

VEDUTE ATTUALI SUL QUANDO E PERCHÉ L'IPERTENSIONE ARTERIOSA DIVENTA CARDIOPATIA IPERTENSIVA

P. Verdecchia, F. Angeli, A. Broccatelli, C. Borgioni, R. Gattobigio,
G. Reboldi **, C. Cavallini*

**Struttura Complessa di Cardiologia,
Unità di Ricerca Clinica-Cardiologia Preventiva,
Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.**

***Ospedale Beato G. Villa, Città della Pieve.**

****Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia.**

È noto che le complicanze cliniche dell'ipertensione arteriosa sono più frequentemente di tipo cerebrovascolare (attacchi ischemici transitori, ictus cerebrale) nei paesi orientali. Al contrario, l'ipertensione arteriosa si complica più frequentemente con cardiopatia ischemica nei paesi occidentali. La cardiopatia ischemica raramente esordisce con gravi manifestazioni acute (infarto miocardico, edema polmonare acuto, morte cardiaca improvvisa, etc). In molti soggetti ipertesi, ancora del tutto asintomatici, il coinvolgimento cardiaco può iniziare in forma di alterazioni "pre-cliniche" (così denominate proprio per la loro asintomaticità), il cui riconoscimento e trattamento precoce può contribuire alla prevenzione del grave, e più tardivo, evento clinico.

Un'importante alterazione pre-clinica in soggetti affetti da ipertensione arteriosa è certamente l'ipertrofia ventricolare sinistra. L'insorgenza di ipertrofia ventricolare sinistra può considerarsi sinonimo di 'cardiopatia ipertensiva' proprio per l'elevato rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a breve e a lungo termine e per la sua relativa reversibilità.

Perché il soggetto iperteso sviluppa cardiopatia ipertensiva?

Da modelli sperimentali è noto che una risposta cardiaca immediata all'aumento della pressione arteriosa è rappresentata dall'aumento dello "stress tele-sistolico parietale". Cuori di identiche dimensioni ed identico spessore delle pareti ventricolari sviluppano uno stress parietale durante la contrazione che è tanto maggiore quanto più elevata è la pressione intra-ventricolare durante la sistole. L'aumento dello stress parietale innesca con incredibile rapidità (minuti) alcune complesse reazioni intra-cellulari che includono la sintesi di miosina ed altre proteine e che portano all'aggiunta di sarcomeri in parallelo e pertanto all'aumento di volume del miocita ¹. Queste reazioni hanno lo

scopo di aumentare lo spessore delle pareti, con conseguente tendenza alla normalizzazione dello stress parietale. È ovvio che una riduzione dello stress parietale può essere ottenuta anche diminuendo la pressione sistolica.

Peculiarità nei pazienti ipertesi

L'aumento della massa ventricolare sinistra nei soggetti con ipertensione arteriosa è dovuto non soltanto all'aumento dei livelli pressori (con conseguente aumento dello stress parietale), ma anche a numerosi altri fattori di tipo emodinamico (sovraccarico di volume, gettata cardiaca) e non emodinamico (angiotensina, insulina, fattori di crescita, catecolamine, apporto di sodio, viscosità ematica, sovrappeso, calcio intracellulare, fattori genetici) ²⁻⁶.

Alcuni di questi fattori hanno un effetto che potrebbe essere definito a due direzioni: da un lato aumentano, con meccanismi diversi, la massa ventricolare sinistra, dall'altro sono in grado di stimolare la progressione delle lesioni aterosclerotiche a livello della parete arteriosa (Fig. 1). Pertanto, la massa ventricolare sinistra nell'ipertensione arteriosa può essere considerata come un marker biologico che riflette ed integra nel tempo l'effetto cumulativo a lungo termine di numerosi fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Ne consegue che l'aumento della massa VS dovrebbe essere interpretato sotto due aspetti distinti, anche se in parte sovrapposti dal punto di vista della fisiopatologia:

- a) *parametro predittivo della progressione delle lesioni aterosclerotiche* a livello della parete arteriosa, e pertanto del rischio di future complicanze ischemiche cardiache, cerebrovascolari e vascolari periferiche;
- b) *parametro predittivo di maggiore facilità all'ischemia miocardica*, con

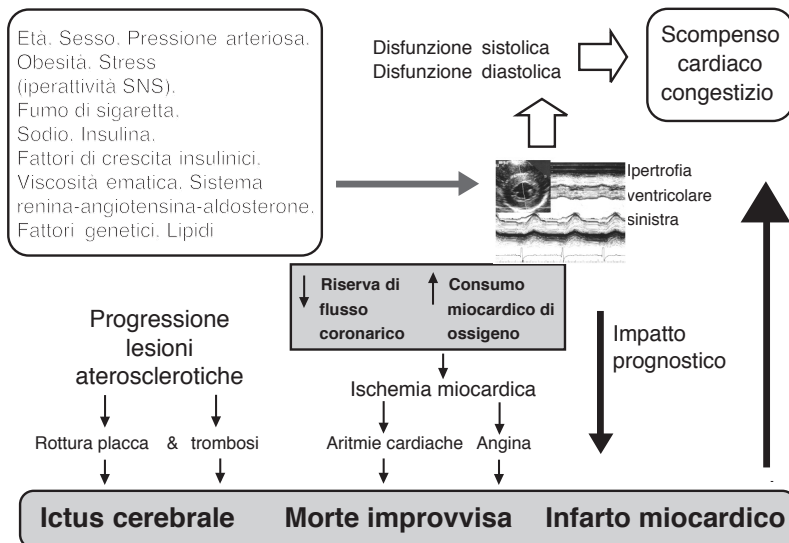


Fig. 1. Possibili meccanismi fisiopatologici alla base del significato prognostico dell'ipertrofia ventricolare sinistra in soggetti con ipertensione arteriosa.

possibili implicazioni in termini di propensione a fenomeni aritmici e al deficit di pompa. La maggiore facilità all'ischemia miocardica può essere dovuta a vari meccanismi includenti l'aumento del consumo miocardico di ossigeno secondario all'aumento della massa dei miociti, nonché alla riduzione della riserva di flusso coronarico. Quest'ultima appare secondaria all'eccessivo sviluppo della massa dei miociti rispetto all'aumento del letto vascolare coronarico (sproporzione tra aumento della massa ed aumento del letto vascolare), con conseguente rarefazione della rete vascolare all'interno della massa miocardica ed aumento della distanza tra capillari e miociti ⁷.

Pertanto, l'aumento della massa VS può avere un effetto predittivo sulle complicanze cardiovascolari (in quanto marker del livello di attività di fattori potenzialmente aterogeni), ed anche un effetto causale su alcune complicanze cardiache, prettamente di tipo ischemico.

Uno studio eseguito dal nostro gruppo su pazienti ipertesi mai trattati farmacologicamente e sottoposti a varie indagini strumentali e biochimiche, ha mostrato che, contrariamente alle previsioni, la massa ventricolare sinistra appare associata solo in piccola parte (5%) con i livelli di pressione arteriosa (si noti che in questo studio è stata esaminata la pressione arteriosa nelle 24 ore, più strettamente correlata con la massa ventricolare sinistra rispetto alla pressione arteriosa clinica). Ben il 30% della variazione della massa ventricolare sinistra è risultata associata all'insulinemia 2 ore post-carico di glucosio e un ulteriore 9% all'insulin growth factor -1. Pertanto, fattori di tipo bio-umorale condizionano l'evoluzione dall'ipertensione arteriosa verso la cardiopatia ipertensiva in misura decisamente rilevante (Fig. 2).

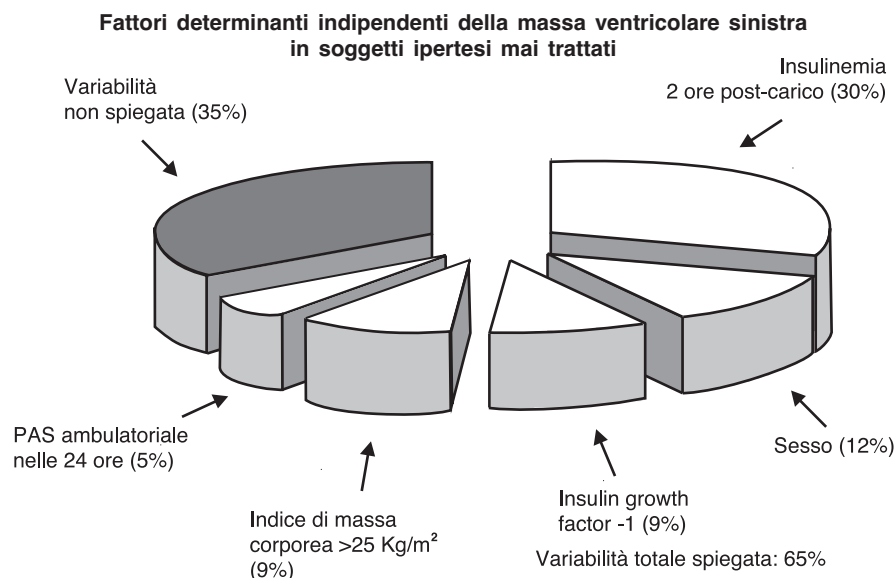


Fig. 2. In pazienti ipertesi, la massa ventricolare sinistra appare spiegata solo in piccola parte (5%) dai livelli di pressione arteriosa ed in massima parte da fattori bio-umorali.

È oggi possibile ipotizzare che, mentre il sovraccarico di pressione/volume condiziona un'ipertrofia ventricolare sinistra legata principalmente all'aumento di volume dei miociti, alcuni fattori bioumorali come l'angiotensina II e l'aldosterone, agiscono più direttamente, aumentando il volume del tessuto interstiziale (principalmente per aumento del connettivo), mentre altri fattori bio-umorali (insulina, insulin growth factor-1, catecolamine); tendono ad agire più direttamente sul volume dei miociti (Fig. 3).

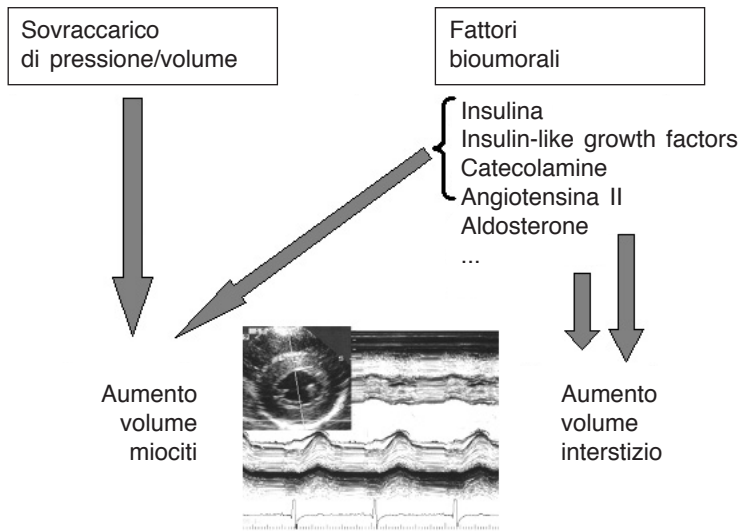


Fig. 3. Il sovraccarico di pressione/volume condiziona un'ipertrofia ventricolare legata principalmente all'aumento di volume dei miociti. I fattori bioumorali agiscono più direttamente aumentando il volume del tessuto connettivo, ma anche il volume dei miociti.

La massa ventricolare sinistra ha valore prognostico?

Numerose ricerche cliniche di tipo epidemiologico, eseguite in Centri clinici indipendenti e pubblicate su autorevoli riviste internazionali, hanno dimostrato che la massa ventricolare sinistra è un fattore predittivo indipendente per eventi cardiovascolari letali e non letali. Da segnalare che queste indagini sono state eseguite in differenti contesti clinici includenti la popolazione generale, l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale cronica e la cardiopatia ischemica.

In tutti questi studi, l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ipertesi non complicati è stata di circa 4-5 eventi per 100 pazienti per anno in presenza di massa VS aumentata, contro 1-2 eventi per 100 pazienti per anno in soggetti ipertesi con massa VS normale. Lo studio multicentrico Italiano MAVI⁸ (MASSA Ventricolare sinistra nell'Ipertensione), ha mostrato un'incidenza di eventi cardiovascolari pari a 3.2 per 100 per anno in pazienti con massa VS ecocardiografica >125 g/m², contro un'incidenza di 1.3 eventi per 100 pazienti per anno in pazienti con massa inferiore (p=0.0005). Lo stu-

dio MAVI è stato il primo a dimostrare il valore prognostico della massa ventricolare sinistra in una vasta popolazione raccolta nell'ambito di un'intera nazione. È anche importante sottolineare il concetto che esiste un'associazione lineare e continua tra massa ventricolare sinistra e rischio di futuri eventi cardiovascolari *anche in un ambito di massa ventricolare sinistra apparentemente 'normale', al di sotto cioè di 125 g/m²* ⁹.

La “geometria” ventricolare sinistra aggiunge qualcosa?

La prognosi del paziente iperteso non complicato sembra associarsi, almeno in parte, all'aspetto geometrico del ventricolo sinistro (Fig. 4). Nei soggetti con assenza di ipertrofia ventricolare sinistra e massa normale, l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è risultata superiore nei soggetti con rimodellamento concentrico rispetto ai soggetti con geometria normale; mentre tra i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, l'incidenza di eventi è risultata più elevata in quelli con ipertrofia concentrica rispetto a quelli con ipertrofia eccentrica ^{10,11}. Dal momento, tuttavia, che la massa ventricolare sinistra tende ad aumentare nel passaggio dalla geometria normale al rimodellamento concentrico, ed ancora dall'ipertrofia eccentrica a quella concentrica, l'aggiustamento statistico per massa ventricolare sinistra nelle analisi statistiche multivariate ha prodotto un'attenuazione, e talvolta un'eliminazione, del valore prognostico indipendente dei vari aspetti geometrici del ventricolo sinistro ^{10,11}.

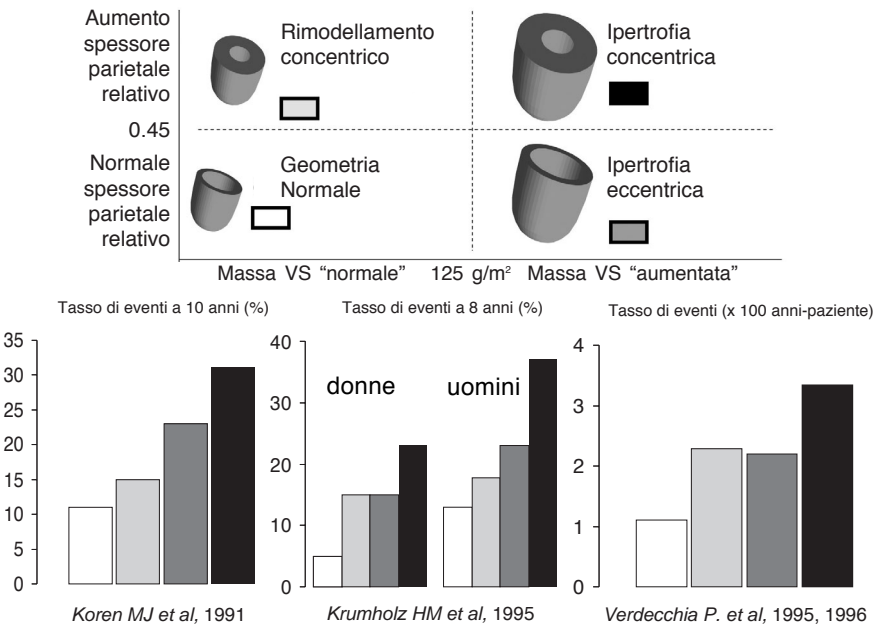


Fig. 4. Relazioni tra geometria ventricolare sinistra e rischio cardiovascolare.

Conclusioni

L'ipertensione arteriosa diventa "cardiopatía ipertensiva" a seguito dell'iperattività cronica di un insieme di fattori in grado di aumentare, con meccanismi in parte sovrapposti ed in parte diversi, la massa del ventricolo sinistro attraverso un aumento del volume dei miociti e dell'interstizio. Il rapporto tra aumento del volume dei miociti ed aumento del volume dell'interstizio può variare da paziente a paziente anche in ragione dei meccanismi principali che hanno indotto l'ipertrofia. Non solo i valori di pressione arteriosa, ma anche i livelli circolanti di insulina, insulin growth factor-1, catecolamine, angiotensina II, etc, svolgono un ruolo importante nel condizionare l'evoluzione verso l'ipertrofia ventricolare sinistra. Da un punto di vista pratico, il riscontro di ipertrofia ventricolare sinistra nel singolo soggetto iperteso deve essere interpretato come segno di elevato rischio cardiovascolare, con probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore pari o superiore al 4% per anno in soggetti non complicati, con conseguente indicazione ad un trattamento aggressivo dei principali fattori di rischio modificabili.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:56-64
- 2) Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S, Spitzer MC, Laragh JH. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; 81:25-36
- 3) Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Roman M, Laragh JH. Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens* 1992; 5:175S-181S
- 4) Devereux RB, Roman MJ. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Second Edition, ed. by Laragh JH and Brenner BM. Raven Press, Ltd, New York 1995, pp 409-424
- 5) Verdecchia P, de Simone G. The heart in arterial hypertension. *G Ital Cardiol* 1999; 29:769-80
- 6) Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Santusanio F, Porcellati C, Brunetti C. Circulating Insulin and Insulin-Growth-Factor-1 are Independent Determinants of Left Ventricular Mass and Geometry in Essential Hypertension. *Circulation* 1999; 100:1802-1807
- 7) Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM et al. Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; 75:119-125
- 8) Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP and the MAVI Study Group. Left Ventricular Mass and Cardiovascular Morbidity in Essential Hypertension. The MAVI Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1829-1835
- 9) Schillaci G, Verdecchia P, Perticone F, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Evidence For a Linear Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Morbidity in Essential Hypertension. *Hypertension* 2000; 35:580-586
- 10) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of

- concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871-8
- 11) *Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C.* Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78:197-202