

Università degli Studi di Napoli Federico II



Dottorato di Ricerca in  
Fisiopatologia Clinica e Sperimentale  
XVII Ciclo 2002-2006  
Coordinatore: Prof. Gianni Marone

**Tesi Dottorato**

**Titolo**

**L'accoppiamento Ventricolo-Vascolare in soggetti con  
storia familiare di Ipertensione Arteriosa**

TUTORE

Chiar.mo

Prof. Nicola De Luca

CANDIDATO

Dott. Francesco Rozza

## INTODUZIONE

E' stato dimostrato sia sperimentalmente che negli studi di ricerca clinica che le modifiche dell'after-load possono influenzare la massa ventricolare sinistra anche senza modificare sostanzialmente la pressione arteriosa sistolica e diastolica [1-3]. Questa affermazione necessita tuttavia di alcune precisazioni. La prima è correlata al fatto che è noto che vi è una stretta correlazione fra i valori di pressione arteriosa brachiale sistolica e diastolica anche quando questi sono lievemente al di sopra dei valori normali e la massa ventricolare sinistra[4]. La seconda considerazione è relativa alla pressione arteriosa sistolica e differenziale che sono parametri fisiologici molto complessi. Infatti, a differenza della pressione arteriosa media che resta costante lungo tutto l'albero arterioso, queste risultano minori nelle arterie centrali (carotidi ed aorta toracica) rispetto a quelle periferiche (arteria brachiale). Questo fenomeno, definito di amplificazione della pressione sistolica e diastolica, è legato al movimento anterogrado dell'onda sistolica dalle grosse alle piccole arterie ed alle modifiche di ampiezza e durata delle onde riflesse dalla periferia al cuore [5]. A questo punto è possibile ipotizzare che le modifiche dello stato funzionale delle grosse arterie, o dei trattamenti instaurati che influiscono su questi parametri, possono essere in grado di influenzare la pressione arteriosa sistolica e differenziale centrale, e quindi anche la massa del ventricolo sinistro, anche senza modificare la pressione sistolica brachiale [5,6].

Ed e' per questo motivo che nell'ambito degli studi sul trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, diventa di prioritaria importanza capire quali sono i meccanismi mediante i quali la riduzione dei valori sistodiastolici della pressione arteriosa possa determinare una regressione dell'ipertrofia

ventricolare sinistra. I farmaci antiipertensivi più facilmente sono in grado di ridurre i valori diastolici della pressione arteriosa (< 90 mmHg), mentre più difficilmente con essi si ottiene un controllo ottimale dei valori sistolici (< 140 mmHg) [4]. Ciò è molto importante se si pensa che lo stress telesistolico è il principale stimolo meccanico coinvolto nell'ipertrofia miocardica. Dal momento che gli studi epidemiologici [7] e le raccomandazioni delle linee guida hanno considerato la pressione arteriosa sistolica e differenziale fattori di rischio cardiovascolare più della pressione diastolica [8, 9], l'attenzione è stata focalizzata sui meccanismi emodinamici (quali la rigidità dei grossi vasi e ancor più l'onda di riflessione) che possono influire sulla pressione sistolica e differenziale centrale [10,11].

Inoltre, è stato dimostrato che gli ACE inibitori a piccole dosi, a parità di riduzione della pressione arteriosa diastolica e media, riducono la pressione sistolica e differenziale più dei beta-bloccanti. Ciò è stato osservato principalmente a livello delle arterie centrali (aorta toracica e carotidi) e non delle arterie brachiali [11,12]. Tuttavia rimangono alcuni aspetti che necessitano di essere chiariti. Prima di tutto non è stato valutato se lo sviluppo o la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra sia da attribuire al carico lavorativo correlato alla pressione media, più che alla differenziale o alla sistolica. In secondo luogo, non è stato dimostrato se la riduzione dei valori della pressione sistolica e differenziale delle arterie centrali possa di per sé modificare la massa del ventricolo sinistro. In ultimo resta da stabilire se i fattori emodinamici che modulano in terapia la pressione sistolica e differenziale centrale, quali la rigidità di parete e l'onda riflessa, possano essere coinvolti nella regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Scopo del nostro studio è stato quello di determinare se, nei figli di entrambi i genitori affetti da ipertensione arteriosa essenziale, la massa del ventricolo sinistro potesse essere correlata con i parametri funzionali delle grandi arterie e/o a parametri neuroendocrini e valutare se potesse esserci altri fattori emodinamici indipendenti dai valori di pressione arteriosa brachiale che in questi soggetti potessero essere correlati con le iniziali alterazioni funzionali o strutturali cardiahe che possono essere rilevate.

## METODI

### **Disegno dello studio**

Allo studio hanno partecipato 96 soggetti figli di entrambi i genitori afferenti agli ambulatori del Centro per la diagnosi e cura dell'Iipertensione Arteriosa di questo Dipartimento [13] e 74 soggetti di controllo. Nei criteri di inclusione erano esclusi pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa essenziale di grado I-II, e cioè con valori in clinostatismo della pressione arteriosa sistolica compresi tra 160 e 210 mmHg e/o della diastolica tra 90 e 110 mmHg. Gli esami ematochimici di routine sono risultati nella norma. A tutti è stato richiesto il Consenso Informato [11,12]. Secondo il protocollo di studio i soggetti se dopo tre mesi di osservazione clinica presentavano valori pressori inferiori di 160 mmHg per la pressione sistolica e/o maggiori di 90 mmHg per la diastolica venivano inclusi nello studio. Le valutazioni emodinamiche sono state condotte di prima mattina a digiuno. Ai soggetti sono state misurate la pressione arteriosa brachiale e la frequenza cardiaca in condizioni ambientali ottimali e dopo 10 minuti di clinostatismo. Mediante esame ecocardiografico è stata determinata a tutti la massa del ventricolo sinistro e misurata la pressione sistolica dell'aorta toracica e della carotide mediante l'analisi dell'onda sistolica. Tutte le misurazioni sono state ottenute da medici inconsapevoli delostudio e dei dati clinico-anamnestici (Tabella 1 A-B).

## **Esame Ecocardiografico**

Per la determinazione della massa del ventricolo sinistro (LVM) è stato effettuato un esame ecocardiografico in mono e bidimensionale. Sono state misurate le dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography. La lettura centralizzata è stata effettuata da due ecocardiografisti validati, in cieco, ed i risultati sono stati rappresentati con le medie. La massa del ventricolo sinistro è stata calcolata secondo la formula standard ed indicizzata per la superficie corporea ( $\text{g/m}^2$ ) [14, 15-19]. La variabilità inter-osservatore per la massa aveva un indice di correlazione di 0.96, mentre la variabilità intra-osservatore di 0.93 (media 7 g; DS 10.1 g). La riproducibilità nella determinazione della massa del ventricolo sinistro basale è stata effettuata con la determinazione in diastole ed in sistole nel medesimo soggetto ed essa ha mostrato una correlazione di 0.98 (media 12 g; DS 11.2 g) [15-17](Tabella 1C-D).

## **Acquisizione della pressione sistolica centrale mediante Pulse Wave Analysis**

Nell'acquisizione della pressione differenziale dell'arto superiore, le pressioni sistolica, diastolica e media dell'arteria brachiale e radiale sono state considerate equivalenti, date le variazioni minime dell'amplificazione dell'onda pressoria tra questi due distretti [5, 16, 20]. L'augmentation index sia della carotide che dell'aorta (C-AI e Ao-AI) è stato misurato sulle rispettive curve di pressione [15, 20, 21]. Il punto di incontro tra l'onda incidente e l'onda riflessa (punto di inflessione) è stato identificato in base all'onda di pressione della carotide e dell'aorta. L'augmentation pressure (AP) è stata calcolata dalla

differenza tra il picco di pressione sistolica ed il punto di inflessione. L'augmentation index (AI) dell'aorta è stato ottenuto dal rapporto tra AP e pressione differenziale ed espresso in percentuale. Gli elevati valori di augmentation index carotideo ed aortico indicano un'aumento dell'onda riflessa dalla periferia e/o un precoce ritorno dovuto ad una maggiore velocità dell'onda pressoria (come in caso di un'aumentata rigidità arteriosa). Dal momento che l'augmentation index di aorta e carotide (Ao-AI e C-AI) è influenzato dalla frequenza cardiaca [22], nell'analisi statistica è stato rapportato a questo parametro. In questo studio sono state riportate solo le variazioni dell'augmentation index della carotide poiché strettamente correlate con l'aorta ( $r = 0.85$ ). Infine, utilizzando le tecniche ecocardiografiche, sono state determinate anche la gittata cardiaca e le resistenze periferiche [11, 12] (Tabella 1E-F).

### **Analisi statistica**

Per lo studio delle variazioni della massa del ventricolo sinistro e della pressione arteriosa centrale è stata effettuata un'analisi usando il software SAS (Cary, NC) in versione Windows 8.2. Media e deviazione standard erano state utilizzate per la descrizione delle variabili quantitative.

Per definire i fattori meccanici, centrali e dell'arteria brachiale, che influenzano le variazioni della massa del ventricolo sinistro, sono state condotte differenti procedure inserendo questi parametri in successione nell'equazione che definisce le variazioni della massa del ventricolo sinistro tra i due gruppi considerati. E' stato considerato significativo il valore della  $p$  della AP  $< 0.05$ .

## RISULTATI

### Determinazioni della massa del ventricolo sinistro

#### (Figura II):

Il valore della massa assoluta ed indicizzata all'inizio dello studio non differiva tra i due gruppi di studi: soggetti con familiarità e soggetti di controllo. Nei soggetti con familiarità la massa del ventricolo sinistro è risultata significativamente e maggiormente maggiore del gruppo di controllo. Tra i due gruppi c'è stata una differenza altamente significativa sia che la massa fosse espressa come valore assoluto (**P: 0.0246**) sia che fosse indicizzata (**P: 0.0325**). Risultati simili sono stati ottenuti con la massa espressa in  $\text{gr}/\text{m}^2$  o in  $\text{gr}^{2.7}$  per escludere l'effetto del peso corporeo. Le differenze nella massa del ventricolo sinistro sono dovute principalmente alla variazione del diametro telediastolico (**P < 0.03**) e dello spessore del setto interventricolare (**P < 0.02**).

### Determinazioni della pressione arteriosa

La figura III mostra che, mentre i valori della pressione diastolica e della pressione media sia dell'arteria brachiale che carotide si sono mostrati differenti significativamente nei due gruppi di studio (**P < 0.0001**), è stata rilevata solo una lieve variazione nei due gruppi della pressione sistolica e differenziale brachiale: la pressione differenziale dell'arteria brachiale è risultata inferiore del 13.76 % nel gruppo con familiarità e del 6.22 % nel gruppo di controllo; la pressione sistolica brachiale è inferiore del 13.17 % nel gruppo con familiarità rispetto al



10.66 % del gruppo di controllo. La frequenza cardiaca non e' risultata differente nei due gruppi. L'amplificazione della pressione sistolica carotide-brachiale e' risultata maggiore nel gruppo con familiarita' rispetto al gruppo di controllo. Infine, gittata cardiaca e resistenze periferiche non sono risultati differenti nei due gruppi.

**Influenza dei fattori meccanici nelle differenti determinazioni  
della massa del ventricolo sinistro**

La figura IV mostra l'effetto dei diversi fattori meccanici dell'arteria brachiale e della carotide sulla determinazione della massa del ventricolo sinistro osservata nei due gruppi. Una correlazione significativa era presente dopo le seguenti correzioni: pressione sistolica carotidea ( $P = 0.0747$ ), augmentation index carotide (C-AI;  $P = 0.1420$ ), augmentation index carotide e frequenza cardiaca ( $P = 0.3596$ ), amplificazione della pressione sistolica ( $P = 0.0937$ ) ed amplificazione della pressione differenziale ( $P = 0.0990$ ). Così solo le misurazioni emodinamiche centrali e non periferiche (arteria brachiale) influivano sul valore della massa del ventricolo sinistro.

## DISCUSSIONE

I nostri risultati concordano pienamente con le meta-analisi presenti in letteratura [23]. Negli studi precedenti, così come nel presente, la pressione media e la pressione diastolica dell'arteria brachiale tra i due gruppi considerati non sono state significativamente diverse. Nel nostro studio la pressione sistolica e differenziale al braccio sono risultate piuttosto minori nel gruppo di controllo. Il risultato più importante è che la correlazione della massa del ventricolo sinistro con la pressione arteriosa centrale, sia sistolica che differenziale. Pertanto la pressione sistolica centrale agisce maggiormente sulla struttura e sulla funzione del miocardio, e poiché le variazioni della pressione arteriosa interessano principalmente la pressione sistolica e differenziale e non la pressione diastolica e media, è doveroso approfondire questi aspetti.

Solitamente il lavoro cardiaco comprende una componente di resistenza, una di capacitanza ed in minima parte una di inerzia [5]. Nel presente studio, i valori della pressione arteriosa media, così come delle resistenze periferiche in entrambi i gruppi, sono state pressoché simili, pertanto, la componente di resistenza è stata invocata minimamente nei meccanismi di sviluppo della massa del ventricolo sinistro. Sembra che le componenti di capacitanza e di inerzia abbiano un ruolo più importante nel determinismo della pressione arteriosa media, e influenzano differenzialmente la pressione sistolica, quella differenziale e, principalmente, l'augmentation index carotideo (C-AI). Questi risultati indicano chiaramente che, non solo le variazioni della struttura miocardica con la terapia farmacologica sono influenzate in minima parte dalla pressione arteriosa media

sistemica, ma che vanno valutate principalmente in base alle misurazioni della pressione arteriosa centrale. Perciò, quando si ha il ritorno dell'onda riflessa carotidea in diastole (si riduce l'augmentation index carotideo C-AI, come in corso di terapia con ACE inibitore) e non in sistole (in cui si ha incremento dell'augmentation index carotideo, come in condizioni di partenza) viene meno la fusione tra l'eiezione del ventricolo sinistro e l'onda riflessa di ritorno, conseguentemente: l'ipertrofia ventricolare sinistra ne viene maggiormente influenzata.

Sembra che la pressione arteriosa sistolica e differenziale carotidea, rispetto all'augmentation index, abbiano minore influenza nelle variazioni della massa ventricolare sinistra. Riguardo alla pressione sistolica centrale, il suo effetto è dimostrato, ma al limite della significatività ( $P=0.0747$ ). Ciononostante, è importante considerare l'influenza della pressione sistolica centrale sulla massa miocardica, dal momento che costituisce il principale fattore meccanico che modula lo stress telesistolico del ventricolo sinistro. In questo studio non è stato evidenziato nessun effetto sostanziale sulla massa ventricolare sinistra da parte della pressione differenziale carotidea ( $P=0.0288$ ). È degno di nota il fatto che la pressione differenziale centrale sia generalmente associata a ridotta perfusione coronaria e, quindi, ad aumentato rischio di infarto del miocardio [24-27], mentre di per sé non è coinvolta nella regressione dell'ipertrofia miocardica.

È noto che le misurazioni della pressione arteriosa centrale, e, in particolare, i gradi di amplificazione della pressione differenziale, nella popolazione ipertesa, sono fattori fortemente predittivi di rischio cardiovascolare più della misurazione della pressione arteriosa brachiale [28]. Infine va rilevato che il ruolo svolto dai fattori meccanici nell'ipertrofia miocardica, non esclude che il sistema renina-angiotensina e quello neuroumorale simpatico possano avere

un effetto additivo, pressione-indipendente, sul miocardio, come evidenziato in passato in esperimenti su animali di laboratorio [1-3].

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che, in soggetti normotesi figli di entrambi i genitori ipertesi, a parità di valori della pressione arteriosa media, vi è una correlazione fra parametri strutturali cardiaci come la massa del ventricolo sinistro e parametri funzionali delle grandi arterie. Questo importante dato è relato al rilievo che la funzione delle grosse arterie coinvolge principalmente la riflessione delle onde centrali ed il mantenimento dell'amplificazione della pressione sistolica e differenziale nell'albero vascolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J, DAVIES R, and DAGENAIS G, Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in highrisk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl JMed*, 2000. 342: p. 145-153.
2. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, FAIRE U, FYHRQUIST F, IBSEN H, KRISTIANSOON K, LEDERBALLE-PEDERSEN O, LINDHOLM LH, NIEMINEN MS, OMMVIK P, and OPARIL S, Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention End point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002. 359: p. 995-1003.
3. LIEVRE M, GUERET P, GAYET C, ROUDAUT R, HAUGH MC, DELAIR S, BOISSEL JP, and on behalf of the HYCAR Study group, Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *Hypertension*, 1995. 25: p. 92-97.
4. BLACK HR, The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *Hypertension*, 1999. 34:p.386-387.
5. NICHOLS WW and O'ROURKE M, McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles, in *Fourth Edition*. 1998, ARNOLD E: London, Sydney, Auckland. p. 54-113, 201-222, 284-292, 347-401.

6. O'ROURKE MF and NICHOLS WW, Effect of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl JMed*, 2000. 343: p. 64-66.
7. SAGIE A, LARSON MG, and LEVY D, The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *NEngl JMed*, 1993. 329: p. 1912-1917.
8. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL Jr, JONES DW, MATERSON BJ, OPARIL S, WRIGHT JT Jr, and ROCELLA EJ, The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA*, 2003.289: p. 2560-2571.
9. GUIDELINES SUBCOMMITTEE, 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999.17:p.151-183.
10. PROGRESS Collaborative group, Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001. 358: p. 1033-1041.
11. ASMAR R, LONDON G, O'ROURKE MF, MALLION JM, ROMERO JC, RAHN KH, TRIMARCO B, FRITZGERALD D, HEDNER T, DUPREZ D, DE LEEUW PW, SEVER P, BATTEGAY E, HITZENBERGER G, DE LUCA N, POLONIA P, BENETOS A, CHASTANG C, OLLIVIER JP, SAFAR M, and on behalf of the REASON Project investigators, Amelioration of arterial properties with a

- perindopril/indapamide very-low-dose combination. *J Hypertens*, 2001. 19 (suppl 4): p. S 15-S20.
12. ASMAR RG, LONDON GM, O'ROURKE ME, SAFAR ME, and for the Reason project coordinators and investigators, Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension*, 2001. 38:p.922-926.
  13. ASMAR R, TOPOUCHIAN J, PANNIER B, BENETOS A, and SAFAR M, Pulse wave velocity as end-point in large-scale intervention trials. The Complior study. *J Hypertens*, 2001. 19: p. 813-818.
  14. DE SIMONE G, DANIELS SR, DEVEREUX RB, MEYER RA, ROMAN MJ, DE DIVITIS O, and ALDERMAN MH, Left ventricular size and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and of the impact of overweight. *JAm Coll Cardiol*, 1992. 20: p. 1056-1062.
  15. LONDON GM, PANNIER B, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, SAFAR ME, and CUCHE JL, Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*, 1994. 90: p. 2786-2796.
  16. LONDON GM, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, PANNIER B, SAFAR ME, DAY M, and METIVIER F, Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996. 50: p. 600-608.
  17. LONDON GM, MARCHAIS SJ, GUERIN AP, METIVIER F, SAFAR ME, FABIANI F, and FROMENT L, Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation*, 1990. 82: p. 105-113.

18. TRIMARCO B, RICCIARDELLI B, DE LUCA N, DE SIMONE G, CUOCOLO A, GALVA M, PICOTTI GB, and CONDORELLI M, Participation of endogenous catecholamines in the regulation of left ventricular mass in progeny of hypertensive patients. *Circulation*, 1985. 72: p. 38-46.
19. TRIMARCO B, DE LUCA N, ROSIELLO G, RICCIARDELLI B, MARCHIGIANO R, CONDORELLI M, RAPONI M, and CONDORELLI M, Effects of long term antihypertensive treatment with tertatolol on diastolic function in hypertensive treatment with and without left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*, 1989. 2: p. 278-283.
20. TOPOUCHIAN J, ASMAR R, SAYEGH F, RUDNICKI A, BENETOS A, BACRI AM, and SAFAR ME, Changes in arterial structure and function under trandolaprilverapamil combination in hypertension. *Stroke*, 1999. 30: p.1056-1064.
21. WILKINSON IB, FUCHS SA, JANSEN IM, SPRATT JC, MURRAY GD, COCKCROFT JR. and WEBB DJ, Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*, 1998. 16: p. 20792084.
22. WILKINSON IB, MaCCALLUM H, FLINT L, COCKCROFT JR, NEWBY DE, and WEBB DJ, Influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*, 2000. 525: p. 263-270.
23. JENNINGS G and WONG J, Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis.



- J Hypertens*, 1998. 16: p. S29-S34.
24. PHILIPPE F, CHEMALY E, BLACHER J, MOURAD JJ, DIBIE A, LARRAZET F, LABORDE F, and SAFAR ME, Aortic pulse pressure and extent of coronary artery disease in percutaneous transluminal coronary angioplasty candidates. *Am J Hypertens*, 2002. 15: p. 672-677.
  25. HIRAI T, SASAYAMA S, KAWASAKI T, and YAGI S, Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. *Circulation*, 1989. 80: p. 78-86.
  26. NISHIJIMA T, NAKAYAMA Y, TSUMURA K, YAMASHITA N, YOSHIMARU K, UEDA H, HAYASHI T, and YOSHIKAWA J, Pulsatility of ascending aortic blood pressure waveform is associated with an increased risk of coronary heart disease. *Am J Hypertens*, 2001. 14: p. 469-473.
  27. NAKAYAMA Y, TSUMURA K, YAMASHITA N, YOSHIMARU K, and HAYASHI T, Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation*, 2000. 101: p. 470-472.
  28. SAFAR ME, BLACHER J, PANNIER B, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, GUYONVARC'H PM, and LONDON GM, Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2002. 39: p. 735-738.