

Ipertensione arteriosa e prevenzione del danno d'organo

Arterial hypertension and end-organ damage prevention

V.M. Parato

*Struttura Complessa di Cardiologia -
ASUR/ZT13, Ascoli Piceno*

Abstract

L'attenzione rivolta al danno d'organo preclinico nel paziente iperteso è dovuta al fatto che esso costituisce il "precursore" degli eventi acuti cardiovascolari. La sua comparsa è sempre più precoce e la prevalenza è in deciso aumento. L'importanza di una strategia di prevenzione del danno d'organo preclinico risiede nel fatto che i pazienti in cui esso è regredito conservano un rischio superiore a quelli che non hanno mai avuto segni di danno preclinico. Ciò è valido soprattutto per l'ipertrofia ventricolare sinistra, la cui regressione è tuttavia quasi sempre parziale a causa della scarsa reversibilità della componente fibrotica. Per questi e altri motivi appare oggi più che opportuno parlare di prevenzione del danno d'organo da ipertensione arteriosa.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Danno d'organo

Great attention has been paid to preclinical end-organ damage in hypertensive patients because it represents the "precursor" of acute cardiovascular events. Its onset is becoming earlier and earlier and its prevalence is dramatically rising. A preventive strategy for preclinical end-organ damage is paramount because patients who showed a regression are at higher risk than those who have never developed it. This applies in particular to left ventricular hypertrophy, whose regression, however, is almost always responsible for the poor reversibility of the fibrotic component. Thus, it is now highly desirable to address the issue of hypertension end-organ damage.

Key words: Hypertension; End-organ damage

PREMESSA

Il danno d'organo preclinico nell'iperteso oggi ha rilevanza clinica per diversi motivi, tra cui:

- la comparsa ormai sempre più precoce
- l'aumentata prevalenza
- l'associazione a un rischio cardiovascolare globale maggiore
- l'esistenza di diversi indici di monitoraggio (non invasivi, riproducibili, a basso costo)
- il fatto che la sua regressione sembra correlata a una prognosi migliore

Sappiamo ormai bene che il danno d'organo preclinico è la risultante dell'azione di diversi fattori di rischio (fumo, colesterolo, diabete, ipertensione) ed è allo stesso tempo il precursore dei cosiddetti eventi cardiovascolari maggiori, come l'infarto miocardico, lo stroke, la morte improvvisa e l'insufficienza renale end-stage.

A conferma di ciò, le Linee Guida ESC¹ sull'ipertensione (2003) hanno affidato al danno d'organo preclinico un ruolo estremamente importante nella stratificazione del rischio cardiovascolare globale di un soggetto iperteso (Tabella 1).

Tabella 1. Stratificazione del rischio nell'iperteso secondo le Linee Guida ESC 2003

Altri fattori di rischio e anamnesi di malattia	Pressione arteriosa (mmHg)				
	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale elevata PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 o PAD ≥110
Nessun altro fattore di rischio	Rischio medio	Rischio medio	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo elevato
1-2 fattori di rischio	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo molto elevato
3 o più fattori di rischio, TOD o diabete	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato
CCA	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato

CCA, condizioni cliniche associate; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TOD (target organ damage), danno all'organo bersaglio

COS'È IL DANNO D'ORGANO PRECLINICO

Le stesse Linee Guida europee di cui sopra¹ hanno definito ciò che si intende per danno d'organo, così come riassunto nella Tabella 2.

IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è un meccanismo di compenso a lungo termine che determina in sequenza:

- 1) allungamento delle fibre (Frank-Starling)
- 2) adattamenti biochimici che aumentano l'inotropismo
- 3) ipertrofia muscolare

Questo causa un aumento della *massa* del ventricolo sinistro, la cui patogenesi è riassumibile nella risposta a due tipi di stimoli:

- estrinseci:
 - sovraccarico di pressione
 - sovraccarico di volume
 - ischemia/infarto
 - fibrillazione atriale
- intrinseci (cardiomiopatie):

Tabella 2. Definizione del danno d'organo secondo le Linee Guida ESC (2003)

Danno all'organo bersaglio (TOD, target organ damage)

- Ipertrofia ventricolare sinistra
Elettrocardiogramma: Sokolow-Lyons >38 mm;
Cornell >2440 mm/ms
Ecocardiogramma: LVMI M ≥125, W ≥110 g/m²
- Evidenza ecografica di ispessimento della parete arteriosa (IMT carotideo ≥0,9 mm) o di placca aterosclerotica
- Lieve aumento della creatinina sierica (M 115-133, W 107-124 μmol/l; M 1,3-1,5, W 1,2-1,4 mg/dl)
- Microalbuminuria
30-300 mg/24 ore
rapporto albumina/creatinina M ≥22, W ≥31 mg/g; M ≥2,5, W ≥3,5 mg/mmol

– alterazioni geniche di proteine del citoscheletro
– disordini metabolici mitocondriali genetici
Naturalmente ciò che causa aumento di massa nell'iperteso è la risposta a stimoli estrinseci, i quali agiscono a diversi livelli recettoriali:

- SRA-AT1 e AT2: ipertrofia dei miociti, iperplasia dei fibroblasti e produzione di collagene, stiffness, disfunzione diastolica, apoptosi
- ET1: ipertrofia dei miociti
- recettori beta: down regulation dei beta1, disac-

coppiamento dei beta2, ridotta attività adenilciclica e transizione verso l'insufficienza ventricolare.

Ma l'aumento della massa è causato da due fenomeni paralleli:

- 1) *ipertrofia* dei miociti (con aumento del volume cellulare e stesso numero di miociti)
- 2) aumento della *matrice extracellulare*, che significa iperplasia e attivazione dei fibroblasti con aumento della fibrosi della matrice e della fibrosi perivascolare

L'ipertrofia compensatoria dello sportivo si differenzia in questo dall'ipertrofia dell'iperteso. Infatti, al contrario dell'ipertrofia compensatoria da attività sportiva, nell'iperteso l'ipertrofia non è solo il risultato dell'aumento pressorio, ma è un fenomeno indiretto, mediato dall'attivazione di altri sistemi (ad es., SRA) che causano ipertrofia dei miociti ma anche incremento della matrice connettivale. I due fenomeni progrediscono generalmente in parallelo con sbilanciamento verso l'uno o verso l'altro a seconda dei casi.

Ma perché abbiamo imparato ad attribuire così tanta importanza all'IVS? Perché tutti i trial finora conclusi ci hanno insegnato che è un potente predittore di:

- 1) dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro
- 2) ischemia
- 3) aritmie ventricolari e sopraventricolari (FA)

Dei 3 pattern di ipertrofia finora descritti, rimodellamento concentrico, ipertrofia concentrica e ipertrofia eccentrica, il secondo (Figura 1) è quello maggiormente correlato a eventi cardiovascolari nei vari trial e review pubblicati da Verdecchia, Krumholz e Koren.²⁻⁷

In un brillante lavoro su 424 ipertesi,⁸ Muiesan ha dimostrato che in tre diversi terzili di massa (<91, 91-117, >117 g/mq) è sempre il pattern geometrico di ipertrofia concentrica a essere correlato con il maggior numero di eventi acuti.

Le problematiche relative all'IVS riguardano regressione e prevenzione. Il quesito se convenga puntare all'obiettivo regressione o prevenzione dell'IVS scaturisce spontaneo dalla metanalisi pubblicata nel 2003 da Verdecchia.⁹ In essa appaiono chiari i vantaggi della regressione rispetto alla persistenza dell'IVS, dato tra l'altro confermato da molti altri Autori, per esempio

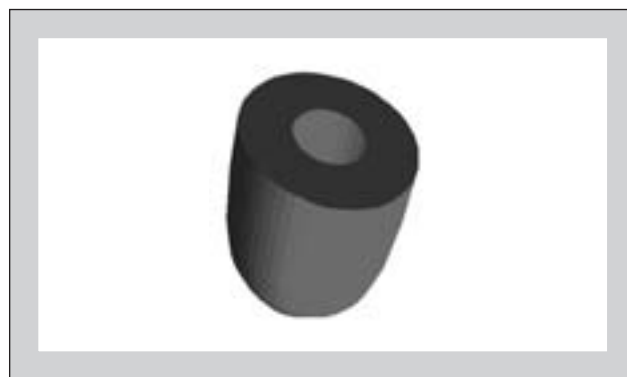


Figura 1. *Ipertrofia concentrica.*

da Klingbeil e Schmieder.¹⁰ Ma l'elemento più interessante della metanalisi⁹ è che i pazienti ipertesi senza storia di IVS hanno un vantaggio statisticamente significativo in termini di eventi rispetto a quelli in cui l'IVS è regredita. A ciò si aggiunga il fatto che la regressione dell'IVS non è quasi mai completa, a causa della scarsa reversibilità della sua componente fibrotica.

Da qui l'attenzione della comunità scientifica verso la *prevenzione dell'IVS*, che si traduce non solo nel controllo dei valori pressori, ma anche nel controllo della FC, dell'obesità, del livello di stress e di attivazione del sistema nervoso simpatico, dell'attività insulinica, del fumo di sigaretta, e nel controllo del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Prevenire l'IVS significa anche trattare efficacemente la *sindrome metabolica*. In tale ambito una correlazione ipertrigliceridemia o basso HDL e IVS è stata trovata soprattutto nel sesso femminile,¹¹ così come una riduzione della frazione di accorciamento centroparietale del ventricolo sinistro all'ecocardiografia e disfunzione diastolica sono state riscontrate prevalentemente in donne con *sindrome metabolica*.¹¹

Per tutti questi motivi possiamo concordare con Safar¹² quando afferma che i *new goal* del management dell'ipertensione devono comprendere la ricerca di farmaci che siano non solo in grado di ridurre i valori pressori, ma anche di prevenire il processo di rimodellamento strutturale a carico di cuore, rene e vasi arteriosi.

DANNO VASCOLARE

Il danno vascolare nell'iperteso va dall'aumento dello spessore intima-media $>0,9$ mm (IMT, *Intima Media Thickness*) alla placca aterosclerotica vera e propria. O'Leary¹³ ha dimostrato come un IMT pari a 1,18 mm sia associato a un incremento del rischio di stroke e AMI di circa 4 volte.

Identificazione precoce e trattamento dell'IMT si traducono in prevenzione della placca aterosclerotica. Per tale ragione l'esecuzione di un ecodoppler dei vasi epiaortici è considerata una prassi raccomandabile nella valutazione basale e nel follow-up del paziente iperteso (Figura 2).

Diversi farmaci si sono dimostrati efficaci nel blocco della progressione e addirittura nella regressione dell'IMT. Tra questi citiamo i calcioantagonisti (lacidipina, nifedipina) e gli ACE-inibitori (fosinopril). Dai vari trial pubblicati, Feinstein¹⁴ ha dimostrato come anche molte statine (pravastatina, lovastatina) possano avere un ruolo in tal senso.

Nell'ambito della prevenzione della malattia arteriosa nell'iperteso sono stati proposti altri indici di danno preclinico, tra i quali ricordiamo l'*aortic stiffness index* e l'*arterial stiffness index*, quest'ultimo pro-

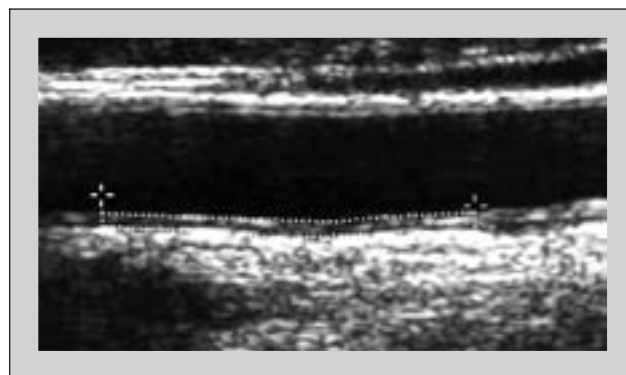


Figura 2. Rilevazione dell'IMT.

posto da Leoncini¹⁵ e di facile rilevazione. Rimane immutata l'importanza della tortuosità delle arteriole retiniche in questo ambito (Figura 3).¹⁶

DANNO RENALE

Il danno preclinico renale in corso di ipertensione¹ si identifica con lieve incremento della creatinina plasmatica (1,3-1,5 maschi, 1,2-1,4 femmine) e microalbuminuria (30-300 mg/24 h). Il meccanismo patoge-

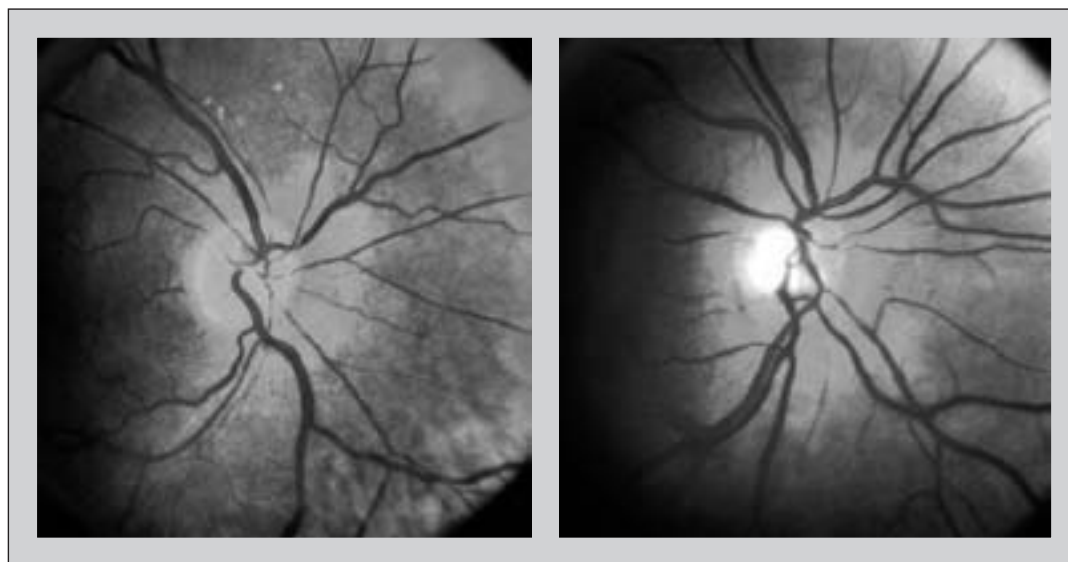


Figura 3. Fotografie della retina che mostrano arteriole retiniche normali, con un rapporto arteriola:venula di 1,08 (sinistra), e arteriole retiniche ristrette, con un rapporto arteriola:venula di 0,64 (destra).

netico del danno renale risiede nella disfunzione endoteliale che porta progressivamente a sbilanciamento del tono di a. afferente/efferente e a ipertensione glomerulare. In tale ambito è indubbio il ruolo patogenetico cruciale dell'angiotensina II, per cui ACE-inibitori e sartani sono determinanti nella prevenzione della nefropatia conclamata.

Dallo studio HOPE¹⁷ abbiamo appreso che la microalbuminuria correla direttamente con gli eventi cardiovascolari, soprattutto nella coorte di ipertesi/diabetici.

Sappiamo inoltre che la nefropatia ipertensiva cronica è anche direttamente correlata al rischio di morte, eventi cardiovascolari e ospedalizzazione.¹⁸

Esistono tuttavia pochi studi di prevenzione della nefropatia ipertensiva. Tra tutti sembra molto promettente il ROADMAP, tuttora in corso, in cui l'olmesartan è confrontato con placebo per l'end point prevenzione o ritardo nell'insorgenza della microalbuminuria.

Si ribadisce infine che è necessaria una stretta collaborazione tra cardiologo e nefrologo per la prevenzione del danno preclinico renale.

FARMACI E PREVENZIONE DEL DANNO D'ORGANO

La prevenzione o la regressione farmacologica del danno d'organo possono essere indipendenti dall'effetto ipotensivo e possono essere dovute ad altri tipi di azione, per esempio all'effetto antiossidante, così come è stato dimostrato per l'enalapril.¹⁹

Un inibitore delle vasopeptidasi (AVE 7688) ha dimostrato di essere in grado di prevenire l'insorgenza di danno d'organo in ratti ipertesi.²⁰

L'ASCOT-LLA²¹ ci ha insegnato che anche la somministrazione di statine a soglie terapeutiche minori in pazienti ipertesi è efficace nella prevenzione del danno d'organo preclinico.

Inoltre, come dato ancora preliminare, è possibile che vi siano dei geni che predispongono all'IVS e che fanno sì che essa venga prevenuta solo da alcuni farmaci e non da altri.

CONCLUSIONI

Il modo più efficace per prevenire il danno d'organo è la diagnosi e il trattamento precoce dell'ipertensione arteriosa. Dai dati dell'ISS sappiamo che in Italia il 30% degli ipertesi non sa di esserlo. Sappiamo anche che alcune forme di ipertensione "mascherata" (normale BP-office con alterato profilo all'ABPM) si associano a elevata incidenza e precocità del danno d'organo.²²

La giusta motivazione a prevenire il danno d'organo preclinico deve derivare dalla convinzione che questo è il modo più sicuro per prevenire i sempre più invalidanti eventi cardiovascolari acuti del paziente iperteso.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vito Maurizio Parato

Via degli Iris, 1

63100 Ascoli Piceno

Tel. e fax: 0736-358228

E-mail: vm.parato@asl13.marche.it

Bibliografia

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003;21:1011-1053
2. Verdecchia P. Improved cardiovascular risk stratification by a simple ECG index in hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16(8):646-652
3. Verdecchia P. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104(17):2039-2044
4. Verdecchia P, Angeli F. Reversal of left ventricular hypertrophy: what have recent trials taught us? *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4(6):369-378. Review
5. Krumholz HM. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(4):879-884
6. Koren MJ. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114(5):345-352
7. Koren MJ. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15(12):1021-1028
8. Muiesan ML. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43(4):731-738. Epub 2004 8 Mar
9. Verdecchia P. Hypertrophy at ECG and its regression during treatment

- survey (HEART survey). Rationale, design and baseline characteristics of patients. *Ital Heart J* 2003;4(7):479-483
10. Klingbeil AU, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115(1):41-46. Review
 11. Schillaci G. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006;47(5):881-886
 12. Safar ME. New goals in hypertension management: target-organ protection beyond blood pressure lowering. *Drugs* 2003;63 Spec No 1:45-47. French
 13. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22
 14. Feinstein SB. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002;89(5A):31C-43C; discussion 43C-44C. Review
 15. Leoncini G. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2006;48(3):397-403. Epub 2006 Jul 31
 16. Wong TY. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288(1):67-74
 17. Gerstein H. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286(4):421-426
 18. Hostetter T. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *NEJM*, 2004;351:1351
 19. Rugale C. Prevention and reversal by enalapril of target organ damage in angiotensin II hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005;6(3):154-160
 20. Linz W. Vasopeptidase inhibition prevents target organ damage and improves survival in spontaneously hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7(3):155-161
 21. Sever PS. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-1158
 22. Tomiyama M. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006;19(9):880-886