

## FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

# IPERTENSIONE ARTERIOSA

ANNA BELFIORE, VINCENZO OSTILIO PALMIERI

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa, definita da valori pressori a riposo uguali o superiori a 140/90 mmHg (1), è una condizione largamente rappresentata nella popolazione generale, con una prevalenza correlata all'età. Secondo i più recenti dati (2017-2018) del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (2) la prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale degli Stati Uniti è del 45,4% con ampie oscillazioni nelle diverse fasce di età, infatti se nella popolazione giovanile (18-39 anni) è del 22%, raggiunge il 74,5% nella popolazione di età superiore ai 60 anni. In Italia i dati dell'Istituto Superiore di Sanità relativi agli anni 2008-2012 (Progetto Cuore), raccolti su soggetti di età compresa fra 35-74 anni, riportano una prevalenza del 51% per gli uomini e del 37,2% per le donne (3).

Fattori genetici, comportamentali e ambientali possono incidere sulla patogenesi dell'ipertensione. In particolare l'invecchiamento della popolazione, l'inattività fisica e l'obesità sono i fattori che hanno favorito l'incremento del problema nella popolazione occidentale ed ultimamente anche nelle aree in via di sviluppo. La particolare attenzione allo studio e alla terapia dell'ipertensione deriva da studi epidemiologici e di intervento che hanno dimostrato che tale condizione costituisce uno dei principali

fattori di rischio cardiovascolare e di insufficienza renale; pertanto il controllo dei valori pressori costituisce un obiettivo per gli interventi di sanità pubblica.

### Classificazione

La definizione di un cut-off per separare i soggetti normotesi da quelli ipertesi è arbitraria ed è stata introdotta per semplificare la diagnosi di ipertensione e per indicare quando iniziare un opportuno trattamento. In realtà una serie di studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato che la relazione fra livelli di pressione e rischio di malattie cardiovascolari è continua a partire dai livelli considerati "normali". Pertanto il concetto di "ipertensione" definisce i valori di pressione arteriosa per i quali il trattamento apporta sicuramente benefici nei termini di prevenzione delle patologie cardiovascolari. L'attuale classificazione dell'ipertensione suggerita dalle linee guida europee è riportata nella *Tabella 1*. L'ipertensione sistolica isolata è tipica degli anziani e riflette la progressiva rigidità delle arterie di grosso calibro che si verifica con l'invecchiamento. Nei giovani prevale l'ipertensione diastolica isolata che è dovuta ad un aumento delle resistenze periferiche per un effetto di vasocostrizione mediata dall'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina.

**Tabella I - Classificazione dell'ipertensione e definizione del grado di ipertensione (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).**

CATEGORIA	Sistolica (mmHg)		Diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Iipertensione 1° grado	140-159	e/o	90-99
Iipertensione 2° grado	160-179	e/o	100-109
Iipertensione 3° grado	>180	e/o	>110
Iipertensione sistolica isolata	>140	e	<90

Nel 95% dei casi di ipertensione non è possibile identificare una singola causa responsabile, per cui sono stati introdotti i termini di ipertensione essenziale o primaria. In circa il 5% dei casi è possibile dimostrare una causa oggettivabile (ipertensione secondaria): patologia endocrina (iperaldosteronismo primario, eccesso di mineralcorticoidi, feocromocitoma, malattia di Cushing), stenosi dell'arteria renale, nefropatia cronica, apnea notturna.

### Fattori di rischio e fisiopatologia

Molteplici fattori contribuiscono alla patogenesi dell'ipertensione rendendo estremamente complesso identificare l'elemento causale nel singolo soggetto. Un ruolo determinante hanno in particolare i fattori genetici, l'attivazione di sistemi neuro-ormonali, l'obesità, lo stress e l'aumento del sale nella dieta, suggerendo una stretta interazione fra fattori genetici ed ambientali (4, 5).

La pressione arteriosa è dipendente dal bilancio fra portata cardiaca e resistenze vascolari periferiche. I meccanismi fisiologici che garantiscono il mantenimento dei valori pressori e della variabilità pressoria utili per l'organismo sono numerosi e inter-

correlati: il sistema dei barocettori arteriosi, il sistema nervoso simpatico (SNS), il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), i fattori di vasodilatazione e vaso-costrizione endoteliale, il ruolo del rene nel rispondere con una appropriata natriuresi ai vari livelli di pressione arteriosa. La disfunzione di uno o più di questi processi può favorire lo sviluppo di ipertensione attraverso un aumento della portata cardiaca, un aumento delle resistenze periferiche o entrambi. La *figura 1* illustra schematicamente i meccanismi implicati nella patogenesi dell'ipertensione e le molteplici correlazioni fra i vari fattori sotto la spinta di influenze genetiche ed ambientali.

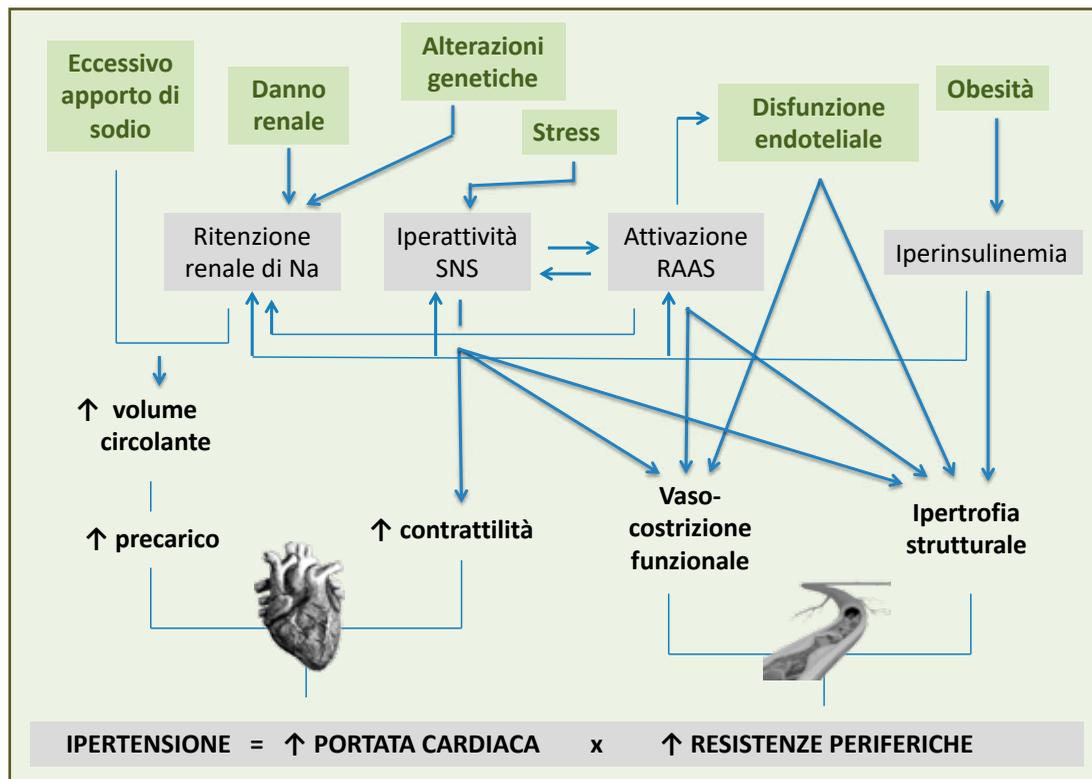
Studi di pattern familiari della pressione arteriosa hanno evidenziato il ruolo dei fattori genetici nella predisposizione alla patologia. In realtà una storia familiare di ipertensione sviluppata prima dei 55 anni è un importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'ipertensione. L'approccio classico del "gene candidato" può spiegare solo le rare forme mendeliane di ipertensione, quali ad esempio la sindrome di Liddle, l'iperaldosteronismo glucocorticoide sensibile o la sindrome di Gitelman, nelle quali le mutazioni geniche alterano il trasporto di acqua ed elettroliti a livello renale favo-

rendo l'insorgenza di ipertensione da aumentato volume plasmatico. Con l'avvento dell'era genomica si è consolidata l'idea che la forma più comune di ipertensione sia un tratto poligenico influenzato da fattori ambientali che può anche esercitare il suo effetto attraverso modifiche epigenetiche che possono essere trasmesse. Sono stati evidenziati numerose varianti genetiche associate al rischio di sviluppare ipertensione arteriosa. Tra i risultati più interessanti vi sono quelli riguardanti i polimorfismi dei geni implicati nel sistema renina-angiotensina-aldosterone e dell' $\alpha$ -aducina e alcune varianti dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Il ruolo del rene è cruciale nella patogenesi dell'ipertensione. È stato dimostrato che un ridotto numero di nefroni alla nasci-

ta e l'attivazione locale del RAAS possono contribuire ad un danno renale primitivo per un effetto di vasocostrizione a livello glomerulare e di un processo infiammatorio interstiziale. Il risultato è una malattia microvascolare a distribuzione non omogenea che favorisce gradi differenti di ischemia renale e alterazione della curva pressione-natriuresi (valori più elevati di pressione sono necessari per mantenere identici livelli di natriuresi) con un bilancio netto a favore della ritenzione di sali e conseguente rialzo pressorio.

Un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico (SNS) è un determinante maggiore dell'ipertensione arteriosa. Numerose evidenze dimostrano una stretta correlazione fra elevata frequenza cardiaca e sviluppo di ipertensione arteriosa.



**Figura 1** - Rappresentazione schematica delle interazioni fra i principali meccanismi e fattori di rischio che intervengono nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa.

Nei soggetti ipertesi si verifica un resetting dei barocettori che vengono regolati ad una pressione più elevata; al contempo si verifica una riduzione del baroriflesso che interferisce con la capacità del sistema baroriflesso-nuclei centrali di controllo vasomotorio di ridurre l'efflusso simpatico per determinati aumenti della pressione arteriosa. La stimolazione simpatica cronica favorisce il rimodellamento vascolare e l'ipertrofia ventricolare sinistra per le azioni dirette della noradrenalina e per il rilascio di fattori trofici (fattore di crescita insulino simile 1, fattore di crescita dei fibroblasti). A livello periferico l'azione del simpatico è amplificata dall'angiotensina II che favorisce il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni presinaptiche. L'esposizione allo stress aumenta l'efflusso simpatico ed influenza la vasocostrizione funzionale sino alle alterazioni strutturali dell'ipertrofia vascolare. Ciò può spiegare l'aumentata incidenza di ipertensione arteriosa nei soggetti a basso livello socio-economico, sottoposti a maggiori livelli di stress associati alla vita quotidiana.

Fra i meccanismi biumorali un ruolo fondamentale è svolto dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che favorisce il mantenimento di elevati valori pressori attraverso la cascata enzimatica che porta alla produzione di un eccesso di angiotensina II. Gli effetti dell'angiotensina II sono mediati principalmente da due classi di recettori, gli AT1 (recettore di tipo 1) e gli AT2 (recettore di tipo 2). La maggior parte degli effetti dell'angiotensina II sembrano essere mediati dai recettori AT1 espressi in tutti i tessuti implicati nella patogenesi dell'ipertensione, come il sistema circolatorio, il sistema nervoso ed il rene. L'attivazione di tali recettori provoca infiammazione, produzione di sostanze ossidanti e proliferazione cellulare che favoriscono il rimodellamento va-

scolare. Inoltre, mediante l'espressione di molecole di adesione a livello delle cellule muscolari lisce vasali, si incrementa la risposta infiammatoria e pro-fibrotica chiamata in causa nella patogenesi dell'aterosclerosi. Viene anche stimolata la produzione di aldosterone che promuove a sua volta il riassorbimento di sodio a livello dei segmenti distali mineralcorticoidosensibili del nefrone a cui consegue l'espansione del volume extracellulare. L'attivazione dei recettori AT2, espressi a bassi livelli nei vasi renali, cardiaci e mesenterici, provoca effetti opposti quali inibizione della crescita cellulare, apoptosi e vasodilatazione. L'angiotensina II è in grado di realizzare un feed-back con il sistema nervoso agendo sui nuclei vasomotori e favorendo la stimolazione del sistema simpatico.

In definitiva il sistema RAAS è strettamente coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione attraverso diversi meccanismi che vanno dalla vasocostrizione, al rimodellamento vascolare e cardiaco, alla stimolazione del riassorbimento renale di sodio, all'attivazione del SNS. L'inibizione di questo sistema è attualmente una delle strategie terapeutiche per la prevenzione del danno d'organo e per la riduzione dei valori pressori.

Sempre più importanza stanno assumendo le alterazioni del microcircolo considerate causa e conseguenza dell'ipertensione. Le alterazioni della funzione endoteliale precedono lo sviluppo delle alterazioni morfologiche. L'endotelio è un elemento chiave nella regolazione del tono vascolare attraverso la produzione di sostanze con attività di vasodilatazione (ossido nitrico) e di vasocostrizione (endotelina 1). La disfunzione endoteliale è caratterizzata da una ridotta disponibilità di ossido nitrico e da una maggiore produzione di endotelina 1. Queste alterazioni favoriscono processi di aumentato tono vascolare e di rimodella-

mento. Il sistema RAAS è coinvolto nel processo di vasocostrizione, inducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno che riducono la disponibilità di ossido nitrico e promuovono la proliferazione cellulare e la deposizione di collagene nella parete vascolare.

Nella disamina della patogenesi dell'ipertensione non vanno trascurati i numerosi fattori di rischio ambientale, fra i quali vanno menzionati l'età (il 50% della popolazione di età superiore a 60 anni è ipertesa); l'etnia (l'ipertensione è più comune fra i neri americani); l'eccessiva assunzione di sale con la dieta; il sovrappeso e l'obesità; l'inattività fisica; lo stress; l'inquinamento atmosferico.

L'eccessivo apporto di sodio induce ipertensione aumentando il volume plasmatico, il precarico e quindi la portata cardiaca. La relazione fra consumo di sale e ipertensione è confermata da numerosi studi epidemiologici, trial clinici e metanalisi. Le diete della società industrializzate contengono un quantitativo di sale superiore al fabbisogno giornaliero e in grado di favorire l'insorgenza di ipertensione. Si stima che in Italia vengano assunti più di 10 gr di sale al giorno (1 gr di sale contiene 0,4 gr di Na). L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di non introdurre più di 2 gr di sodio con la dieta (circa 5 gr di sale da cucina che corrisponde alla quantità di un cucchiaino da the). È stato comunque osservato che la risposta al sale non è omogenea essendo differenziata nella popolazione in due fenotipi: soggetti sodio-resistenti (che mantengono una pressione stabile nonostante le variazioni dell'introito di sodio) e soggetti sodio-sensibili (che hanno una notevole variazione della pressione arteriosa in risposta al sovraccarico o alla restrizione di sodio). Fra questi ultimi sono annoverati gli afro-americani, gli anziani, i diabetici e i soggetti affetti da

nefropatie che rispondono maggiormente alle variazioni di sale nella dieta. È stato ipotizzato che la sensibilità al sale rispecchia una alterazione renale subclinica con deficit di escrezione del sodio.

L'obesità è il fattore epidemiologico che maggiormente incide sulla prevalenza dell'ipertensione nei paesi industrializzati. L'obesità, ed in particolare l'obesità viscerale, è associata ad una serie di alterazioni fisiopatologiche che spiegano l'incremento dei valori pressorio: aumento del volume circolante e della portata cardiaca, attivazione del SNS e del RAAS, alterata relazione pressione-natriuresi a livello renale con maggiore riassorbimento di renale sodio, iperinsulinemia. L'insulina promuove il riassorbimento di liquidi e di sodio a livello del tubulo renale, favorisce le alterazioni strutturali a carico dei vasi e attiva il SNS. Numerosi studi di popolazione hanno evidenziato la relazione fra indice di massa corporea (BMI) e livelli di pressione arteriosa. Le problematiche frequentemente associate all'obesità, fra cui il diabete, l'apnea notturna e la dislipidemia, amplificano il problema e spiegano l'elevata prevalenza di eventi cardio e cerebrovascolari nella popolazione obesa.

#### *Complicanze d'organo*

Il carico pressorio persistente nel tempo induce un danno morfologico a carico dei cosiddetti "organi bersaglio" che si manifesta con l'ipertrofia ventricolare sinistra, la retinopatia, il danno renale, la demenza vascolare e l'arteriopatia ipertensiva (6). L'identificazione del danno d'organo subclinico, nel singolo soggetto iperteso, permette di orientare ed avvalorare la necessità del trattamento farmacologico dell'ipertensione. In tal senso tutti i pazienti dovrebbero eseguire un esame ematologico di routine per valutare elettroliti, glicemia, funzione renale e profilo lipidico; un esame

**Tabella 2 - Valutazione clinica del danno d'organo correlato all'ipertensione (Indicazioni ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2016 e 2018).**

Esami consigliati	Indicazioni ed interpretazioni
<b>CUORE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG a 12 derivazioni</li> <li>• Ecocardiogramma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esame di screening per valutare i segni di IVS, il ritmo cardiaco e la frequenza cardiaca</li> <li>• Per valutare la struttura e la funzione cardiaca</li> </ul>
<b>VASI</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eco-doppler carotideo</li> <li>• Velocità dell'onda di polso (PWV)</li> <li>• Indice caviglia-braccio (ABI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per determinare la presenza di placche o stenosi carotidee</li> <li>• Fornisce un indice della rigidità aortica e della sottostante arteriosclerosi</li> <li>• Esame di screening per evidenziare la presenza di arteriopatía periferica</li> </ul>
<b>RENE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misurazione della creatinina sierica e del eGFR</li> <li>• Misura del rapporto albuminuria/creatininuria</li> <li>• Doppler delle arterie renali</li> <li>• Eco addome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per riconoscere il danno renale</li> <li>• Per valutare l'aumentata escrezione di microalbuminuria indicativa di danno renale</li> <li>• Per lo screening della malattia renovascolare</li> <li>• Per lo studio del rene e dell'aorta addominale</li> </ul>
<b>OCCHIO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esame del fundus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per la valutazione della retinopatia ipertensiva, specie nei pazienti con ipertensione di grado 2-3</li> </ul>
<b>ENCEFALO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAC o RM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per valutare la presenza di danno cerebrale ischemico o emorragico specie in pazienti con storia di malattia cerebrovascolare o declino cognitivo</li> </ul>

delle urine; un elettrocardiogramma ed un ecocardiogramma; un esame del fondo dell'occhio. Ulteriori indagini vanno considerati di volta in volta in base al giudizio clinico (1). La *tabella 2* riporta gli esami raccomandati dalle linee guida europee per la valutazione del danno d'organo nei soggetti con ipertensione arteriosa.

#### *Cardiopatía ipertensiva*

L'ipertensione è il determinante più importante dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) che si sviluppa inizialmente in risposta al sovraccarico di pressione, al fine di ridurre lo stress sistolico di parete. È stato evidenziato che l'ipertrofia dei cardiomiociti innesca una serie di segnali in-

tracellulari che attivano l'espressione di geni che promuovono la sintesi proteica e l'accumulo di fibre collagene nell'interstizio. Le modificazioni genetiche sono inoltre responsabili di alterazioni del metabolismo energetico e del meccanismo dell'accoppiamento eccitazione-contrazione che danno luogo alla disfunzione dei cardiomiociti e predispongono alla disfunzione diastolica e sistolica (7). Il processo di rimodellamento miocardico nell'ipertensione comporta inoltre incremento della morte cellulare, fibrosi miocardica e alterazioni del microcircolo coronarico; tali alterazioni sono amplificate dall'attivazione del RAAS e del SNS. Sono descritti vari pattern di IVS, il rimodellamento concentrico, l'iper-

trofia eccentrica e l'ipertrofia concentrica. Quest'ultima forma identificata un aumento dello spessore di parete e della massa ventricolare sinistra si associa ad una prognosi più severa e ad un maggior rischio di eventi cardiaci.

La disfunzione diastolica, correlata alla maggiore rigidità del VS, può precedere l'insorgenza di insufficienza cardiaca propriamente definita a "frazione di eiezione conservata", di frequente riscontro nella popolazione degli ipertesi.

Alle alterazioni morfologiche del VS si associano alterazioni funzionali e morfologiche dell'atrio sinistro che risponde all'aumento della pressione di fine sistole del VS con aumento del volume ed ispessimento di parete. Tali alterazioni favoriscono l'insorgenza di aritmie sopraventricolari ed in particolare di fibrillazione atriale.

L'angina è una complicanza frequente nei soggetti ipertesi; il meccanismo patogenetico è da ricondurre ad alterazioni del microcircolo e alla compromissione del flusso coronarico durante la diastole per effetto dell'aumentata tensione di parete del VS e della pressione transmurale.

Le aritmie sono di frequente riscontro ed includono oltre la fibrillazione atriale, extrasistoli ventricolari e tachicardia ventricolare. Sono da attribuire a meccanismi multipli quali alterati struttura e metabolismo cellulare, riduzione della perfusione, disomogeneità e fibrosi miocardica.

L'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma permettono di identificare l'IVS. L'elettrocardiogramma ha comunque una bassa sensibilità nell'identificare tale alterazione per cui è preferibile far riferimento all'esame ecografico che fornisce una valutazione quantitativa della massa ventricolare sinistra e permette di studiare il particolare pattern geometrico di IVS. L'ecocardiogramma permette inoltre lo studio dell'atrio sinistro, della radice aortica e la valuta-

zione della funzione diastolica e sistolica. La diagnosi precoce dell'IVS ed il trattamento aggressivo dei pazienti interessati sono il mezzo più idoneo per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca.

#### *La retinopatia ipertensiva*

Le anomalie microvascolari retiniche riflettono il danno del microcircolo dovuto all'ipertensione. Le forme più severe di ipertensione si associano ad emorragie retiniche, microaneurismi, noduli cotonosi da ischemia retinica, essudati e papilledema. Le manifestazioni di più frequente riscontro sono la riduzione del calibro delle arterie e gli incroci artero-venosi abnormi; queste alterazioni non hanno un valore prognostico chiaro, ma possono essere un marker di danno vascolare nel distretto cerebrale e coronarico.

#### *Danno renale*

Il danno renale ha una relazione bidirezionale con l'ipertensione, potendo essere la causa o l'effetto. Le alterazioni si manifestano inizialmente a carico del circolo glomerulare, dove l'elevata pressione di perfusione può indurre una significativa vasocostrizione. Ciò causa necrosi glomerulare focalizzata che si associa al reperto di microalbuminuria indicatore di iperfiltrazione, ipertensione capillare glomerulare e aumento della permeabilità della membrana basale. Se non si riduce la pressione sistemica con adeguata terapia, la microalbuminuria può progredire sino alla proteinuria e alla insufficienza renale terminale. Il danno viene consolidato per effetto dell'aterosclerosi delle arterie renali e della ridotta perfusione dell'organo. Le linee guida raccomandano di sorvegliare il danno renale attraverso la misurazione periodica del eGFR (estimated glomerular filtration rate) e della microalbuminuria. In particolare è consigliata la valutazione del

rapporto albuminuria/creatininuria (eseguito su un campione delle urine del mattino) per quantificare l'escrezione urinaria di albumina (1).

#### *Demenza vascolare*

Diversi studi hanno evidenziato la correlazione fra disturbi cognitivi ed ipertensione. Sono stati identificati diversi meccanismi che giustificano tale correlazione e tutti riconducibili ad alterazioni vascolari. L'ipertensione è un importante fattore di rischio per l'ictus ischemico, emorragico e per gli infarti lacunari, manifestazioni che possono esitare in un declino cognitivo. Gli infarti lacunari, frequenti nei soggetti ipertesi, sono piccoli infarti cerebrali derivanti dall'occlusione dei rami penetranti delle arterie di grosso calibro e pertanto si osservano nei territori dei nuclei della base, del talamo, della capsula interna e della sostanza bianca. La risonanza magnetica (RM) permette di evidenziare le lesioni lacunari come iperintensità della sostanza bianca. Studi di intervento hanno dimostrato un effetto protettivo della terapia antipertensiva nei confronti dello sviluppo dei deficit cognitivi.

#### *Arteriopatia ipertensiva*

L'ipertensione cronica danneggia le arterie di grande e piccolo calibro favorendo, in associazione ad altri fattori di rischio, due processi degenerativi: l'arteriosclerosi che comporta alterazioni della struttura della tonaca media delle grandi arterie, e, l'aterogenesi, ossia la formazione di placche vascolari, responsabili degli eventi cardio e cerebrovascolari. A livello delle grandi arterie (aorta, carotidi) si verificano alterazioni strutturali caratterizzate da aumentato deposito di collagene, frattura delle fibre di elastina e ipertrofia delle cellule muscolari lisce (5). Tali alterazioni conferiscono una maggiore rigidità ai vasi arterio-

si ed amplificano i processi che si verificano fisiologicamente con l'età, favorendo lo sviluppo dell'ipertensione sistolica isolata tipica del soggetto anziano. Si deve infatti considerare che le arterie di grosso calibro o di conduzione, sono deputate alla trasmissione in periferia dell'onda di pressione (o pulsatoria) generata ad ogni battito cardiaco. L'onda pulsatoria viene riflessa nei punti di ramificazione dell'albero arterioso e ritorna all'aorta e al ventricolo sinistro. Nei soggetti giovani e con arterie elastiche la velocità dell'onda pulsatoria è relativamente lenta e raggiunge la valvola aortica quando questa è chiusa. Negli ipertesi anziani, la velocità dell'onda pulsatoria è aumentata a causa della rigidità delle arterie centrali e l'onda riflessa raggiunge la valvola aortica quando questa è ancora aperta; ciò comporta un post-carico più elevato e una pressione sistolica più elevata.

L'aumentata rigidità delle grandi arterie comporta la trasmissione di una eccessiva energia pulsatile a livello delle piccole arterie di resistenza e ai capillari, generando un barotrauma che innesca un danno irreversibile in particolare a carico del circolo renale ed encefalico.

Per lo studio delle alterazioni vascolari in corso di ipertensione le linee guida raccomandano l'esecuzione dell'eco-doppler carotideo e la valutazione della velocità dell'onda di polso o Pulse Wave Velocity (PWV) carotideo-femorale che fornisce una misura della rigidità delle grandi arterie. È anche consigliata la valutazione dell'indice caviglia-braccio o ABI (Ankle Brachial Index) di semplice esecuzione. Tale indice si rileva misurando la pressione sistolica ad entrambi gli arti superiori e a livello delle caviglie. In condizioni normali la pressione sistolica alla caviglia è più elevata rispetto a quella del braccio per cui un indice  $\leq 0,9$  è considerato espressione di una malattia vascolare ostruttiva agli arti inferiori.

### *Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare*

L'ipertensione favorisce lo sviluppo di complicanze a livello cerebrale, cardiaco e renale. Con l'aumento dei valori di pressione arteriosa aumentano in modo continuo il rischio di ictus e/o TIA, di insufficienza renale, di coronaropatia, di scompenso cardiaco e di mortalità cardiovascolare. È dimostrato che i soggetti ipertesi hanno un aumento del rischio relativo di due-tre volte per eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti normotesi appaiati per età. I dati della Prospective Studies Collaboration (8), che ha incluso 61 studi, hanno mostrato che la mortalità cardiovascolare aumenta progressivamente per valori crescenti di pressione arteriosa a partire da valori di pressione sistolica (PAS) di 115 mmHg e da valori di pressione diastolica (PAD) di 75 mmHg. Per ogni incremento di 20 mmHg della PAS e di 10 della PAD si è osservato un raddoppio del rischio di ictus. Meno diretto è l'impatto dell'ipertensione sul rischio coronarico che diventa molto più marcato nei soggetti con elevati livelli di colesterolo.

L'ipertensione contribuisce in modo significativo allo sviluppo di scompenso cardiaco, con un rischio doppio negli uomini ipertesi rispetto ai normotesi e triplo nelle donne. La forma più comune di scompenso cardiaco nei pazienti ipertesi è quella a frazione di eiezione conservata con ipertrofia e rigidità delle pareti del ventricolo sinistro. La progressiva dilatazione dell'atrio sinistro, associata ad un rimodellamento per processi di fibrosi e ipertrofia, favoriscono l'insorgenza di aritmie sopraventricolari ed in particolare di fibrillazione atriale.

L'ipertensione arteriosa si associa ad un rischio elevato di insufficienza renale; in particolare la complicanza renale può manifestarsi nei soggetti con ipertensione non ben controllata o con ipertensione resisten-

te. Lo studio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ha dimostrato che una PAS superiore a 140 mmHg si associa ad un rischio da 5 a 6 volte maggiore di malattia renale terminale (9). Il rischio di insufficienza renale aumenta nei pazienti diabetici.

L'ipertensione arteriosa è frequentemente associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipercolesterolemia, il diabete, l'obesità. L'integrazione di tali fattori ha un effetto moltiplicativo sul rischio cardiovascolare. Pertanto per quantificare il rischio assoluto del singolo soggetto iperteso (ossia la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare in un definito periodo di tempo) vanno considerati i valori pressori, la presenza di altri fattori di rischio, del danno d'organo e/o di patologie cardiovascolari associati (1). Sulla base di tali elementi il paziente può essere identificato come a rischio molto elevato (in presenza di patologie cardiovascolari documentate), rischio elevato (pazienti con fattori di rischio marcatamente elevati e la maggior parte dei soggetti diabetici), rischio moderato e basso.

### *Ipertensione, ipercolesterolemia ed aterosclerosi*

L'ipertensione e l'ipercolesterolemia risultano frequentemente associate negli studi di popolazione e di intervento. Entrambi i fattori sono coinvolti nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi e favoriscono l'insorgenza degli eventi cardiovascolari maggiori. Studi di fisiopatologia hanno dimostrato che l'ipertensione e l'ipercolesterolemia favoriscono alterazioni a livello delle pareti dei vasi inducendo disfunzione endoteliale, diminuzione della disponibilità di ossido nitrico, incremento dello stress ossidativo e attivazione dell'infiammazione (10). Un ruolo centrale nell'induzione del danno vascolare è attribuito all'attivazione del sistema renina angiotensina che è co-

mune nei pazienti ipertesi e dislipidemicici. È dimostrato che l'angiotensina II agendo a livello dei recettori AT1, favorisce la vasoconstrizione, la proliferazione cellulare, la produzione di radicali liberi e up-regola l'espressione di molecole di adesione e di citochine infiammatorie (11). In accordo con le evidenze fisiopatologiche si è ipotizzato che la terapia combinata con farmaci che bloccano il sistema RAS e che riducono la sintesi di colesterolo (statine) possa ridurre la progressione della placca aterosclerotica. I risultati del braccio "riduzione del colesterolo" dell'ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) hanno mostrato che l'associazione di atorvastatina alla terapia antipertensiva (che comprendeva un farmaco che agisce sul sistema RAS) in pazienti con valori di colesterolo  $\leq 260$  mg/dL determinava una riduzione altamente significativa degli eventi cardiovascolari rispetto al braccio placebo, pur con il raggiungimento degli stessi valori pressori (12). Lo studio ha dimostrato l'effetto additivo della terapia ipolipemizzante e antipertensiva nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e in particolare ha evidenziato come l'abbassamento dei valori del colesterolo incida favorevolmente sulla riduzione dell'ictus.

#### *Trattamento dell'ipertensione*

L'obiettivo della terapia antipertensiva è la riduzione degli eventi cardiovascolari e la prevenzione dello sviluppo dell'insufficienza renale. Gli effetti benefici della terapia sono stati ampiamente dimostrati da studi clinici randomizzati e da metanalisi. Una recente metanalisi che ha incluso 123 studi con più di 600.000 pazienti arruolati, ha mostrato che una riduzione di 10 mmHg di PAS o di 5 mmHg di PAD è stata associata ad una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari, più consistente per gli ictus (riduzione del 35%) e per l'insufficienza car-

diaca (riduzione del 40%) (13). Le più recenti linee guida (1) raccomandano un valore target di 130/80 mmHg sulla base dei risultati di numerosi studi clinici, metanalisi e dati di registro che hanno mostrato come una riduzione a valori inferiori a 130 mmHg per la PAS non apporta ulteriori benefici relativamente alla riduzione degli eventi cardiovascolari. Per i pazienti di età più avanzata (>65 anni) è opportuno mantenere i livelli pressori fra 130-140 mmHg per la PAS.

Il trattamento farmacologico deve essere sempre associato a modificazioni dello stile di vita che condiziona fortemente il livello della pressione arteriosa. È dimostrato che il calo ponderale, la dieta ad alto tenore di frutta e vegetali e basso tenore di grassi con riduzione del consumo di sale e di alcolici, l'attività fisica regolare e la sospensione del fumo, riducono i livelli di pressione ed il rischio complessivo di malattia cardiovascolare.

Per il trattamento farmacologico sono raccomandate le 5 classi principali di farmaci: ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici tiazidici, di cui si discuterà più in dettaglio in un'altra sezione del giornale.

Per le forme di ipertensione resistente un approccio innovativo è costituito dalla denervazione renale, una procedura che interrompe le diramazioni nervose che decorrono sulle arterie renale. Tale procedura si fonda sull'osservazione di una iperattivazione del sistema nervoso simpatico a livello renale in corso di ipertensione. I risultati dei primi trial clinici sono stati promettenti (14).

#### **Prospettive future**

Nonostante le molteplici classi di farmaci antipertensivi a disposizione, circa il 30% dei pazienti non raggiunge i valori target di pressione arteriosa. Sono in studio nuovi

farmaci che agiscono sui meccanismi responsabili dell'insorgenza e del mantenimento dell'ipertensione (15): farmaci attivi nel controllo del meccanismo di vasocostrizione (agonisti della dopamina, antagonisti dell'endotelina); nuovi antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (finrenone); attivatori dei recettori MAS che attivano la cascata che porta a vasodilatazione e riduzione della fibrosi e dell'infiammazione; inibitori delle aminopeptidasi centrali per il blocco del RAS a livello cerebrale (firibastat). L'associazione sacubitril-valsartan, in uso per il trattamento dello scompenso cardiaco, offre buone prospettive anche per l'ipertensione. Il sacubitril inibendo la neprililina, favorisce una maggiore biodisponibilità dei peptidi natriuretici e induce un aumento della diuresi e della natriuresi; l'associazione con il valsartan aggiunge gli effetti positivi dell'inibizione del sistema renina-angiotensina.

La gestione della patologia resta in ogni caso l'elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi prefissati. Un rigoroso follow-up, la valutazione del danno d'organo e l'aderenza alla terapia che va identificata sulla base del profilo fisiopatologico di ciascun paziente, permettono di ottenere un buon controllo della pressione arteriosa ed una riduzione degli eventi ad essa correlati.

## Bibliografia

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953-2041.
- Osthega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018 NCHS Data Brief 2020; 364: 1-8.
- Giampaoli S, Vannuzzo D. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. *G Ital Cardiol*. 2014; 15 (4 Suppl. 1): 7S-31S.
- Saxena T, Ozefa Ali, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018; 16: 879-881.
- Taddei S, Bruno RM, Masi S, Solini A. Epidemiology and pathophysiology of hypertension. In "ESC Cardio Med" (3 edn) by Camm AJ, Lüscher TF, Maure G r, Serruys PW. Oxford University press Published online: Apr 2020; DOI: 10.1093/med/9780198784906.001.0001
- Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip G. Target Organ Damage in Hypertension: Pathophysiology and Implications for Drug Therapy. *Current Pharmaceutical Design*. 2006; 12: 1581-1592.
- Samuel JL, Swinghedauw B. Is cardiac hypertrophy a required compensatory mechanism in pressure-overload heart? *J Hypertens*. 2008; 26: 857.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 287: 1003-1010.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1490-500.
- Tuñón J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Egido J. Common pathways of hypercholesterolemia and hypertension leading to atherothrombosis: the need for a global approach in the management of cardiovascular risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3: 521-526.
- Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation*. 2004; 110: 1013-1020.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. for the ASCOT Investigators. 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 multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957-967.
- Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1752-1759.
- Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circulation Research*. 2015; 116: 1074-1095.