

# L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nello scompenso cardiaco

Massimo Volpe\*§, Giuliano Tocci\*, Erika Pagannone\*

\*Divisione di Cardiologia, II Facoltà di Medicina, Università degli Studi "La Sapienza", Ospedale S. Andrea, Roma, §IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

**Key words:**  
Congestive heart failure;  
Neurohormonal  
mechanisms;  
Renin-angiotensin-  
aldosterone system.

Several studies have demonstrated that a prolonged over-activation of neurohormonal mechanisms contributes to drive structural and functional abnormalities of the cardiovascular system and leads to poor prognosis in patients with congestive heart failure (CHF). In particular, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) leads to increased levels of angiotensin II and plasma aldosterone, and promote development of arterial vasoconstriction and remodeling, sodium retention, oxidative process, and cardiac fibrosis. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and beta-blockers may modulate this excessive over-activity and improve survival in those patients. However, high circulating and tissue levels of angiotensin II and aldosterone may persist and contribute to further progression of CHF.

Many aspects of the pathophysiological role of the RAAS in CHF are still debated, and a more thorough comprehension of this fundamental system is needed. This article reviews the current knowledge on the biochemical and functional organization of the RAAS, its pathophysiological role in CHF, and the potential therapeutic implications.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 1): 16S-23S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Massimo Volpe

Divisione di Cardiologia  
Ospedale S. Andrea  
Via Grottarossa, 1035-1039  
00189 Roma  
E-mail:  
volpema@uniroma1.it

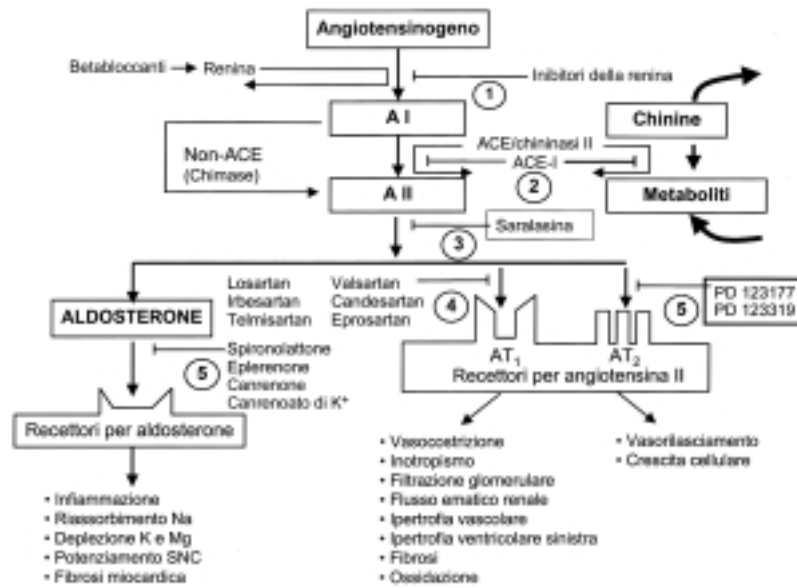
## Il sistema renina-angiotensina-aldosterone

Il sistema renina-angiotensina è una complessa cascata enzimatico-proteica che, attraverso la generazione di mediatori cellulari, svolge un ruolo fondamentale di servomeccanismo biologico nel controllo dell'omeostasi idrosalina, della pressione arteriosa e della crescita cellulare<sup>1,2</sup>. Tale sistema, presente in quasi tutta la scala filogenetica nei mammiferi, attraverso la generazione di prodotti intermedi, conduce alla formazione dell'angiotensina II, un octapeptide che, mediante il legame con specifici recettori presenti sulla membrana cellulare con distribuzione pressoché ubiquitaria nell'organismo, rappresenta l'effettore biologico terminale del sistema<sup>1,2</sup>. La figura 1 rappresenta schematicamente le varie componenti del sistema renina-angiotensina, le loro interazioni con altri sistemi e gli effetti principali del legame con i recettori.

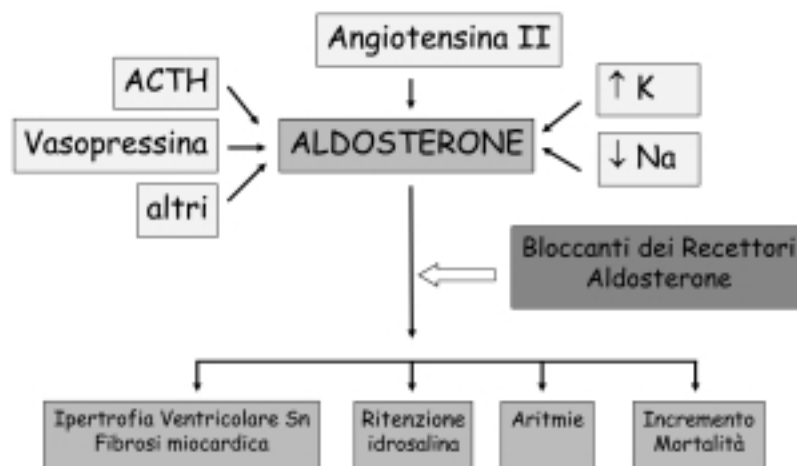
Il sistema renina-angiotensina è intimamente collegato alla regolazione della produzione di aldosterone nella zona glomerulosa della corteccia surrenale, al punto che in endocrinologia classica il sistema viene definito nel suo complesso sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA)<sup>2</sup>. Anche se altri fattori contribuiscono alla regola-

zione della produzione e della secrezione di aldosterone (livelli plasmatici di potassio, peptide natriuretico atriale, endotelina, ormone adrenocorticotropo, ecc.)<sup>3</sup>, come riportato schematicamente nella figura 2, indubbiamente il concetto di un asse privilegiato angiotensina-aldosterone è stato di grande aiuto nella comprensione dei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa e della ritenzione idrosalina, nonché dei principali processi fisiopatologici cardiovascolari e renali. Tuttavia, la scoperta di una più complessa articolazione di questi sistemi, particolarmente la loro presenza in altri tessuti, ha costretto a rivedere profondamente la visione classica del semplice asse endocrino con regolazione a feedback negativo, con ovvie implicazioni fisiopatologiche e ricadute terapeutiche<sup>4</sup>.

Elemento determinante ai fini della regolazione del SRAA è rappresentato dalla renina, enzima limitante generato dal precursore prorenina, che agisce su un substrato proteico specifico, l'angiotensinogeno, determinandone la degradazione metabolica in una serie di frammenti, tra cui in particolare un decapeptide biologicamente attivo denominato angiotensina I<sup>1,2</sup>. Questo peptide, tuttavia, ha un'attività biologica limitata ed è rapidamente trasformato in angiotensina II dall'azione di una chininasi II,



**Figura 1.** Rappresentazione schematica delle diverse componenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, le loro interazioni con gli altri sistemi e gli effetti principali del loro legame con i relativi recettori. ACE-I = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; SNC = sistema nervoso centrale.



**Figura 2.** Rappresentazione schematica dei diversi fattori regolanti la produzione e la secrezione di aldosterone. ACTH = ormone adrenocorticotropo.

denominata enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), a distribuzione ubiquitaria, ma particolarmente presente nell'endotelio, che è in grado di staccare due ulteriori aminoacidi (istidina e leucina), trasformando l'angiotensina I in angiotensina II. Quest'ultima, essendo dotata di un'affinità di legame molto più spiccata per i recettori, rappresenta l'effettore biologico del sistema renina-angiotensina, oltre che il principale bersaglio degli interventi terapeutici sviluppati sino ad oggi per modulare l'attività del SRAA<sup>1,2</sup>.

La principale sede di produzione della renina è localizzata nelle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare renale. Oltre che in questa sede, la renina e tutte le altre principali componenti del sistema possono essere sintetizzate in maniera autonoma, ma comunque regolata, in numerosi altri tessuti dell'organismo<sup>4</sup>, ove sono stati identificati e caratterizzati sistemi renina-angiotensi-

na locali o tissutali indipendenti, provvisti di un completo apparato enzimatico-proteico. Tali sistemi tissutali o locali affiancano, attraverso effetti autocrini e paracrini, l'azione del sistema endocrino classico, rivestendo con tutta probabilità un ruolo significativo nelle emergenze fisiologiche (sete, ipertemie, ipotensioni), nonché nello sviluppo dei processi di malattia (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco).

L'esistenza di vie enzimatiche alternative all'ACE, che comunque conducono alla generazione di angiotensina II, può svolgere un altrettanto importante ruolo nel determinare la funzione del sistema renina-angiotensina<sup>4</sup>. Queste vie enzimatiche alternative sono rappresentate particolarmente dalle chimasi nell'apparato cardiovascolare, dal sistema enzimatico CAGE (enzima generante angiotensina II chemiostatico-sensibile)

e da diverse endopeptidasi che possono trasformare l'angiotensina I in angiotensina II o in altri frammenti angiotensinici (angiotensina III, angiotensina IV), la cui attività biologica non è ancora chiaramente definita. La formazione di angiotensina II per vie alternative all'ACE rappresenta notoriamente un limite di efficacia biologica e clinica dell'ACE-inibizione<sup>1,2</sup>. Va anche sottolineato come l'ACE è una chininasi II non specifica, cioè non ha come unico substrato l'angiotensina I, ma può agire su una serie di differenti substrati, come la bradichinina, le encefaline, la sostanza P, il peptide vasoattivo intestinale, ecc. Quest'ultima considerazione può giustificare effetti clinici pleiotropici degli ACE-inibitori che causano disturbi indesiderati (tosse)<sup>1,2</sup>. La recente identificazione di un ACE-2<sup>4</sup> ha suscitato notevole interesse nel mondo scientifico, sia ai fini di una più completa comprensione di questo complesso sistema, sia per le possibili implicazioni terapeutiche.

L'angiotensina II si lega a livello cellulare con recettori specifici, di cui si conoscono due principali sottotipi<sup>5-7</sup>. Il sottotipo AT<sub>1</sub>, ad alta affinità di legame con l'angiotensina II, media le principali funzioni del sistema a livello cardiovascolare, renale, surrenale e cerebrale, tra cui inibizione della produzione di renina, vasoconstrizione arteriolare, riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale renale, aumento della secrezione di vasopressina e di aldosterone, trasporto di calcio a livello intracellulare e conseguente ipertrofia cellulare, promozione dell'infiammazione e dello stress ossidativo, aumento dello stimolo della sete<sup>5-7</sup>. Il sottotipo AT<sub>2</sub>, espresso nei tessuti adulti solo in particolari condizioni, determina effetti pressoché opposti, tra cui vasodilatazione arteriolare, inibizione della crescita e della proliferazione cellulare, rigenerazione neuronale e differenziazione cellulare, riduzione dello stress ossidativo<sup>5-7</sup>. L'angiotensina II può legare peraltro anche altri sottotipi recettoriali (AT<sub>3</sub>, AT<sub>4</sub>), la cui funzione biologica è tuttora in via di definizione, per poi essere degradata in frammenti biologicamente inattivi e di piccole dimensioni, che potrebbero svolgere azioni biologicamente rilevanti, esercitando un'azione di modulazione integrata sulla biosintesi e sulla secrezione di renina, probabilmente anche nell'ambito dei tessuti<sup>7</sup>.

Come sopra esposto, l'angiotensina II è uno dei principali stimoli per la produzione di aldosterone, importante molecola con azione precipuamente mineralcorticoidica, secreto dalla zona glomerulosa surrenale<sup>3</sup>. L'aldosterone è, infatti, un mediatore biologico con effetti fisiologici rilevanti per il metabolismo idrosalino, l'omeostasi pressoria ed i processi riparativi e sostitutivi in ambito tissutale. Come per altri componenti del SRAA, anche per l'aldosterone è stata identificata un'importante azione autocrina e paracrina nei tessuti extrasurrenalici<sup>3</sup>.

A livello periferico, infatti, l'aldosterone può svolgere azioni che probabilmente esercitano la loro principale influenza in condizioni patologiche, come ad

esempio nel rimodellamento cardiaco e vascolare che consegue a situazioni di ischemia, necrosi, sovraccarico funzionale ed ipertensione arteriosa<sup>8</sup>. Nell'ipertensione arteriosa, in particolare, accanto alle classiche forme secondarie legate ad iperproduzione di aldosterone<sup>9</sup>, si ritiene oggi che l'aldosterone possa giocare un ruolo anche nell'evoluzione dell'ipertensione essenziale<sup>10</sup> o nella fisiopatologia delle forme refrattarie. Inoltre, una difettosa soppressione dell'aldosterone-sintetasi è coinvolta nella suscettibilità allo stroke nel modello animale<sup>11</sup>.

La produzione extrasurrenale di aldosterone è stata dimostrata in diversi tessuti, tra cui il miocardio<sup>12</sup>, i vasi periferici<sup>13</sup> e il cervello<sup>14</sup>. Questa produzione "periferica" di aldosterone sembra essere sostanzialmente svincolata, e solo parzialmente influenzabile dai livelli plasmatici di angiotensina II<sup>15,16</sup>, e il suo ruolo principale nei tessuti cardiovascolari sembra essere collegato alla produzione di matrice extracellulare (Fig. 3)<sup>3,17</sup>. La produzione locale di aldosterone potrebbe, pertanto, avere un ruolo fisiopatologico molto importante nella genesi e nella progressione dello scompenso cardiaco<sup>18-20</sup>. La tabella I rappresenta, schematicamente, gli effetti cardiovascolari avversi legati ad un eccessivo incremento dei livelli plasmatici e verosimilmente tissutali di aldosterone nei pazienti con scompenso cardiaco.

Come detto precedentemente, l'asse angiotensina-aldosterone opera attivamente in condizioni fisiologiche per contribuire sinergicamente alla ritenzione di sodio, esercitata rispettivamente a livello dei tubuli renali prossimali e distali, al mantenimento dell'omeostasi circolatoria, attraverso la vasoconstrizione e la redistribuzione locale del flusso, e questo meccanismo diviene fondamentale in condizioni di disidratazione, ipotensione, shock, ipertermia<sup>3,21</sup>. Esso è finemente regolato attraverso un rigoroso controllo esercitato attraverso la stimolazione dei recettori AT<sub>1</sub> da parte dell'angiotensina II<sup>1-3,22</sup>. Tuttavia è stato dimostrato, con l'impiego di ACE-inibitori, che malgrado il blocco cronico della

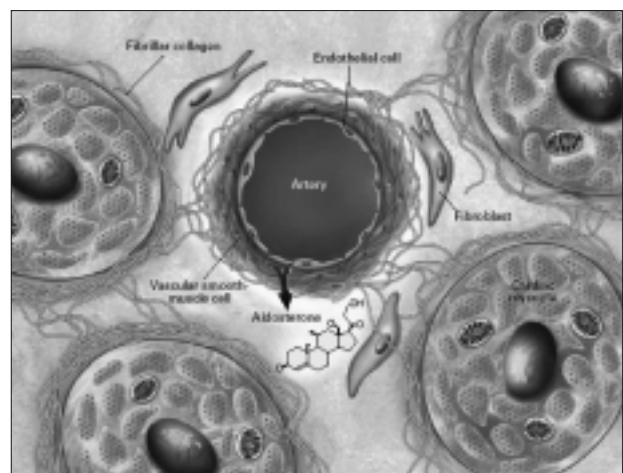


Figura 3. Produzione periferica di aldosterone. Da Weber<sup>3</sup>, modificata.

**Tabella I.** Effetti cardiovascolari dovuti all'eccessivo incremento dei livelli plasmatici e tissutali di aldosterone in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

---

Ritenzione di sodio
Deplezione di potassio
Deplezione di magnesio
Aumentata sensibilità alle catecolamine
Ridotta compliance dell'aorta dei vasi arteriosi
Disfunzione dei barocettori
Ridotta variabilità della frequenza cardiaca
Elevata incidenza di aritmie
Elevata incidenza di mortalità cardiovascolare
Rimodellamento cardiaco e fibrosi
Attivazione dei fibroblasti secondaria a:
Attivazione dei recettori per i fibroblasti mediata dai mineralcorticoidi
Necrosi dei miociti e cicatrizzazione mediata dall'aldosterone
Aumentati livelli di Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPasi
Aumentata sintesi di mRNA per collagene di tipo I e III
Aumento del numero dei recettori per l'endotelina
Aumento della densità dei recettori AT <sub>1</sub> per l'angiotensina II
Aumentata produzione da parte dei macrofagi del fattore di crescita trasformante di tipo beta
Aumento della permeabilità vascolare
Aumento locale del fattore di crescita derivato dalle piastrine

---

produzione di angiotensina II, in condizioni patologiche, come ad esempio nello scompenso cardiaco, i livelli di aldosterone possono progressivamente aumentare<sup>18,22,23</sup>. Le prime evidenze in relazione a questo "escape" dell'aldosterone sono, in realtà, derivate da diversi studi clinici, condotti con farmaci come gli ACE-inibitori a dosi anche maggiori di quelle usualmente impiegate nella pratica clinica<sup>24,25</sup>. Infatti, aumentati livelli di aldosterone possono essere riscontrati anche dopo mesi di terapia con ACE-inibitori<sup>24</sup>. Diversi meccanismi sono stati chiamati in causa per cercare di spiegare questo fenomeno. Tra questi, i più accreditati sembrano essere: la produzione di angiotensina II indipendente dall'ACE-inibizione, l'attività ACE-indipendente dall'ACE-inibizione, la produzione di aldosterone indipendente dall'angiotensina II, anche extra-surrenalica.

### Fisiopatologia del sistema renina-angiotensina-aldosterone

In condizioni fisiologiche, in virtù delle complesse azioni biologiche esercitate dall'angiotensina II, il sistema renina-angiotensina svolge un ruolo fondamentale nel preservare e mantenere l'omeostasi del volume circolante e dell'equilibrio idrosalino dell'organismo, oltre che i livelli di pressione arteriosa sistemica e il grado di perfusione tissutale, attraverso molteplici azioni, complesse ed integrate, che si possono schematizzare in un effetto globale di vasocostrizione e ritenzione idrosalina<sup>1,2</sup>. La caratteristica azione ubiquitaria dell'angiotensina II si traduce in effetti differenziati nei

diversi organi ed apparati. A livello renale, infatti, l'angiotensina II, attraverso la sua azione emodinamica, determina vasocostrizione prevalentemente a carico dell'arteriola efferente con conseguente aumento della frazione di filtrazione<sup>1,2</sup>. Inoltre, essa favorisce il riassorbimento di sodio a livello tubulare prossimale ed inibisce con un meccanismo di feedback la produzione renale di renina<sup>1,2</sup>. Nel surrene invece, l'angiotensina II promuove la biosintesi di mineralcorticoidi ed in particolare il "pathway" che conduce alla formazione di aldosterone, che a sua volta favorisce il riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale renale, a spese di un incremento della potassiuria e di una conseguente riduzione della potassiemia<sup>3</sup>. L'azione secretogoga svolta sull'aldosterone riveste un significato di stretta associazione fisiopatologica al punto che, come detto, ci si è classicamente riferiti al sistema come asse SRAA.

In aggiunta ai singoli effetti che angiotensina II ed aldosterone esercitano sull'omeostasi idrosalina, tali ormoni possiedono altre proprietà in grado di mantenere l'omeostasi circolatoria. In particolare, l'aldosterone è in grado di interferire con i processi fisiopatologici cardiovascolari, contribuendo all'emocoagulazione, attraverso l'aumento della produzione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1, l'attivazione delle piastrine e l'aumento della loro aggregazione a livello dei siti di sanguinamento<sup>26</sup>. Inoltre, l'aldosterone determina anche direttamente vasocostrizione arteriolare sistemica<sup>3</sup> e stimolazione del senso della sete<sup>3</sup>. Infine, l'aldosterone può favorire la produzione di citochine, l'espressione di molecole di adesione ed il conseguente richiamo di cellule dell'infiammazione, la chemiotassi, l'attivazione dei macrofagi<sup>27</sup>, la crescita dei fibroblasti e la sintesi di fibrille collagene di tipo I e III<sup>28</sup>, contribuendo in tal modo, in misura rilevante e secondo alcune recenti osservazioni determinanti, ai processi di rimodellamento tissutale postischemico o conseguente ad un processo patologico nel cuore (ipertrofia, dilatazione, sovraccarico)<sup>19,20</sup>.

L'aldosterone è in grado di prevenire l'iperkaliemia in caso di eccessivo apporto di potassio con la dieta. Le concentrazioni plasmatiche di aldosterone aumentano notevolmente dopo l'assunzione di cibi con elevate concentrazioni di potassio o dopo un esercizio fisico prolungato, che causa il rilascio di potassio da parte delle fibre muscolari scheletriche. L'importanza dell'aldosterone nell'omeostasi elettrolitica è ancora più evidente nei pazienti affetti da insufficienza surrenalica cronica da morbo di Addison, in cui l'iperkaliemia è un segno molto spesso presente, che viene prevenuto con il trattamento con mineralcorticoidi<sup>29</sup>. Tale evidenza è stata, inoltre, confermata da studi sperimentali, condotti su topi geneticamente modificati, che esprimono basse o del tutto assenti concentrazioni di angiotensinogeno, il precursore dell'angiotensina II, per cui tali animali hanno bassi o del tutto assenti livelli di angiotensina II a livello sistemico<sup>16</sup>. In questi animali, una dieta povera di sodio determina iperkaliemia, che si traduce



in un aumento dei livelli di aldosterone, al fine di aumentare il riassorbimento di sodio e di acqua a livello del dotto collettore distale e quindi di mantenere il volume plasmatico. La restrizione dietetica sia di sodio che di potassio determina ipotensione e morte in questi animali.

Al di là di queste considerazioni, è fuori dubbio come uno degli aspetti più rilevanti della fisiopatologia dell'aldosterone è rappresentato dallo scompenso cardiaco. È in questa condizione, infatti, che si è riusciti a traslare le conoscenze sulle modificazioni fisiopatologiche della biosintesi e degli effetti sistemici e tissutali dell'aldosterone in applicazioni terapeutiche di successo<sup>8</sup>.

**Sistema renina-angiotensina-aldosterone: “dal compenso allo scompenso”**

La progressiva attivazione del SRAA nel corso di scompenso cardiaco contribuisce a ripristinare (“compensare”), almeno parzialmente, il bilancio emodinamico ed idrosalino principalmente attraverso effetti vasocontrittivi e di ritenzione di sale e di acqua, in presenza di una riduzione della portata cardiaca o di ridotta perfusione renale<sup>30,31</sup>. Allo stesso tempo, peraltro, è noto come questo meccanismo “consecutivo” alla presenza di cardiopatia, contribuisca in realtà alla progressione della storia naturale dell'insufficienza cardiaca verso lo scompenso, sia attraverso effetti emodinamici, sia attraverso effetti sfavorevoli su cardiomiociti e vasi<sup>30,31</sup>.

Pertanto, l'attivazione del SRAA svolge un ruolo chiave nella progressione e nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca congestizia e il trattamento farmacologico attuale nella malattia è largamente basato sulla limitazione di questa progressiva attivazione del sistema renina-angiotensina sistemico e tissutale<sup>30,31</sup> (Fig. 4).

D'altra parte, sebbene l'attività reninica ed i livelli plasmatici di aldosterone siano francamente aumentati soltanto nelle fasi più avanzate dello scompenso cardiaco congestizio (classe NYHA III e IV)<sup>32</sup>, la determinazione clinica dell'attività reninica plasmatica o dei livelli plasmatici di aldosterone è di scarsa rilevanza diagnostica e prognostica nelle fasi iniziali o lievi (classe NYHA I e II) dell'insufficienza cardiaca, ma talora anche nelle fasi avanzate o severe (classe NYHA III e IV), principalmente a causa della concomitante influenza del trattamento medico con diuretici, ACE-inibitori e bloccanti dell'angiotensina che possono aumentare i livelli di renina ed influenzare quelli di aldosterone, mentre la somministrazione di betabloccanti può diminuire gli stessi. Negli stadi più precoci o nelle forme meno gravi dello scompenso cardiaco, come ad esempio nel gruppo di pazienti dello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)<sup>24</sup>, i livelli di renina e aldosterone possono presentarsi del tutto normali o, addirittura, soppressi e comunque scarsamente correlati ai livelli di scompenso cardiaco<sup>30,31</sup>.

Tuttavia, nello studio V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial)<sup>33</sup> è stata rilevata una correlazione significativa tra i livelli di renina e di aldosterone e l'aumento della mortalità. Nello studio CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)<sup>25</sup> i livelli di angiotensina II e di aldosterone erano correlati alla mortalità ma ancora una volta in una forma di analisi univariata.

Le misurazioni dei livelli plasmatici di renina e di aldosterone non riflettono strettamente l'attività del sistema renina-angiotensina tissutale e dell'aldosterone locale, che sembrano peraltro svolgere un ruolo fisiopatologico importante. Al contrario di quello che si osserva con i livelli di attività del SRAA circolante, il SRAA tissutale sembra essere attivato nelle fasi croniche dello scompenso cardiaco, ma d'altra parte il valore prognostico di questa attivazione non è attual-

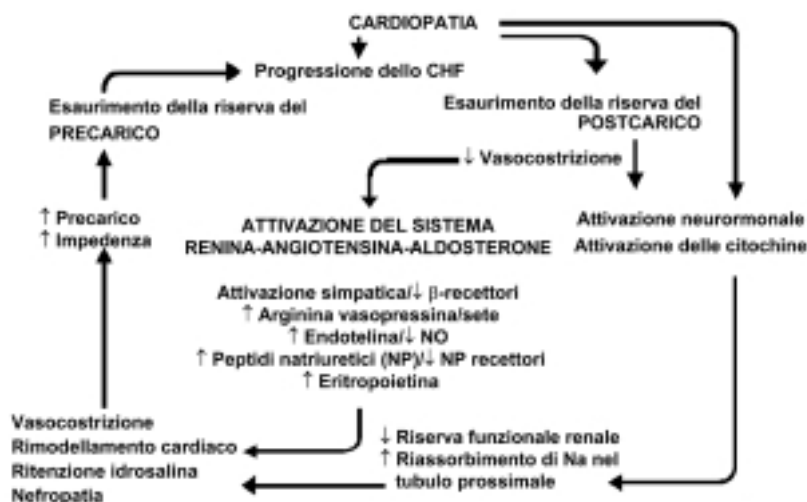
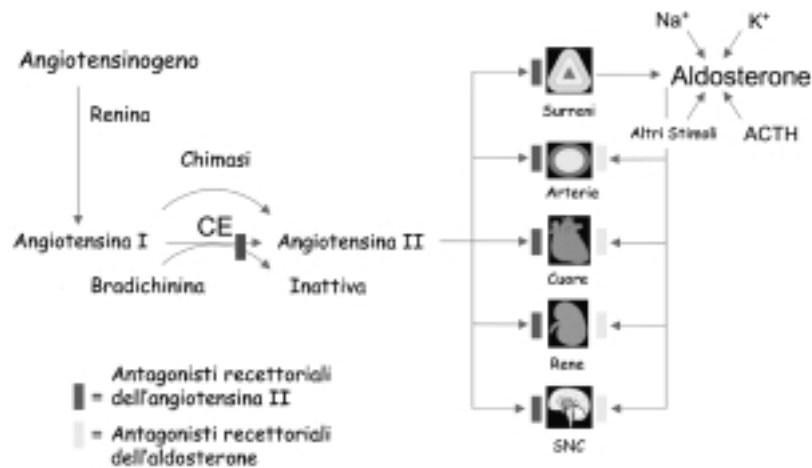


Figura 4. Ruolo centrale dell'asse angiotensina II-aldosterone nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco congestizio (CHF). NO = ossido nitrico.



**Figura 5.** Rappresentazione schematica dei possibili interventi farmacologici finalizzati ad interrompere la cascata del sistema renina-angiotensina-aldosterone. ACTH = ormone adrenocorticotropo; CE = enzima di conversione; SNC = sistema nervoso centrale.

mente misurabile in clinica. L'unica raccomandazione che è possibile fare nell'impiego delle misurazioni dell'attività del sistema renina-angiotensina in clinica è quello di esaminare i dati attraverso algoritmi dinamici che tengano in considerazione il livello di natriuresi ed i livelli pressori del paziente e che nel contempo debbano prendere in esame i concomitanti trattamenti o patologie che possono influenzare l'attività del sistema<sup>30,31</sup>. Certamente, le osservazioni compiute nell'ultimo decennio, che hanno documentato una significativa influenza dell'aldosterone nel rimodellamento tissutale cardiaco, gettano una nuova luce sulla comprensione del ruolo di questa sostanza nello scompenso cardiaco. In particolare, gli effetti dell'aldosterone sull'accumulo di matrice extracellulare, l'accumulo di collagene nell'interstizio cardiaco e il conseguente sviluppo di fibrosi<sup>4,34</sup>, hanno grande rilevanza per quanto riguarda la progressione delle alterazioni della pressione diastolica, sulla progressiva riduzione della funzione sistolica e sullo sviluppo di scompenso cardiaco.

Sulla base di quanto detto, non è sorprendente che l'inibizione del sistema attraverso la somministrazione di ACE-inibitori o di antagonisti recettoriali dell'angiotensina si sia dimostrata efficace nel ridurre la morbilità, le ospedalizzazioni e la mortalità nello scompenso cardiaco. Sia nello studio SOLVD<sup>24</sup> che nello studio CONSENSUS<sup>25</sup>, così come in molti altri studi è stato, infatti, osservato un aumento della sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco trattati con ACE-inibitori. Allo stesso modo, più recentemente altri trattamenti controllano l'attività del sistema renina-angiotensina, come la somministrazione di farmaci betabloccanti e di antagonisti recettoriali dell'angiotensina hanno dimostrato effetti benefici sulla prognosi di questi pazienti. La figura 5 riassume schematicamente i possibili interventi farmacologici finalizzati ad interrompere la cascata del SRAA. Il blocco della produzione e/o del rilascio della renina può essere indotto o con gli inibi-

tori della renina (non ancora disponibili per l'impiego clinico) o con i betabloccanti. Il blocco dell'ACE con gli ACE-inibitori è un intervento efficace ma poco specifico. Oltre agli antagonisti analoghi competitivi non selettivi dei recettori dell'angiotensina II, l'intervento con gli AT<sub>1</sub>-antagonisti suscita oggi grande interesse ed è l'oggetto di numerosi trial di intervento dello scompenso<sup>35-40</sup>.

Similmente, i più recenti studi condotti utilizzando gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone sia in pazienti con scompenso cardiaco cronico di severa entità, come nello studio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)<sup>29</sup>, sia in pazienti con scompenso cardiaco nel postinfarto, come nello studio EPHEUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study)<sup>41</sup>, hanno dimostrato un sostanziale beneficio che si aggiunge a quello ottenuto con farmaci che antagonizzano il legame dell'aldosterone con il suo recettore, ampliando il beneficio ottenuto con i farmaci ACE-inibitori. Questi studi suggeriscono un contributo fisiopatologico specifico ed indipendente dell'aldosterone alle modificazioni strutturali e funzionali del cuore e dei vasi, alla progressione dello scompenso cardiaco verso la fase congestizia e allo sviluppo delle complicanze letali di questa condizione patologica.

## Riassunto

Diversi studi hanno dimostrato come una prolungata iperattivazione di meccanismi neuroormonali contribuisca a determinare alterazioni strutturali e funzionali dell'apparato cardiovascolare e conferisca una prognosi infausta ai pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio (CHF). In particolare, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) determina un aumento dei livelli plasmatici di angiotensina II e di aldosterone, e favorisce lo sviluppo di vasocostrizione arteriolare, rimodellamento vascolare, riten-

zione idrosalina, ed attivazione di processi di stress ossidativo e fibrosi miocardica. Farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e betabloccanti possono modulare questa abnorme iperattivazione e determinare un significativo miglioramento della prognosi in questo tipo di pazienti. Tuttavia, elevati livelli circolanti e tissutali di angiotensina II e di aldosterone possono persistere e contribuire all'ulteriore progressione dello CHF.

Diversi aspetti del ruolo fisiopatologico del SRAA nello CHF rimangono ancora dibattuti, ed una migliore e più accurata conoscenza dei meccanismi coinvolti in questo sistema è necessaria a tale riguardo. Questo lavoro passerà in rassegna le conoscenze attuali sull'organizzazione biochimica e funzionale del SRAA, il suo ruolo fisiopatologico nello CHF e le potenziali implicazioni derivanti dall'impiego di farmaci che antagonizzano tale sistema.

**Parole chiave:** Meccanismi molecolari; Scompenso cardiaco congestizio; Sistema renina-angiotensina-aldosterone.

## Bibliografia

1. Nicholls R. The renin-angiotensin system. Vol 1-2. London: Gower Medical Publishing, 1982.
2. Laragh JH, Sealey JE. The renin-angiotensin-aldosterone hormonal system and regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1995.
3. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-97.
4. Boehm M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2: a new cardiac regulator. *N Engl J Med* 2002; 347: 1795-7.
5. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AC, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 46: 205-25.
6. Volpe M, De Paolis P. Angiotensin II AT<sub>2</sub> subtype receptors: an emerging target for cardiovascular therapy. *Ital Heart J* 2000; 1: 96-103.
7. Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, Savoia C, Morganti A. Angiotensin II AT<sub>2</sub> receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease? *J Hypertens* 2003; 21: 1429-43.
8. Ruilope LM, Barrios V, Volpe M. Renal implications of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade in heart failure. *J Hypertens* 2000; 18: 1545-51.
9. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-34.
10. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33-41.
11. Enea I, De Paolis P, Porcellini A, et al. Defective suppression of the aldosterone biosynthesis during stroke permissive diet in the stroke-prone phenotype of the spontaneously hypertensive rat. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 84-92.
12. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-7.
13. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 24316-20.
14. Mellon SH, Deschepper CF. Neurosteroid biosynthesis: genes for adrenal steroidogenic enzymes are expressed in the brain. *Brain Res* 1993; 629: 283-92.
15. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *J Biol Chem* 1998; 273: 4883-91.
16. Okubo S, Niimura F, Nishimura H, et al. Angiotensin-independent mechanism of aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest* 1997; 99: 855-60.
17. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
18. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 558-65.
19. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
20. Kjaer R, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol* 2001; 21: 661-72.
21. Liddle GW. Physiology of aldosterone. In: Addison GM, Wirenfeldt Asmussen M, Corvol P, et al, eds. Aldosterone antagonists in clinical medicine. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978: 91-7.
22. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996; 2: 47-54.
23. Jorde UP, Vittorio T, Katz SD, Colombo PC, Latif F, LeJemtel TH. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 1055-7.
24. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
25. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
26. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 995-1001.
27. Dzau VJ. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl J): J2-J6.
28. Weber KT. Angiotensin II and connective tissue: homeostasis and reciprocal regulation. *Regul Pept* 1999; 82: 1-17.
29. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
30. Volpe M, Tritto C, DeLuca N, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition restores cardiac and hormonal responses to volume overload in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure. *Circulation* 1992; 86: 1800-9.
31. Volpe M, Rao M, Tritto C, et al. Transition from asymptomatic left ventricular dysfunction to congestive heart failure. *J Card Fail* 1995; 1: 409-19.
32. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythro-

- poietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994; 74: 468-73.
33. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation* 1999; 99: 2658-64.
  34. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-6.
  35. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
  36. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: a randomised trial. *The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet* 2000; 355: 1582-7.
  37. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure (Val-HeFT). *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
  38. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
  39. Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
  40. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002; 360: 752-60.
  41. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79-87.