medici e Studenti” pubblicato dal Prof. Pio Foà”, Unione Tipografico-Editrice Torinese, Torino 1920, p. 95).

a cibarsi con alimenti svariati, con le più diverse sostanze albuminoidi ed è per eccellenza onnivoro” (6). Essendoci, tuttavia, ancora incertezza sia sui modelli animali che sugli eventi patogenetici che avrebbero contraddistinto l'arteriosclerosi, i medici si appellavano ad una misurata cautela nel far collimare univocamente la lesione sperimentale con quella umana (7). In modo prudenziale, per la maggior parte, si affermava dunque che “l'ipotesi di uno stretto rapporto fra alterazioni del ricambio della colesterina ed arteriosclerosi sia anche per la patologia umana accettabile e che pure abbia un fondamento l'affermazione di Anitschkow ed altri, che l'arteriosclerosi consista in un processo di infiltrazione primaria della parete con esteri colesterinici, sia che avvenga in una parete normale quanto precedentemente alterata” (7).

I lipidi ematici

Le fasi successive della ricerca del rapporto tra colesterolo e arteriosclerosi furono focalizzate nel tentativo di stabilire una relazione tra lesioni ateromatose e livelli di colesterina nel siero umano. I medici infatti, rilevavano spesso che soggetti arteriosclerotici avevano un elevato tasso di colesterina nel sangue. Alcune volte, tuttavia, venivano evidenziati livelli di colesterina nella norma in soggetti definiti ugualmente arteriosclerotici e cautamente si affermò che “*si può concludere che fra ipercolesterinemia plasmatica ed arteriosclerosi –come sostenuto dal medico laboratorista di Milano Giulio Vanzetti (1912-2000, da non confondere col sopraccitato Ferruccio Vanzetti) - esiste solo un rapporto di frequente coincidenza, non un rapporto di causa ed effetto*” (9). Le indagini in tal senso dovevano tuttavia ancora pienamente delinearci.

Dopo alcune ricerche su animali miranti ad indagare il rapporto tra arteriosclerosi, grassi e colesterolo ad opera di Christianson, rilevanti furono le esperienze condotte tra il 1939 e il 1945 da Wilhelm Carl Hueper (1894-1978) sull'iniezione di sostanze cosiddette “*macromolecolari*” e lo sviluppo di cellule schiumose (“*foam cells*”). Di queste esperienze ce ne dà ancora notizia Giulio Vanzetti, in un suo articolo di aggiornamento sull'importanza dei lipidi nella patogenesi dell'arteriosclerosi, nel quale descrisse le procedure di Hueper. Quest'ultimo inoculò per via endovenosa in topi, conigli e cani alcune sostanze tra le quali pectina di cedro pura, metilcellulosa, alcoli polivinilici e gomma arabica e ne osservò l'accumulo a livello intimale in localizzazioni arteriose “tipiche” delle lesioni ateromasiche. A seguito di osservazioni di carattere istologico riscontrò la presenza, nell'intima, di cellule schiumose, con accumuli delle

sostanze iniettate anziché di lipidi le quali avrebbero configurato un quadro di quella che definì “*arteriosclerosi macromolecolare*” di tipo sperimentale (9).

Le ricerche di Hueper, sottolinea il Vanzetti, furono riprese e sviluppate da John R. Moreton (1919-2013) che tra il 1947 e il 1948 delineò una “*teoria dismetabolica*” dell'arteriosclerosi. “*Moreton attribuisce - scrisse Giulio Vanzetti - ai «chilomicron» (emoconi), corpuscoli di grasso presenti nel sangue in seguito all'assorbimento di grasso alimentare, un ruolo essenziale nella patogenesi dell'ateromasia delle arterie. I chilomicron verrebbero fagocitati dai macrofagi presenti nell'intima delle arterie, dando luogo alle caratteristiche «cellule schiumose», e successivamente, nel corso degli anni, alle tipiche lesioni ateromatose ed arteriosclerotiche*” (9). Vanzetti inoltre rese note, nella sua analisi, le metodiche attraverso le quali Moreton analizzò i lipidi nel sangue. Lo statunitense si avvale dell'osservazione diretta e della *fotomicrografia* dei chilomicroni, della nefelometria sierica (misura della torbidità) e della centrifugazione del siero. In particolare Moreton riscontrò che in determinate condizioni quali *diabete, nefrosi, xantomatosi, ipercolesterinemia sperimentale del coniglio*, sussisteva un incremento del grado di torbidità sierica dopo somministrazione di grassi (9).

A partire dal 1949, come riferisce il Vanzetti, Gerald Herbert Becker (1922-2005) e Colleghi si dedicarono a studi approfonditi sulla curva temporale dei chilomicroni (chilomicrogramma). Essi somministrarono una dose standardizzata di grassi a individui giovani e ad individui anziani e rilevarono due diversi picchi orari di chilomicroni ematici. Riscosentrarono, inoltre, che i soggetti anziani presentavano valori di “chilomicron” tre volte più elevati rispetto ai giovani. Que-

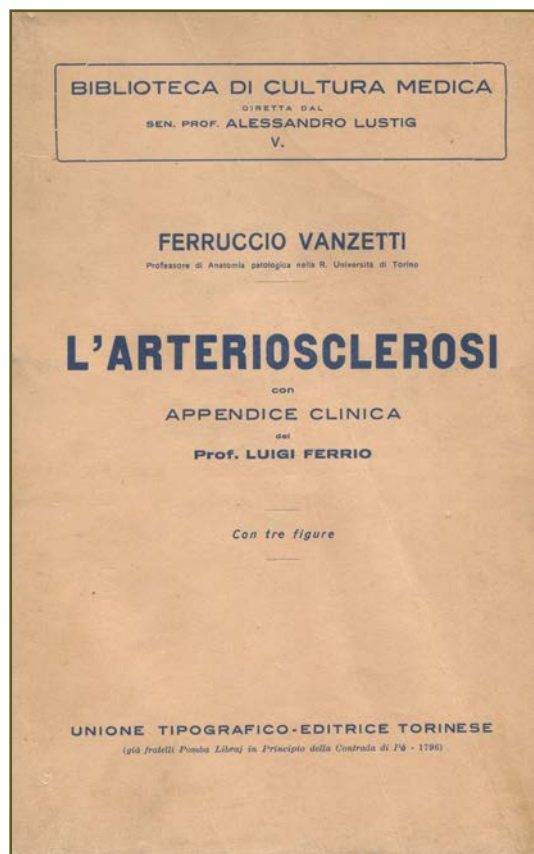


Figura 3 - Frontespizio dell'opera di Ferruccio Vanzetti "L'arteriosclerosi con appendice clinica del prof. L. Ferrio" (Unione Tipografico-Editrice torinese, Torino 1928).

sta *iperchilomicronemia* (o *iperlipidemia*) era attribuita ad una diminuita quantità di lipasi pancreatiche la quale era ritenuta fisiologicamente ridotta negli anziani (9).

Particolarmente all'avanguardia, infine, furono ritenute da Vanzetti le ricerche sperimentali di John W. Gofman (1918-2007), Frank T. Lindgren (1924-2008) e Collaboratori sulle lipoproteine (1950). Il gruppo di ricercatori americani effettuò degli studi sul siero di alcuni animali e dell'uomo attraverso l'impiego dell'ultracentrifuga. Nel siero di conigli nutriti con una alimentazione ricca in colesterolo riscontrarono la presenza di una "compo-

nente anormale" la quale presentava una velocità di ascesa (*flotation rate*) di 10-30 Unità Svedberg. Questa componente anomala nel processo di ultracentrifugazione venne imputata alla presenza di "micelle di lipidi" o "lipoproteine" ed era maggiormente presente nel siero di conigli che, una volta dissecati, presentavano lesioni arteriosclerotiche. Risultava, invece, assente nei conigli che non presentavano alterazioni aterosclerotiche dell'albero arterioso. Le osservazioni vennero condotte anche nel campo della patologia umana: la presenza di micelle con analoghe velocità di flotazione all'ultracentrifuga vennero rilevate anche nel siero di pazienti (95% dell'insieme di soggetti) che erano incorsi in un infarto miocardico. Tali micelle erano quasi del tutto assenti in donne di età compresa tra i 20 e i 40 anni, mentre la loro rilevazione era assai frequente in uomini e donne di età superiore ai 40 anni e in pazienti diabetici (9). "Le osservazioni di Gofman e collaboratori - sintetizzò il Vanzetti - fanno pensare ad uno stretto rapporto fra la presenza delle suaccennate micelle, di natura evidentemente lipidica o lipoproteica, ma diverse e assai più piccole dei chilomicron, e la comparsa di fatti di arteriosclerosi a carico delle arterie. È ovvio che anche altri fattori non metabolici debbono essere in gioco nella patogenesi dell'arteriosclerosi (basti pensare all'influenza degli stati ipertensivi). [...] Sarebbe comunque un errore credere che le ricerche biochimiche e chimico-fisiche abbiano soltanto carattere speculativo. È assai probabile invece che il tipo di alimentazione abbia grande importanza nella patogenesi dell'arteriosclerosi" (9).

Molte scoperte erano state dunque fatte, molte osservazioni e correlazioni dovevano però ancora essere stabilite. Vanzetti, infine, conscio del molto lavoro ancora da effettuare, incitò alla prosecuzione delle

ricerche nell'ottica di un progresso con ricadute positive non solo nel campo della patogenesi ma anche nella profilassi e nella terapia dell'arteriosclerosi.

Conclusioni

Oggi è noto a tutti come una dieta iper-calorica e/o ricca in grassi saturi, l'ipercolesterolemia, elevate concentrazioni di LDL, ridotte quantità di HDL, l'ipertrigliceridemia concorrano, in qualità di fattori di rischio (per altro potenzialmente modificabili!), all'insorgenza dell'aterosclerosi. Se questi elementi sono un dato di fatto nell'attuale conoscenza dell'aterosclerosi nei suoi aspetti multifattoriali, è anche grazie alla creazione dei modelli sperimentali che sono stati descritti. Attraverso questi stessi modelli gli scienziati poterono disporre di potenti strumenti per la comprensione dell'aterosclerosi umana e del ruolo dei lipidi nella sua patogenesi, aprendo definitivamente la strada alla nascita della lipidologia contemporanea.

Bibliografia

1. Piazza-Martini V. Ateroma e sclerosi delle arterie. In "Trattato Italiano di Patologia e Terapia medica", Vol. IV, p. II, Cantani A, Maragliano E, eds, Milano, Casa Editrice Dottor Francesco Vallardi. 1895: 548-563.
2. Oettinger W. Malattie dei vasi sanguigni. In "Trattato di Medicina", Charcot, Brissaud, Bouchard, eds, Torino, Unione Tipografico-Editrice. 1895: 383-408.
3. Banti G. Anatomia Patologica. Vol. I, Milano, Società Editrice Libreria. 1907: 597-609.
4. Lustig A, Galeotti G. Trattato di Patologia Generale. Vol. II, Milano, Società Editrice Libreria. 1921: 301-310.
5. Peruzzi M. Compendio di Anatomia Patologica generale e sistematica. Milano, Ulrico Hoepli. 1927: 750-760.
6. Galli G. L'arteriosclerosi e il suo trattamento. Milano, Società Editrice Libreria. 1926: 69-99.
7. Vanzetti F. L'arteriosclerosi (con appendice clinica del prof. L. Ferrio). Torino, Unione Tipografico-Editrice torinese. 1928: 76-88.
8. Vanzetti F. Sistema circolatorio. In "Trattato Italiano di Anatomia Patologica", Vol. I, Vanzetti F, eds, Torino, Unione Tipografico-Editrice torinese. 1938: 88-98.
9. Vanzetti G. L'importanza dei lipidi nella patogenesi dell'arteriosclerosi. L'Ospedale Maggiore. 1950; 6: 316-18.