- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.174.168 Mon, 29 Apr 2024, 13:20:20

# Malattia ipertensiva e progressione del danno d'organo

Alberto Morganti

*Istituto di Clinica Medica e Terapia Medica Generale, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università degli Studi, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano*

*Key words:*
**Left ventricular hypertrophy; Ventricular mass; Renin-angiotensin system; Catecholamines.**

**The heart is one of the most important targets of arterial hypertension to which this organ responds with the development of left ventricular hypertrophy. This structural alteration, which is rather frequent already in the early stages of hypertension, derives from a complex interaction of hemodynamic and humoral factors and represents a compensatory mechanism for maintaining a normal cardiac output in spite of the elevated peripheral resistance; yet, with time, left ventricular hypertrophy exposes patients to an additive risk of ischemia, dysrhythmias and cardiac failure. However the progression towards these clinical manifestations of cardiac deterioration is susceptible nowadays to be halted thanks to the efficacy of antihypertensive drugs and particularly of those antagonizing the activity of the renin-angiotensin system.**

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 100-103)

*Per la corrispondenza:*
Prof. Alberto Morganti
*Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione*
*Ospedale Maggiore IRCCS*
*Via F. Sforza, 35*
*20122 Milano*
*E-mail: aldamorg@tin.it*

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa è notoriamente uno dei principali fattori di rischio per eventi cardiovascolari che rappresentano il momento conclusivo di alterazioni d'organo che, per solito, si instaurano molto tempo prima dell'insorgenza delle manifestazioni cliniche. Nel cuore l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rappresenta una forma di adattamento all'ipertensione arteriosa ma a dispetto della sua funzione compensatoria, costituisce anche il presupposto per la successiva evoluzione verso l'insufficienza miocardica, la cardiopatia ischemica e le aritmie. In questo articolo passeremo brevemente in rassegna alcuni aspetti epidemiologici dell'IVS, i fattori ed i meccanismi che ne regolano lo sviluppo nonché le prove ed i motivi che la rendono un fattore di rischio aggiuntivo all'ipertensione arteriosa stessa.

## L'ipertrofia ventricolare sinistra

**Definizione e tipologia.** L'IVS può essere definita come un aumento dello spessore della parete ventricolare che si rende necessario per fronteggiare il sovraccarico imposto al cuore dall'incremento delle resistenze periferiche e quindi dall'aumento della pressione arteriosa sistemica. Sebbene questa definizione sembri alludere ad una modificazione strutturale benefica ai fini del mantenimento della gettata cardiaca, si vedrà come numerosi studi negli ultimi 10-15 anni hanno dimostrato un impatto prognosticamente negativo dell'IVS. Dal punto di vista geometrico le modalità di risposta del cuore al sovraccarico non sono univoche; infatti un sovraccarico di volume come quello causato da certe forme di ipertensione arteriosa secondaria (si pensi all'iperaldosteronismo primitivo) produce un incremento del volume intracavitario cardiaco proporzionale a quello della massa (ipertrofia eccentrica) mentre un sovraccarico di pressione produce un incremento della massa maggiore rispetto a quello delle cavità (ipertrofia concentrica); infine se l'indice di massa ventricolare sinistra non aumenta mentre aumenta lo spessore di parete si ha il cosiddetto rimodellamento concentrico. A livello cellulare il momento iniziale di sviluppo dell'ipertrofia sembra essere quello della replicazione dei sarcomeri con aumento del rapporto mitocondri/miofibrille seguito da un aumento dello spessore cellulare e quindi della parete ventricolare.

Grazie a questa modificazione la funzione sistolica viene a lungo mantenuta nell'iperteso come dimostrato dalla normale relazione esistente tra frazione di eiezione e stress di parete, in quanto quest'ultimo fattore è direttamente proporzio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.174.168 Mon, 29 Apr 2024, 13:20:20



nale alla pressione intracavitaria e al raggio della camera cardiaca e inversamente proporzionale allo spessore di parete. Tuttavia già in questa fase il rilassamento ventricolare è alterato a causa della ridotta distensibilità del ventricolo sinistro. Questo spiega il frequente riscontro ecocardiografico negli ipertesi di un riempimento diastolico alterato (disfunzione diastolica) che seppure in assenza di disfunzione sistolica, rappresenta un segno precoce di danno miocardico.

**Prevalenza e fattori di modulazione.** La prevalenza dell'IVS varia in funzione della tecnica con cui viene valutata la massa ventricolare sinistra. Quando stimata elettrocardiograficamente la prevalenza dell'IVS è nell'ordine dell'1-8% mentre con tecnica ecocardiografica l'IVS è stata riscontrata nel 12-20% dei pazienti con ipertensione lieve, nel 50% dei pazienti asintomatici con ipertensione moderata e nel 90% degli ipertesi ospedalizzati. Nel Framingham Heart Study[1], nel quale sono stati stabiliti come limiti superiori di normalità della massa ventricolare sinistra 100 e 131 g/m$^2$ di superficie corporea rispettivamente per le donne e gli uomini, la prevalenza dell'IVS era compresa tra il 3 e 7% negli adulti al di sotto di 50 anni di età e tra il 12 e 40% in quelli di età compresa tra 50 e 80 anni; è interessante notare che questa prevalenza è all'incirca di 10 volte superiore a quella diagnosticata elettrocardiograficamente nella stessa popolazione. Il fattore emodinamico è quello principale nel determinare l'entità dell'incremento della massa ventricolare ma occorre ricordare che anche quando si prendono in considerazione i valori di pressione registrati per le 24 ore (che sono molto più significativamente correlati alla massa ventricolare di quanto non lo siano le singole misurazioni di pressione)[2], il sovraccarico pressorio non giustifica più del 60% delle modificazioni della massa osservate in ampie popolazioni di ipertesi, suggerendo così che altri fattori contribuiscono a modulare gli effetti del carico pressorio sul ventricolo sinistro. L'età al momento dell'insorgenza dell'ipertensione arteriosa è uno di questi, poiché la risposta ipertrofica del cuore al sovraccarico si riduce con gli anni. La razza è pure influente in quanto è stato dimostrato che negli ipertesi di razza nera la massa ventricolare sinistra è più strettamente correlata all'elevazione della pressione arteriosa che negli ipertesi di razza bianca[3]. La presenza di patologie coesistenti all'ipertensione arteriosa è pure rilevante; negli obesi, ad esempio, la prevalenza dell'IVS è all'incirca doppia rispetto a quella dei soggetti magri con una geometria di tipo eccentrico solo leggermente più frequente di quella di tipo concentrico[4]. Diabete e aterosclerosi sono altre due condizioni, frequentemente associate all'ipertensione arteriosa, che ne aggravano gli effetti ipertrofizzanti.

**Meccanismi emodinamici ed umorali.** Il meccanismo fondamentale attraverso il quale l'aumento della pressione arteriosa sistemica e dello stress di parete stimolano la crescita dei cardiomiociti è costituito dall'iperespressione di una serie di protoncogeni che inducono la liberazione dei fattori di crescita, dei loro recettori e dei rispettivi mediatori intracellulari; tra questi protoncogeni hanno particolare rilevanza quelli cosiddetti nucleari (*c-fos, c-myc* e *c-jun*) che stimolano direttamente la sintesi proteica e quindi l'ingrandimento e la differenziazione cellulare. Il sovraccarico pressorio, in aggiunta, è anche in grado di aumentare l'espressione delle componenti tissutali di vari fattori umorali tra cui particolarmente rilevante è il sistema renina-angiotensina che con funzione paracrina e autocrina rinforza gli effetti dello stimolo emodinamico. Così l'angiotensina II, oltre ad aumentare a livello sistemico le resistenze periferiche e il carico pressorio, potenzia a livello cellulare la sintesi proteica dei miociti, favorisce la liberazione di importanti fattori di crescita come il *platelet-derived growth factor*, il *transforming growth factor-β* e l'endotelina e soprattutto stimola la componente non miocitica del cuore, cioè i fibroblasti, alla deposizione di collagene. Vari studi *in vitro* e nell'animale hanno dimostrato che la maggior parte di questi effetti dell'angiotensina II sono mediati attraverso i recettori del sottogruppo $AT_1$, il che rende ragione della particolare efficacia degli specifici antagonisti nell'indurre la regressione dell'IVS.

Un'ulteriore conferma, su base genetica, del possibile ruolo del sistema renina-angiotensina nel causare l'IVS, indipendentemente dai suoi effetti pressori, viene dall'osservazione che particolari genotipi dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) si associano ad una più elevata frequenza di IVS. A tal proposito Schunkert et al.[5] hanno dimostrato che nei soggetti omozigoti per l'allele di delezione (D) dell'ACE la prevalenza di IVS è più elevata che nei soggetti eterozigoti per l'allele inserzione-delezione (ID) o in quelli omozigoti II. L'aspetto particolarmente interessante di questo studio è che la propensione allo sviluppo dell'IVS appare più evidente in soggetti di sesso maschile con normali valori di pressione arteriosa. In aggiunta a questi effetti diretti è noto che l'angiotensina II modula l'attività simpatica favorendo la liberazione di catecolamine dalle terminazioni nervose. L'azione ipertrofizzante delle catecolamine su cardiociti in cultura è stata documentata in numerose specie animali. Nell'uomo una prova più diretta del ruolo delle catecolamine nel favorire lo sviluppo di IVS è stata data da Kelm et al.[6] i quali hanno dimostrato, sia nell'iperteso che nel normoteso, che la massa ventricolare sinistra è correlata assai più significativamente con il gradiente transcardiaco di noradrenalina e con il suo rilascio nel tessuto cardiaco che non con i valori di pressione arteriosa. Tradizionalmente si ritiene che l'effetto trofico delle catecolamine sia mediato attraverso i recettori $beta_1$-adrenergici, ma recenti dati in animali transgenici sembrano indicare che anche i recettori $alfa_1$-adrenergici siano in grado di favorire lo sviluppo di ipertrofia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.174.168 Mon, 29 Apr 2024, 13:20:20



## L'ipertrofia ventricolare sinistra come fattore di rischio indipendente

Si è già detto più sopra che l'IVS rappresenta un adattamento strutturale che consente la distribuzione del sovraccarico pressorio su una sezione trasversa di cuore più ampia in modo da mantenere normale la gettata cardiaca, ma numerosi studi in cui l'IVS è stata determinata sia con la tecnica elettrocardiografica che con quella ecocardiografica hanno dimostrato che l'incidenza di eventi cardiovascolari è sempre più elevata nei pazienti ipertesi che ne sono portatori rispetto a quelli che ne sono privi. Questa osservazione è comune ad entrambi i sessi e, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio come il fumo, l'entità del rischio è correlata positivamente a quella della massa ventricolare sinistra; anche la geometria dell'IVS influisce sul rischio essendo quello associato alla forma eccentrica più elevato rispetto a quello della forma concentrica e del rimodellamento concentrico. Il definitivo riconoscimento del significato prognosticamente negativo dell'IVS è emerso dall'osservazione che la regressione si associa ad una riduzione degli eventi cardiovascolari[7,8]. Infatti da una metanalisi condotta su 715 pazienti ipertesi trattati per un periodo compreso tra 3 e 10 anni l'incidenza di eventi avversi è risultata molto più elevata (26.9%) in quelli in cui l'IVS non era regredita per effetto della terapia rispetto a quelli in cui era regredita (7.4%) e a quelli in cui la massa ventricolare era già normale all'entrata nello studio (5.3%). Dal complesso degli studi di intervento sulla regressione dell'IVS è stato confermato anche l'importante ruolo svolto dal sistema renina-angiotensina nel suo sviluppo dato che gli ACE-inibitori si sono dimostrati a questo fine più efficaci delle altre classi di farmaci antipertensivi[9]; secondo alcuni studi l'azione di questi farmaci si manifesterebbe anche in assenza o con minime riduzioni della pressione arteriosa. Simili osservazioni sono state ottenute più recentemente anche con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II che sono risultati più efficaci dei bloccanti beta-adrenergici nell'indurre regressione dell'ipertrofia a parità di riduzione della pressione arteriosa sistemica[10].

I motivi per cui l'IVS causa un aumento del rischio cardiovascolare non sono ancora completamente chiariti. Tuttavia non vi è dubbio che l'IVS comporta un aumento del consumo di ossigeno e del costo energetico del lavoro cardiaco in presenza di un circolo coronarico divenuto inadeguato rispetto alla massa ventricolare specie in condizioni di aumentata richiesta di flusso. D'altro canto l'ipertensione arteriosa accelera l'aterosclerosi coronarica con aumento delle resistenze vascolari minime e riduzione della riserva coronarica, esponendo così il paziente con IVS ad un duplice meccanismo favorente la cardiopatia ischemica. In aggiunta l'ipossia contribuisce a ridurre il rilassamento ventricolare peggiorando il riempimento diastolico. La disfunzione diastolica associata alle alterazioni strutturali del miocardio dovuta alla progressiva perdita di miociti per aumentata necrosi e/o accelerata apoptosi e la loro sostituzione con tessuto connettivo, crea i presupposti per una perdita di capacità contrattile con riduzione della gettata cardiaca e attivazione neuroumorale; quest'ultima contribuisce ulteriormente a peggiorare la funzione contrattile attraverso un aumento delle resistenze periferiche e l'espansione del volume plasmatico fino allo sviluppo del quadro clinicamente conclamato dall'insufficienza ventricolare. È interessante sottolineare che in questo stadio l'azione negativa dell'angiotensina II acquista ancora maggior risalto per l'aumento dell'espressione dell'ACE tissutale e dei recettori cardiaci per il peptide.

Infine l'IVS si associa ad anomalie elettrofisiologiche causate dell'aumentata responsività dei cardiomiociti agli stimoli adrenergici spiegando così la maggior incidenza di aritmie ventricolari e di morte improvvisa nei pazienti che ne sono portatori. A queste alterazioni del ritmo possono contribuire l'ipopotassiemia e l'ipomagnesemia indotte dal trattamento diuretico ed esacerbate dall'iperaldosteronismo secondario all'incrementata secrezione reninica. Non è improbabile che la grande efficacia dimostrata nei recenti grandi trial dagli ACE-inibitori e dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nel ridurre la morbilità e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco[11,12] sia da attribuire, almeno in parte, al contenimento di questi meccanismi aritmogenici.

## Riassunto

Il cuore è uno dei principali bersagli dell'ipertensione arteriosa a cui questo organo risponde con lo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Questa modifica strutturale, assai frequente già nelle fasi iniziali e più lievi della malattia ipertensiva, risulta da una complessa interazione tra fattori emodinamici ed umorali e, pur rappresentando un meccanismo di compenso atto a mantenere la gettata cardiaca a fronte delle elevate resistenze periferiche, espone nel tempo il paziente ad un rischio aggiuntivo di ischemia, aritmie ed insufficienza miocardica. Tuttavia questa progressione verso le forme clinicamente manifeste della cardiopatia ipertensiva è oggi suscettibile di arresto grazie all'efficacia dei farmaci antipertensivi e in particolare di quelli che antagonizzano l'attività del sistema renina-angiotensina.

*Parole chiave:* Ipertrofia ventricolare sinistra; Massa ventricolare; Sistema renina-angiotensina; Catecolamine.

## Bibliografia

1. Savage DD, Garrison RT, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. Circulation 1987; 75 (Suppl I): I26-I33.
2. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: impor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.174.168 Mon, 29 Apr 2024, 13:20:20



tance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation 1983; 68: 470-6.
3. Dunn FG, Oigman W, Sungaard-Riise K, et al. Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiographic indexes. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 1348-51.
4. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. Hypertension 1994; 23: 600-6.
5. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1994; 330: 1634-8.
6. Kelm M, Schafer S, Mingers S, et al. Left ventricular mass is linked to cardiac noradrenaline in normotensive and hypertensive patients. J Hypertens 1996; 14: 1357-64.
7. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1995; 13: 1091-5.
8. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48-54.
9. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992; 5: 95-110.
10. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Circulation 1998; 98: 2037-42.
11. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 1995; 273: 1450-6.
12. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Lancet 1997; 349: 747-52.