

Ipertensione e aterosclerosi: causalità o casualità?

Hypertension and atherosclerosis: causality or causelessness?

Andrea Montagnani¹ *, Massimo Alessandri¹, Salvatore Lenti²,
Paolo Corradini³, Marcello Cipriani¹

¹ UO Medicina Interna, USL 9, Grosseto

² UO Medicina d'Urgenza, USL 8, Arezzo

³ UO Medicina Interna, Castel del Piano, USL 9, Grosseto

KEY WORDS

Hypertension
Atherosclerosis
Anti-hypertensive
therapy
Statins

Summary **BACKGROUND** The close relationship between high blood pressure (BP) and atherosclerosis (ATS) is showed by several data. Instead, less information exists about the several factors which play a role in the interaction between these two pathologies. **AIM OF THE STUDY** To overview the possible mechanisms which explain the close relationship between high BP and ATS and to hypothesise the potential influence on the clinical practice. **DISCUSSION** Endothelial dysfunction, insulin-resistance and chronic inflammation are involved in the etiopathogenesis and complications of high BP and ATS. In the last years the interest about protective effect of anti-hypertensive therapy versus ATS, stroke and peripheral arteriopathy is growing up. Several studies reported that calcium channel blockers (CCB), dihydropyridines and not, are able to prevent or to induce the regression of atherosclerotic plaque. Also ACE-inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARB), although with less consensus, have demonstrated to slow atherosclerotic process and reduce organ damage. On the other hand, therapies reducing cholesterol, namely statins, have showed to reduce BP. Such effect seems to be due not only to cholesterol reduction but also to direct effect on endothelium. **CONCLUSIONS** The availability of drugs, which positively influence both BP and ATS in the same time, helps to treat globally the cardiovascular risk instead of correcting singularly the single risk factors.

Introduzione

L'ipertensione, uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo delle patologie cardiovascolari, risulta spesso associata ad altri fattori di rischio cardiovascolari (CV), sia in studi di popolazione sia nell'analisi individuale [1]. Come pubblicato da Yusuf et al. nello studio INTERHEART [2], la relazione tra ipertensione e dislipidemia sembra più stretta di quella osservata tra ipertensione e altri fattori di rischio CV. Infatti, l'associazione tra diabete, obesità e fumo è risultata, rispettivamente, nell'ordine del 15%, 36% e 28% dei casi, ben al di sotto di quel 56% riscontrato tra ipercolesterolemia e ipertensione (Fig. 1). Sono stati riportati dati simili anche in uno studio italiano sulla popolazione di Brisighella (RA) [3]. In questo caso l'associazione tra ipertensione e dislipidemia era del 45% per le donne e del 40% circa per gli uomini.

Considerando che l'ipertensione e l'ipercolesterolemia rappresentano due tra i primi tre fattori di rischio di morta-

lità globale, la loro associazione risulta di particolare importanza nella valutazione e, quindi, nella possibile riduzione del rischio CV globale. Infatti, come dimostrato già diversi anni fa nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), l'associazione tra ipertensione e dislipidemia determina un

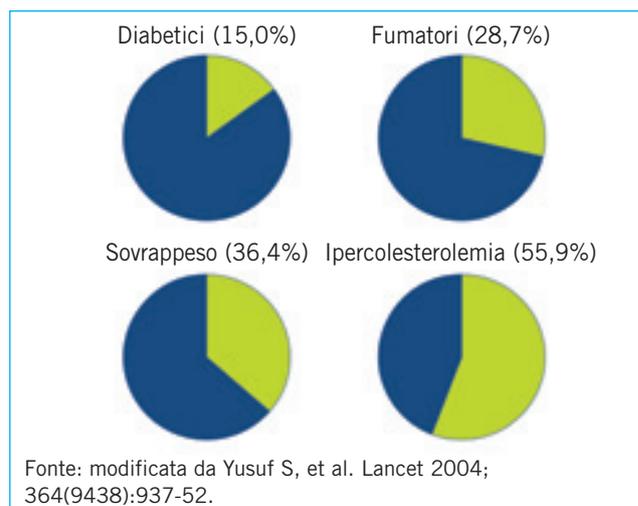


Figura 1 Associazione tra fattori di rischio cardiovascolare in pazienti ipertesi

* Corrispondenza:

Andrea Montagnani, UO Medicina Interna, Ospedale della Misericordia, ULS 9 Grosseto, via Senese 161, 58100 Grosseto, e-mail: montagnaniand@gmail.com

aumento esponenziale del rischio CV; i pazienti con entrambi i parametri nel quintile più alto mostravano un rischio CV 11 volte più elevato rispetto ai pazienti con ipertensione e colesterolemia nel quintile più basso [4] (Fig. 2).

Ipertensione causa di aterosclerosi o viceversa?

È l'ipertensione a favorire il processo aterosclerotico o è quest'ultimo a indurre uno stato ipertensivo?

Se la prima ipotesi è sicuramente vera, anche la seconda è possibile: lo Strong Heart Study [5], in 8 anni di follow-up, ha dimostrato che la riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) sieriche era significativamente predittiva dell'incidenza di ipertensione, ovvero più basso era il valore di HDL maggiore era la probabilità di diventare ipertesi negli anni successivi [5]. In maniera simile altri studi prospettici hanno mostrato come i valori lipidici potessero essere predittivi dell'incidenza di ipertensione arteriosa nella popolazione di entrambi i sessi [6,7] e dati osservazionali confermano che le variazioni della colesterolemia possono in qualche maniera influenzare la probabilità di diventare ipertesi. Due lavori sperimentali supportano tale ipotesi.

- La prima esperienza [8] è stata condotta su ratti e ha dimostrato che, scambiando il plasma tra ratti ipercolesterolemici e ratti normali, questi ultimi sviluppavano ipertensione dopo lo scambio, mentre nessuna variazione pressoria veniva riscontrata nel gruppo di controllo.
- Nel secondo studio [9], Lopes et al. hanno dimostrato che l'infusione di una soluzione di lipidi, in pazienti con storia familiare positiva per ipertensione, determinava un aumento della pressione arteriosa (PA), al contrario di quanto accadeva nei pazienti senza familiarità per ipertensione.

La relazione tra ipertensione e aterosclerosi è, comunque, verosimilmente bidirezionale, nel senso che, se è dimostrato che un aumento della colesterolemia induce l'insorgenza di ipertensione, è altresì dimostrato che una riduzione rapida del colesterolo è in grado di diminuire i valori della pressione sistolica [10].

Meccanismi fisiopatologici

I meccanismi con i quali la dislipidemia aterogenica può portare a elevati valori pressori sono diversi e non del tutto chiariti:

- l'aterosclerosi determina cambiamenti strutturali delle grandi arterie, con conseguente riduzione della loro elasticità;
- la disfunzione endoteliale secondaria alle alterazioni lipidiche, che si estrinseca in una ridotta produzione e attività dell'ossido nitrico (NO) e un'alterata attività vasomotoria, sembra poter comportare un incremento della PA;
- elevati livelli lipidici sembrano in grado di influenzare il sistema renina-angiotensina (RAS) tissutale inducendone l'attivazione;
- il danno della microvascolarizzazione renale, mediato da un elevato livello sierico di lipidi, potrebbe essere la cau-

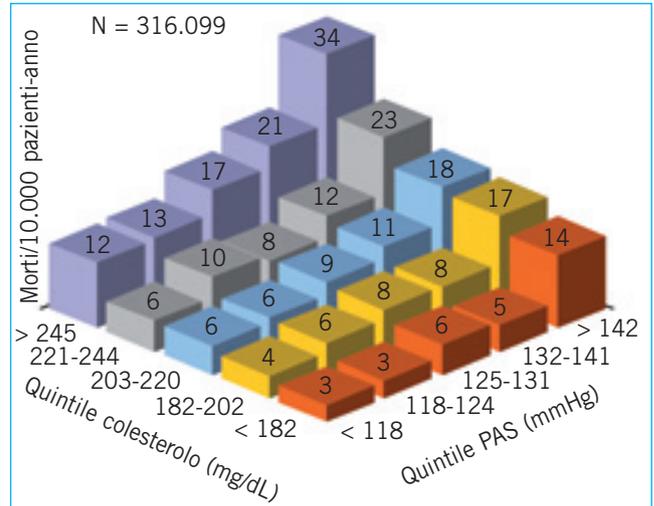


Figura 2 Interazione tra colesterolemia e pressione arteriosa nella determinazione del rischio cardiovascolare

sa di ipertensione, come sembra dimostrare la stretta associazione tra precoce alterazione della funzione renale e dislipidemia;

- ipertensione e dislipidemia sono fra i criteri diagnostici più importanti della sindrome metabolica ed è possibile che condividano meccanismi fisiopatologici.

L'aterosclerosi delle grandi arterie, caratterizzata da ipertrofia delle cellule muscolari lisce e deposizione di collagene, determina nel tempo una rigidità della parete arteriosa con incremento della PA, in particolare di quella sistolica.

La dislipidemia conduce a una disfunzione endoteliale e a un'anormale vasoregolazione. Infatti, livelli elevati di colesterolo e ridotte HDL causano una riduzione sia nella produzione sia nel rilascio di NO. Inoltre, i soggetti ipertesi con dislipidemia mostrano livelli di endotelina-1 (ET1) aumentati. Normalmente l'ET1 si lega preferibilmente a recettori di tipo B (ETB) con rilascio di NO; nei soggetti ipertesi e dislipidemicici, invece, l'ET1 mostra una maggiore affinità per il recettore di tipo A (ETA) che, al contrario, determina un ridotto rilascio di NO e soprattutto un aumento dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL), della migrazione dei miociti e della formazione delle foams cell: tre momenti fondamentali nel processo aterosclerotico [11].

Inoltre, lo stimolo meccanico sulla parete vasale, associato allo stato ipertensivo, e l'attivazione del RAS hanno un effetto diretto sulle cellule endoteliali, determinando un aumento di attività dell'ossidasi nitrato-reduttasi-dipendente, con un conseguente incremento dei prodotti reattivi dell'ossigeno e quindi una riduzione del NO endoteliale [12]. Tutto ciò sembra spiegare un effetto favorente diretto dell'ipertensione sul processo aterosclerotico.

Come ricordato precedentemente, un probabile punto in comune tra ipertensione e dislipidemia è identificabile nell'attivazione del RAS che si riscontra nei pazienti con un incremento della colesterolemia.

Daugherty et al. [13] hanno condotto un brillante studio su topi, dimostrando che elevati livelli di colesterolo aumentavano significativamente le concentrazioni di angio-

tesinogeno e angiotensina, con un sensibile incremento dell'attività del RAS. Gli stessi autori, inoltre, hanno dimostrato che gli incrementi di angiotensina non si verificavano nei topi con deficit dei recettori AT1a; questi, al contrario, mostravano una significativa riduzione delle lesioni aterosclerotiche a livello dell'aorta toracica.

Simili teorie sono state valutate anche per quanto riguarda gli uomini. Così, Nickenig et al. [14] hanno somministrato l'angiotensina II (Ang-II) a soggetti maschi normo e ipercolesterolemici, riscontrando che l'incremento della PA risultava più marcato nei secondi rispetto ai primi. Inoltre, tale differenza veniva normalizzata dall'impiego di farmaci ipolipemizzanti. Negli stessi soggetti, la densità dei recettori per l'angiotensina AT1 sulla superficie delle piastrine mostrava una diretta relazione con la concentrazione delle LDL, e il trattamento con statine ne riduceva l'espressione.

Van der Harst et al. [15], invece, hanno studiato la funzione endoteliale e la sensibilità all'Ang-II in pazienti affetti da coronaropatia e sottoposti a intervento di by-pass coronarico. In segmenti di arteria toracica prelevati durante l'intervento gli autori hanno dosato la concentrazione endoteliale di Ang-II, che è risultata correlata ai livelli sierici di colesterolo e alla stabilità di placca. Infatti, l'Ang-II è in grado di stimolare l'espressione dell'interleuchina 6 (IL-6) a livello delle cellule muscolari lisce e delle placche dei vasi coronarici, promuovendo il processo infiammatorio, con effetti negativi sull'integrità della placca. D'altra parte è noto che a livello della muscolatura liscia vasale l'IL-6 e altre citochine, attraverso l'azione di molecole di adesione vascolare e intracellulare (VCAM-1 e ICAM-1), conducono a un reclutamento di monociti che a loro volta, con la secrezione di collagenasi, determinano una destabilizzazione della placca aterosclerotica. È stato dimostrato come tali processi possano essere interrotti con farmaci che inibiscono il RAS o bloccano i recettori per l'angiotensina. Queste esperienze sembrano indicare un ruolo centrale dell'Ang-II non solo nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa, attraverso una maggiore vasocostrizione e un deficit di NO, ma anche nel promuovere il processo aterosclerotico, in quanto è in grado di favorire uno stato infiammatorio che a sua volta stimola la produzione di molecole di adesione e di LDL ossidate [16] (Fig. 3).

Proprio il processo infiammatorio sembra poter essere un determinante punto comune tra ipertensione e aterosclerosi. Infatti, nei pazienti ipertesi non solo si riscontra una maggiore attività proinfiammatoria del RAS, ma spesso si può avere un quadro di insulino-resistenza in grado di amplificare il processo infiammatorio. D'altra parte, l'insulino-resistenza gioca un ruolo centrale nella patogenesi della sindrome metabolica, condizione nella quale sia l'ipertensione arteriosa sia la dislipidemia risultano tra i criteri diagnostici più rilevanti e l'aterosclerosi mostra una prevalenza maggiore.

Sebbene non sia possibile affrontare compiutamente l'argomento, può essere utile ricordare che, nei pazienti con sindrome metabolica, l'insulino-resistenza è spesso determinata da un accumulo di tessuto adiposo, maggiormente della componente viscerale, capace di sintetizzare diverse citochine, chiamate anche adipochine; queste ultime deter-

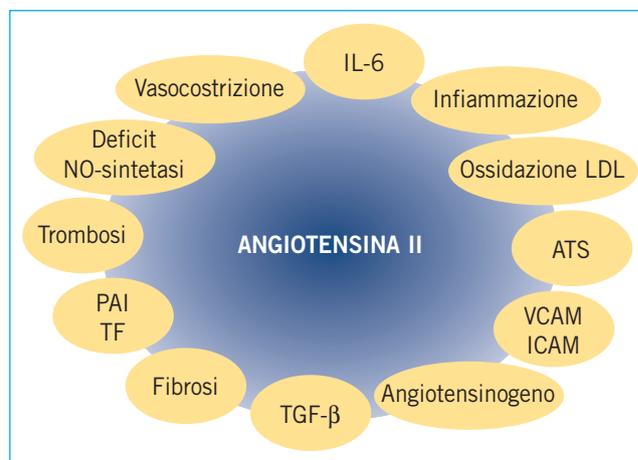


Figura 3 Ruolo dell'angiotensina II nei processi aterosclerotico e infiammatorio

minano importanti effetti a livello sistemico. In particolare, la proteina TGF-beta stimola la produzione di angiotensinogeno e di ET1, con conseguenti effetti sulla reattività vasale e sulla disfunzione endoteliale. Il tessuto adiposo, inoltre, produce IL-6 che, come già detto, stimola direttamente il processo infiammatorio e induce aterosclerosi aumentando i livelli di VCAM-1 e ICAM-1, con effetti importanti sul reclutamento dei monociti e sulla formazione delle foam cell [17]. Pertanto, la cronica attivazione del processo infiammatorio e l'insulino-resistenza, oltre alla produzione di numerosi fattori vasoattivi e con attività proaterosclerotica, rappresentano un denominatore comune fra ipertensione e aterosclerosi, condizioni patologiche del resto frequentemente associate in pazienti con sindrome metabolica.

Implicazioni cliniche

La terapia antipertensiva può influenzare il processo aterosclerotico?

Come precedentemente riportato, diverse condizioni sono responsabili della frequente associazione ipertensione-aterosclerosi, ma sono soprattutto due i meccanismi che sembrano emergere come più importanti: in primo luogo, l'iperattivazione del RAS e, in secondo luogo, l'insulino-resistenza, entrambi capaci di determinare una disfunzione endoteliale, una maggiore reattività vasale, uno stato infiammatorio cronico e un accumulo di lipidi a livello della parete vasale.

Sulla base di queste conoscenze è possibile ritenere che le molecole in grado di influenzare il RAS e la produzione di NO, oppure la sensibilità tissutale all'insulina, possano esercitare effetti positivi su entrambe le patologie. In base ai dati fin qui riportati, farmaci antipertensivi come gli ACE-inibitori (ACE-I) e gli agenti bloccanti i recettori dell'angiotensina (ARB) sembrano i principali candidati a svolgere tale ipotetico doppio ruolo terapeutico, ma altre classi, come i calcio-antagonisti (CCB) e i beta-bloccanti (BB) potrebbero dimostrare effetti pleiotropici. Infine, è

possibile che farmaci efficaci nel ridurre significativamente la colesterolemia, o i lipidi in genere, possano influenzare indirettamente i meccanismi ipertensivi.

Negli ultimi anni queste teorie sono state oggetto di studio, con risultati interessanti, anche se non conclusivi.

Per quanto riguarda i farmaci inibitori del RAS, ARB come il losartan, il valsartan e l'olmesartan hanno dimostrato la capacità di prevenire o addirittura ridurre la progressione della placca aterosclerotica [18,19]. Questi risultati sono stati associati a una ridotta espressione di mediatori infiammatori e a una migliore funzione endoteliale. A conferma di ciò, sia in modelli sperimentali sia in studi sull'uomo gli ACE-I e gli ARB hanno dimostrato di fermare lo sviluppo e la progressione della malattia vascolare nei piccoli e nei grandi vasi, in maniera indipendente dal loro principale effetto ipotensivante.

In un importante studio italiano [20] 508 pazienti ipertesi e ipercolesterolemici con carotidopatia aterosclerotica asintomatica furono randomizzati a una monoterapia con idroclorotiazide o fosinopril, oppure a una terapia di associazione con pravastatina, e tutti i pazienti furono sottoposti a ecoDoppler B-mode a intervalli annuali. La progressione della patologia aterosclerotica fu evidente nei pazienti in trattamento con idroclorotiazide, ma non in quelli in terapia con fosinopril. Un'esperienza simile è stata condotta su 98 pazienti con diabete non insulinodipendente da Hosomi et al. [21], i quali hanno dimostrato l'efficacia dell'enalapril nel prevenire l'ispessimento intima-media (IMT) a livello carotideo, misurato con metodica ultrasonografica.

Altri due interessanti studi hanno affrontato questo argomento confrontando due differenti classi di farmaci antipertensivi. Uno studio [22] è stato condotto su topi, resi diabetici dal trattamento con streptomicina e randomizzati a un trattamento con irbesartan o amlodipina oppure a placebo per 20 settimane. Nei topi diabetici si osservò un aumento dell'area della placca aterogena associato a un significativo incremento dell'espressione dei recettori AT1. Il trattamento con irbesartan, ma non quello con amlodipina, migliorava la lesione aterosclerotica. Un altro studio condotto sull'uomo [23] ha valutato la funzione endoteliale in un gruppo di 168 pazienti ipertesi, prima e dopo il trattamento con farmaci antipertensivi. Tutti i pazienti sono stati randomizzati ad assumere nifedipina GITS, amlodipina, atenololo, nebivololo, telmisartan o perindopril. Tutti i farmaci, tranne i BB, hanno dimostrato di ridurre lo stress ossidativo endoteliale, valutato mediante i livelli di malonilaldeide, e di aumentare la capacità antiossidante plasmatica, indicata dal Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP).

I trial clinici che hanno utilizzato outcome surrogati, al fine di valutare l'influenza del RAS sulla disfunzione endoteliale e sul processo infiammatorio, e quindi anche sul processo aterosclerotico, hanno ottenuto risultati spesso contrastanti. Sia lo studio TREND [24] sia lo studio BANFF [25] hanno dimostrato come nei pazienti ipertesi il quinapril migliori la disfunzione endoteliale. Nel primo studio il quinapril era valutato vs placebo, mentre nel BANFF il confronto è stato effettuato con altre molecole antipertensive,

come losartan e amlodipina, che invece non si sono rivelati capaci di influenzare la disfunzione endoteliale.

In un sottostudio del trial HOPE, lo studio SECURE [26], è stata riscontrata una riduzione significativa del trend di progressione dell'IMT nei pazienti in trattamento con ramipril, se confrontati con il gruppo placebo. Questi dati sembrano in contrasto con quelli ottenuti da uno studio con caratteristiche simili, PART-2 [27], nel quale non era stata riscontrata alcuna differenza nell'IMT fra i pazienti trattati per 4 anni con ramipril o placebo. Altri due studi, come il QUIET [28] e lo SCAT [29], non hanno dimostrato alcuna influenza, sulle lesioni aterosclerotiche angiograficamente rilevate a livello coronarico, di un trattamento sia di 3 anni con quinapril sia di 4 anni con enalapril.

Esiste un maggiore consenso per l'effetto della classe dei CCB sulla funzione endoteliale. Infatti, almeno quattro ampi studi randomizzati, come INSIGHT [30], VHAS [31], PREVEND [32] ed ELSA [33], hanno riportato effetti positivi dei CCB sulla progressione dell'IMT se confrontati con il placebo o con altri farmaci antipertensivi. In particolare, lo European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [33], uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su 2.334 pazienti con ipertensione, ha confrontato gli effetti sull'aterosclerosi carotidea di un trattamento di 4 anni con lacidipina o atenololo. La progressione annuale dell'IMT è risultata 2 volte più elevata nel gruppo in trattamento con atenololo rispetto al gruppo lacidipina. Inoltre, i pazienti con una regressione significativa della placca erano più frequenti nel gruppo lacidipina, sebbene l'effetto antipertensivo fosse identico in entrambi i gruppi.

Recentemente, Sipahi et al. [34] hanno pubblicato un'analisi di sintesi di quattro studi condotti sull'effetto dei BB sulla progressione dell'ateroma coronarico, valutata con metodica ultrasonografica intravascolare. La variazione annuale stimata del volume dell'ateroma è risultata significativamente inferiore per il gruppo di pazienti che ricevevano un BB. Il dato rimaneva significativo, in un modello di regressione multipla, anche dopo aggiustamento per la storia di infarto miocardico, angina e ipertensione. Purtroppo, in questi studi i pazienti erano trattati con altre terapie antipertensive o anche con statine, in grado di interferire con la progressione dell'ateroma. Pertanto, nonostante il consistente numero di esperienze, non sembra esistere unanime consenso per arrivare a conclusioni condivise.

A conferma di ciò, una recente metanalisi effettuata da Wang et al. [35] ha confrontato il trattamento attivo vs placebo, vecchi e nuovi farmaci tra loro e CCB vs ACE-I, giungendo alla conclusione che il trattamento attivo ottiene migliori risultati vs placebo e che i nuovi farmaci sono più attivi dei vecchi, ma che i CCB sono più attivi, significativamente, degli ACE-I nel ridurre l'IMT.

Il trattamento ipolipemizzante ha effetti sulla pressione arteriosa?

È stato precedentemente ricordato che studi importanti hanno dimostrato come l'ipercolesterolemia induca una

maggior sintesi di angiotensina e una maggior espressione dei recettori AT1, con un risultante effetto di maggiore attivazione del RAS e un'umentata sensibilità tissutale all'Ang-II [13]. Al contrario, non è ancora del tutto chiaro se la riduzione della colesterolemia possa avere un effetto sul RAS e di conseguenza sulla PA.

Due vecchi studi [36,37] sull'effetto di fibrati e colestiramina sulla colesterolemia avevano dimostrato che l'incidenza di ipertensione nei 5 anni di follow-up risultava inferiore nei pazienti in trattamento attivo rispetto a quelli nel gruppo placebo. L'argomento è divenuto di estremo interesse con l'avvento delle statine come principale terapia delle dislipidemie, in particolare delle ipercolesterolemie. Infatti le statine, oltre al principale effetto di riduzione della colesterolemia, hanno evidenziato diversi effetti pleiotropici su numerosi tessuti, fra cui lo stesso endotelio.

Studi condotti su uomini e animali hanno dimostrato effetti delle statine sull'endotelio e sulle sue attività fisiologiche. In soggetti ipercolesterolemici la funzione endoteliale viene migliorata da 4 settimane di trattamento con statina [38]. La simvastatina è risultata in grado di aumentare la produzione di NO e di migliorare la vasodilatazione NO-dipendente in diversi distretti vascolari [39,40]. La somministrazione cronica di simvastatina o mevastatina a topi incrementa la sintesi di NO [41,42], aumenta il flusso sanguigno a livello dei vasi cerebrali e riduce le dimensioni dell'infarto [42]. Questi dati suggeriscono un'azione diretta delle statine sulla produzione di NO a livello endoteliale. Comunque, il principale meccanismo con il quale le statine migliorano la vasodilatazione endotelio-dipendente è da riferirsi alla marcata riduzione delle LDL. Infatti, una riduzione acuta delle LDL, ottenuta con procedura aferetica e non con statine, ha dimostrato di migliorare la vasodilatazione NO-dipendente in soggetti con ipercolesterolemia [43]. Le statine sono anche in grado di modulare il rilascio e l'azione di sostanze vasocontrittrici quali l'ET e l'Ang-II [44,45].

Studi clinici hanno comprovato che uomini ipercolesterolemici hanno un'ipersensibilità alla stimolazione con Ang-II, a sua volta annullata da un trattamento con statine [14]. Le statine hanno mostrato anche un effetto diretto sulla produzione di ET1: infatti, riducono in maniera dose e tempo-dipendente l'espressione dell'ET1 a livello delle cellule endoteliali.

Altro argomento di particolare interesse riguarda l'effetto antinfiammatorio delle statine. Come già riportato precedentemente, l'attivazione cronica del processo infiammatorio sembra essere un aspetto fondamentale nella relazione tra ipertensione e ipercolesterolemia, in quanto determina la produzione di citochine in grado di influenzare la funzione endoteliale e il RAS. Inoltre, i marker di infiammazione come la proteina C-reattiva (PCR), l'IL-6, il TNF-beta e la Monocyte-Chemotactic Protein-1 (MCP-1) sono stati proposti, in vario modo, come possibili fattori di rischio CV [46].

Secondo dati recenti, le statine riducono i livelli di PCR in appena 6 settimane di trattamento, indipendentemente dalla riduzione delle LDL, suggerendone una probabile capacità antinfiammatoria [47,48].

L'aumento delle molecole di adesione, come la P-selectina e l'ICAM-1, sui leucociti e sulle cellule endoteliali è un passaggio critico nella precoce risposta vascolare al danno endoteliale. Le citochine, insieme alle molecole di adesione cellulare, promuovono la chemiotassi e stimolano la proliferazione cellulare a livello della parete vascolare. Le statine influenzano positivamente molti di questi passaggi, inibendo in maniera diretta la cascata infiammatoria [49].

La capacità delle statine di ridurre il rischio CV è stata dimostrata da numerosi e ampi studi che però, purtroppo, in molti casi non hanno riportato dati sulla variazione della PA. Alcuni studi hanno riscontrato una riduzione della PA associata all'impiego di statine, ma i dati conclusivi su tale effetto sono scarsi.

Uno studio in doppio cieco con statine e placebo, condotto su almeno 1.000 pazienti affetti da ipercolesterolemia e ipertensione, ha dimostrato una significativa riduzione della PA, sia nei valori sistolici sia in quelli diastolici [50].

Dati simili sono stati ottenuti nello studio ASCOT-LLA [51]. In questo trial, infatti, il trattamento con atorvastatina determinava una riduzione significativa nei valori diastolici e sistolici della PA. È doveroso precisare che la variazione dei valori pressori non rientrava tra gli end-point principali; inoltre, la valutazione dell'effetto ipotensivante dell'atorvastatina era resa difficile dal fatto che i pazienti erano sottoposti a terapia antipertensiva efficace.

Glorioso et al. [52] hanno studiato un piccolo gruppo di pazienti con ipercolesterolemia moderata e ipertensione non trattata, randomizzati in doppio cieco a ricevere placebo o pravastatina con un cross-over durante lo studio. La terapia con pravastatina risultava capace di ridurre la pressione sistolica e diastolica. L'effetto delle statine sulla PA sembra più evidente nei pazienti con valori più elevati di colesterolemia e pressione sistolica e nei soggetti meno anziani.

Strazzullo et al. [53] hanno provato a sintetizzare i risultati di tutti gli studi randomizzati relativi agli effetti delle statine sulla PA, effettuando una metanalisi nella quale hanno riscontrato un effetto significativo delle statine sulla pressione sistolica nei pazienti con valori superiori a 130 mmHg, ma nessun effetto per valori inferiori di pressione sistolica e per qualsiasi valore di pressione diastolica.

Conclusioni

- L'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi sono due principali fattori di rischio CV che, più spesso di altri, si riscontrano associati, determinando un'amplificazione esponenziale del rischio CV.
- L'iperattivazione del RAS, lo stato infiammatorio cronico, la disfunzione endoteliale e l'insulino-resistenza sembrano essere i meccanismi fisiopatologici sottostanti alla stretta relazione tra ipertensione e aterosclerosi.
- I farmaci capaci di influenzare positivamente tali meccanismi possono avere effetti su entrambe le condizioni patologiche: farmaci antipertensivi come CCB, ACE-I e ARB hanno mostrato la capacità di influire sulla maggior parte

dei meccanismi citati e, pur avendo principalmente un effetto antipertensivo, sembrano in grado di rallentare il processo aterosclerotico. La diversa efficacia, nel ridurre l'ispessimento miointimale, a favore dei CCB rispetto ai farmaci attivi sul RAS sembra spiegata dal fatto che i CCB probabilmente agiscono soprattutto sulla microcircolazione, mentre gli ACE-I sono più attivi sulle grandi arterie. Questo è indubbiamente un aspetto di notevole interesse, che necessiterebbe un approfondimento specifico ed è comunque oggetto di ulteriori ricerche.

- Tra le molecole ipolipemizzanti, solo le statine sembrano avere una capacità diretta di influenzare il RAS e la funzione endoteliale, con modesti effetti sulla responsività vasale e quindi sulla PA. Per gli altri farmaci, come fibrati o resine, un minimo effetto sulla PA sembra riconducibile solamente alla riduzione della colesterolemia, che, com'è stato dimostrato, ha un effetto sulla funzione endoteliale e sulla sensibilità vasale all'azione dell'Ang-II.

Rispondere alla domanda riguardo a quale – tra ipertensione e aterosclerosi – sia la causa e quale l'effetto è tuttora difficile. Infatti, nonostante l'abbondanza di dati al riguardo, nessuno sa quando e come si origina lo stato ipertensivo, e neppure quando iniziano le modificazioni strutturali di parete dell'aterosclerosi.

Pertanto, allorché il medico si trova a impostare la terapia di un paziente con molteplici rischi CV, le attuali conoscenze possono solo suggerire di tenere conto delle provate proprietà pleiotropiche dei farmaci. Infatti, nei soggetti ipertesi con elevato rischio CV potrebbe essere più efficace, dal punto di vista della prevenzione, impiegare prevalentemente farmaci antipertensivi capaci di ridurre la progressione della patologia aterosclerotica, affrontando contemporaneamente molteplici aspetti del rischio CV globale. D'altro canto si potrebbe pensare che l'impiego consentito di statine nei pazienti ipertesi (pazienti ipercolesterolemici o diabetici, o con pregresso infarto acuto del miocardio) possa ridurre anche significativamente il dosaggio e il numero dei farmaci antipertensivi da utilizzare nel controllo soddisfacente della PA.

Bibliografia

- [1] Kannel WB, Sorlie P. Hypertension in Framingham. In: Paul O (ed). *Epidemiology and control of hypertension*. Miami, FL: Symposia Specialists, 1975:553-92.
- [2] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- [3] Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A; Brisighella Heart Study Working Party. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004;148(2):285-92.
- [4] 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(7):1490-500.
- [5] de Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al; Strong Heart Study Investigators. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006;47(2):162-7.
- [6] Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, Ridker PM, Gaziano JM. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2420-7.
- [7] Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 2006;47(1):45-50.
- [8] Atarashi K, Ishiyama A, Minami M, Takagi M, Omata M. Effects of acute hypercholesterolemia on blood pressure and pressor response to norepinephrine in rats. *Blood Press* 2004;13(1):56-61.
- [9] Lopes HF, Stojiljkovic MP, Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. *Am J Hypertens* 2001;14(10):1032-7.
- [10] Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(6):1020-5.
- [11] Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139(9):761-76.
- [12] Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;346(25):1999-2001.
- [13] Daugherty A, Rateri DL, Lu H, Inagami T, Cassis LA. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor. *Circulation* 2004;110(25):3849-57.
- [14] Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhövel F, Böhm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999;100(21):2131-4.
- [15] van der Harst P, Wagenaar LJ, Buikema H, et al. Effect of intensive versus moderate lipid lowering on endothelial function and vascular responsiveness to angiotensin II in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(10):1361-4.
- [16] Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005;64(5):925-9.
- [17] Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(3):278-301.
- [18] Schiffrin EL; Canadian Institutes of Health Research Multidisciplinary Research Group on Hypertension. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 2):115-22S.
- [19] Viridis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(2):181-7.
- [20] Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35(12):2807-12.
- [21] Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001;32(7):1539-45.

- [22] Candido R, Allen TJ, Lassila M, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(12):1536-42.
- [23] Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41(6):1281-6.
- [24] Dzau VJ. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl J):J2-6.
- [25] Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):60-6.
- [26] Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al; SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103(7):919-25.
- [27] MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of atherosclerosis with ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):438-43.
- [28] Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al; QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1058-63.
- [29] Burton JR, Teo KK, Buller CE, et al; SCAT investigators. Effects of long term cholesterol lowering on coronary atherosclerosis in patient risk factor subgroups: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Can J Cardiol* 2003;19(5):487-91.
- [30] Garipey J, Simon A, Chironi G, Moyses D, Levenson J. Large artery wall thickening and its determinants under antihypertensive treatment: the IMT-INSIGHT Study. *J Hypertens* 2004;22(1):137-43.
- [31] Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16(11):1667-76.
- [32] Asselbergs FW, van Roon AM, Hillege HL, et al; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005;36(3):649-53.
- [33] Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106(19):2422-7.
- [34] Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 2007;147(1):10-8.
- [35] Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37(7):1933-40.
- [36] Clofibrate and the primary prevention of ischaemic heart disease. *Br Med J* 1978;2(6152):1585-6.
- [37] Ekelund LG. Lowering lipids and the genesis of hypertension. *Drugs* 1988;36(Suppl 3):21.
- [38] Perticone F, Ceravolo R, Maio R, et al. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2000;152(2):511-8.
- [39] Mital S, Zhang X, Zhao G, et al. Simvastatin upregulates coronary vascular endothelial nitric oxide production in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(6):H2649-57.
- [40] Alvarez De Sotomayor M, Herrera MD, Marhuenda E, Andriantsitohaina R. Characterization of endothelial factors involved in the vasodilatory effect of simvastatin in aorta and small mesenteric artery of the rat. *Br J Pharmacol* 2000;131(6):1179-87.
- [41] Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97(12):1129-35.
- [42] Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001;32(4):980-6.
- [43] Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95(1):76-82.
- [44] Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Soria E, Lamas S. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circ Res* 2000;87(7):616-22.
- [45] Park JK, Müller DN, Mervaala EM, et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000;58(4):1420-30.
- [46] Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001;88(9):877-87.
- [47] Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103(15):1933-5.
- [48] Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64-70.
- [49] McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1451-8.
- [50] Golomb BA, Criqui MH, White HL, Dimsdale JE. The UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on selected noncardiac outcomes. *Control Clin Trials* 2004;25(2):178-202.
- [51] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- [52] Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999;34(6):1281-6.
- [53] Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007;49(4):792-8.