

## È PIÙ DIFFICILE CURARE L'IPERTESO CON OBESITÀ?

*F. Angeli\**, *P. Verdecchia\*\**, *G. Reboldi\*\*\**, *C. Poltronieri\**,  
*C. D'Ambrosio\*\**, *M. Garofoli\*\**, *C. Bartolini\*\**, *V. De Filippo\*\**

**\* Struttura Complessa di Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare,  
Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.**

**\*\* Struttura Complessa di Medicina, Ospedale di Assisi.**

**\*\*\* Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia.**

L'obesità è certamente un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari. Comunemente, l'obesità si associa a dislipidemia aterogena, incremento dei valori pressori, resistenza insulinica e ad uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico<sup>1</sup>. L'associazione tra obesità e morbilità/mortalità cardiovascolare è ancora più pronunciata se coesistono condizioni cliniche come la sindrome metabolica, l'ipertensione ed il diabete<sup>1</sup>. In questo contesto, è di particolare interesse epidemiologico l'associazione tra obesità ed ipertensione arteriosa (fig. 1).

L'obesità e l'ipertensione arteriosa, infatti, si riscontrano frequentemente nella popolazione generale e, pertanto, non sorprende che queste due condizioni spesso coesistano nel singolo individuo<sup>2</sup>.

La prevalenza dell'obesità sta crescendo in modo significativo sia nei paesi industrializzati che nelle regioni in via di sviluppo: gli ultimi dati epidemiologici indicano che circa il 9.8% (intervallo di confidenza [IC] 95%: 9.6-10.0) della popolazione adulta a livello mondiale è francamente obesa (7.7% per il sesso maschile e 11.9% per quello femminile)<sup>3</sup>.

Come l'obesità, anche la prevalenza di ipertensione arteriosa sta crescendo a livello mondiale, interessando circa il 25% della popolazione adulta<sup>4</sup>. Vista la stretta correlazione diretta tra età e valori di pressione ed il continuo aumento della durata della vita media della popolazione adulta, tale stima è destinata a crescere, raggiungendo nei prossimi 10 anni il valore di circa il 29%<sup>4,5</sup>.

Un'analisi epidemiologica accurata rivela che l'associazione tra obesità ed ipertensione arteriosa non è casuale (fig. 1). Infatti, la loro associazione risulta più frequente di quanto ci si potrebbe aspettare per semplice combinazione probabilistica. Tra gli obesi, l'ipertensione arteriosa è presente con una frequenza del 30-50% e risulta significativamente maggiore di quella riscontrabile nella popolazione generale (15-20%). Analogamente, l'obesità è presente nei soggetti ipertesi di età compresa fra i 40 ed i 60 anni nel 15-20%, mentre

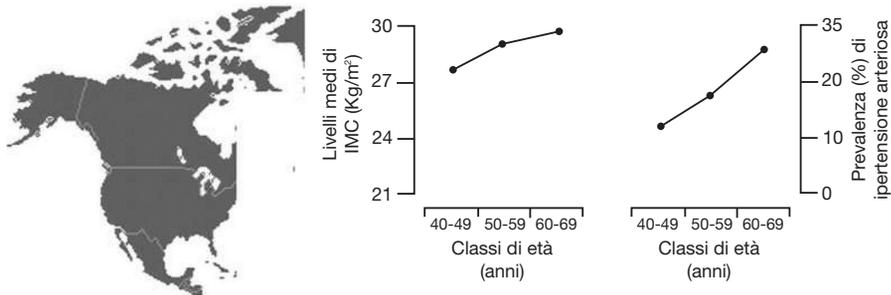


Fig. 1. Associazione tra età, ipertensione arteriosa ed indice di massa corporea nella popolazione adulta degli USA. Dati dal World Health Organization Global Infobase (<https://apps.who.int/>).

Legenda: IMC = indice di massa corporea.

soggetti normotesi di pari età risultano obesi solo nel 5% dei casi <sup>3</sup>.

Studi longitudinali suggeriscono che i valori pressori aumentano con l'incremento del peso corporeo e diminuiscono con la sua diminuzione, mentre studi trasversali dimostrano che la prevalenza dell'ipertensione aumenta con l'aumentare dell'entità dell'obesità <sup>1</sup> (fig. 1).

Seppur in soggetti ipertesi ed obesi, il controllo dei valori pressori è la chiave fondamentale per ridurre il rischio di malattia cardiovascolare. Nell'instaurare una terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa occorre tener presente non solo le caratteristiche metaboliche di questo complesso quadro clinico, ma soprattutto la reale difficoltà che si incontra nella pratica clinica nel raggiungere un'adeguata riduzione dei valori pressori <sup>3</sup>.

### Meccanismi fisiopatologici

L'obesità influisce sui valori di pressione arteriosa mediante molteplici meccanismi <sup>6-9</sup> (fig. 2). Un ruolo chiave sembra essere rivestito dal rilascio di leptina (proteina composta da 167 aminoacidi) da parte degli adipociti. La leptina è implicata in molti dei processi fisiologici che governano la regolazione del peso corporeo tramite i controlli ipotalamici della sensazione di sazietà, della temperatura corporea e della spesa energetica dell'organismo <sup>9</sup>.

Inoltre, la leptina aumenta l'attività del Sistema Nervoso Simpatico (SNS) e del Sistema Renina-Angiotensina (SRA). In particolare, l'attività del SRA ed i livelli di angiotensina II risultano significativamente aumentati in pazienti obesi, attraverso il rilascio, da parte del tessuto adiposo, di numerosi fattori che favoriscono la produzione di angiotensinogeno e aldosterone <sup>9</sup>.

L'attivazione simultanea del SNS e del SRA determina la riduzione della fisiologica risposta da parte dell'organismo ai peptidi natriuretici, con conseguente riduzione della natriuresi ed incremento della ritenzione di sodio <sup>6-9</sup>. Accanto a queste alterazioni dei meccanismi emodinamici, si deve tener presente che nell'obesità l'elevato uptake di acidi grassi a livello cellulare favorisce la produzione di alcuni composti molto reattivi che inducono a livello renale fenomeni di cito-tossicità diretta e di apoptosi cellulare, con conseguente

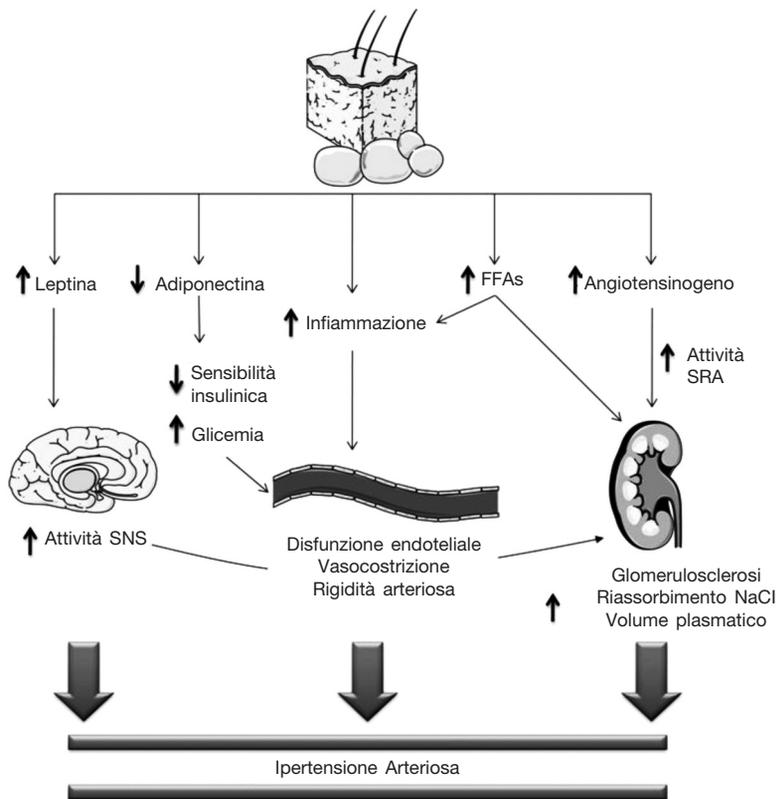


Fig. 2. Meccanismi coinvolti nell'incremento dei valori pressori nel paziente obeso.

Legenda: SRA = sistema renina-angiotensina; FFAs = free-fatty acids; SNS = sistema nervoso simpatico; NaCl = cloruro di sodio.

infiammazione e fibrosi sia a livello tubulare che interstiziale<sup>8</sup>. Queste alterazioni strutturali (glomerulosclerosi) causano un progressivo declino della funzione renale e favoriscono lo sviluppo di ipertensione arteriosa<sup>8</sup>.

A livello cardiaco, l'obesità determina un incremento dell'output mirato a mantenere un'adeguata perfusione in presenza di un'aumentata superficie corporea. Questo iperdinamismo cardiaco, insieme all'aumento del volume plasmatico osservato in pazienti obesi, determina un progressivo deterioramento della funzione sistolica mediato sia da alterazioni morfologiche che funzionali del ventricolo sinistro<sup>8</sup>.

Modelli sperimentali hanno dimostrato che le alterazioni morfologiche a livello cardiaco in soggetti obesi sono mediate da alcuni meccanismi che favoriscono la steatosi cardiaca, la lipo-apoptosi e l'insulino-resistenza<sup>10-12</sup>. In particolare, Di Bello e coll.<sup>12</sup> hanno dimostrato che in pazienti obesi si osserva non solo un incremento del volume dei miociti ma anche un aumento della fibrosi interstiziale e della steatosi cardiaca (fig. 3). Queste alterazioni strutturali inducono un processo di rimodellamento mirato a ridurre lo stress di parete attraverso un aumento dello spessore della medesima. L'esito è lo sviluppo di Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS), che poi procede con la dilatazione

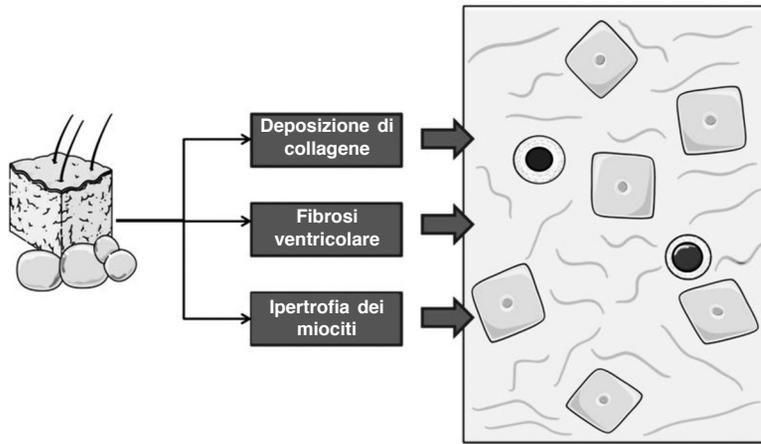


Fig. 3. Sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra nel paziente iperteso ed obeso mediato da un incremento non solo del volume dei miociti ma, soprattutto, dal deposito di collagene e dallo sviluppo di fibrosi cardiaca.

della cavità ventricolare ed il successivo manifestarsi di segni e sintomi dello scompenso cardiaco<sup>13,14</sup>.

Questi aspetti fisiopatologici trovano, poi, riscontro a livello epidemiologico. In presenza di obesità, infatti, non si assiste solamente ad un aumentato rischio di sviluppare IVS ma anche ad una maggiore difficoltà ad ottenere la sua regressione. Numerose sono le analisi dei dati prospettici a supporto. Ad esempio, nello Strong Heart Study<sup>15</sup>, durante trattamento anti-ipertensivo i soggetti con mancata riduzione della massa ventricolare sinistra mostravano livelli di indice di massa corporea (IMC) più elevati rispetto ai soggetti in cui si riusciva ad ottenerne la riduzione. Nel modello multivariato (aggiustato per numerosi fattori confondenti come il sesso, l'età, la massa ventricolare sinistra basale, la pressione arteriosa raggiunta e gli indici di funzionalità renale), la mancata riduzione della massa ventricolare sinistra veniva predetta in modo significativo da alti valori di IMC basali<sup>15</sup>.

### Riduzione dei valori pressori

I dati epidemiologici sul trattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti obesi sono concordi nell'indicare che l'obesità si associa ad un più difficoltoso controllo dei valori pressori durante il trattamento anti-ipertensivo<sup>3</sup>.

Un'analisi dello studio Framingham<sup>16</sup> condotta su 1.959 pazienti ipertesi ha dimostrato che l'obesità è uno dei fattori principali per il mancato raggiungimento di un adeguato controllo pressorio (pressione arteriosa <140/90 mmHg) durante il trattamento anti-ipertensivo: i pazienti con  $IMC \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> mostravano, infatti, rispetto a soggetti normopeso, un aumento del 49% del rischio di non raggiungere il target pressorio (Odds Ratio [OR]: 1.49, 95% IC: 1.08-2.06). Risultati sovrapponibili sono stati anche ottenuti in un'analisi dello studio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)<sup>17</sup>.

Anche tra i 7.357 pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare arruola-

ti nello studio prospettico Vascular Protection and Guideline Orientated Approach to Lipid Lowering Registries, un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> si è associato ad una significativa riduzione della probabilità di raggiungere valori pressori inferiori a 140/90 mmHg in soggetti non diabetici o inferiori a 130/80 mmHg in quelli diabetici <sup>18</sup>.

Risultati simili sono stati ottenuti anche dall'analisi dei dati provenienti dalla trialistica moderna. Ad esempio, nello studio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) <sup>19</sup>, i pazienti con IMC di almeno 30 kg/m<sup>2</sup> mostravano una più bassa probabilità di ottenere un adeguato controllo dei valori di pressione arteriosa nonostante fossero trattati con un numero maggiore di farmaci anti-ipertensivi rispetto ai soggetti con normale IMC.

In questi ultimi anni si sono poi aggiunte evidenze epidemiologiche che indicano l'obesità come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipertensione arteriosa resistente (definita dal mancato raggiungimento del target pressorio nonostante l'utilizzo di almeno tre farmaci anti-ipertensivi che includono un diuretico) <sup>3</sup>.

Una recente survey, ad esempio, condotta su 5.065 pazienti ipertesi con obesità viscerale <sup>20</sup> ha dimostrato che l'ipertensione arteriosa resistente è risultata più frequente in soggetti obesi con IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>. L'effetto dell'obesità sullo sviluppo di ipertensione resistente è risultato poi indipendente da altri fattori come la presenza di diabete, il fumo di sigaretta e la storia di malattia cardiovascolare <sup>20</sup>.

### Quale 'target' pressorio?

Nonostante l'elevata prevalenza nella popolazione generale di ipertensione arteriosa ed obesità <sup>2</sup>, il numero di studi clinici che hanno valutato l'effetto del trattamento anti-ipertensivo in pazienti ipertesi ed obesi è molto esiguo. In questo contesto, gli studi clinici più rilevanti non sono stati disegnati esplicitamente per includere pazienti ipertesi con obesità <sup>21</sup>.

Ad esempio, nello studio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure (BP), l'obesità e l'ipertensione rappresentavano solamente due potenziali criteri di inclusione <sup>22</sup>. Di conseguenza, i dati sull'efficacia del trattamento anti-ipertensivo in soggetti ipertesi ed obesi sono estrapolati da studi clinici in cui la maggior parte dei soggetti inclusi o erano obesi o presentavano alti valori di IMC.

Nonostante questi limiti, c'è ormai consenso unanime che la riduzione dei valori pressori in pazienti ipertesi ed obesi è di cruciale importanza per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari <sup>3</sup>.

Il problema è che, in modo analogo ai pazienti ipertesi con diabete mellito, non ci sono chiare indicazioni su quale possa essere l'adeguato target pressorio da raggiungere <sup>3</sup>.

La stretta relazione tra ipertensione ed obesità può suggerire che un approccio anti-ipertensivo aggressivo in soggetti ipertesi ed obesi possa associarsi ad una significativa riduzione di eventi cardiovascolari rispetto a soggetti ipertesi non obesi.

A tal proposito, una recente sotto-analisi dello studio ACCORD BP <sup>23</sup> ha cercato di verificare se un trattamento anti-ipertensivo aggressivo rispetto ad

uno usuale possa associarsi a diverse implicazioni prognostiche tra differenti livelli di obesità centrale. La coorte ha incluso un totale di 4.687 soggetti (47.7% donne) con diabete mellito ed ipertensione arteriosa. I pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento anti-ipertensivo aggressivo mirato a raggiungere valori di pressione arteriosa sistolica <120 mmHg o ad un trattamento standard mirato a raggiungere valori di pressione sistolica <140 mmHg. I quartili del rapporto circonferenza vita/altezza sono stati utilizzati come misura di obesità centrale<sup>23</sup>. L'endpoint primario era un composito di infarto del miocardio, stroke e morte per cause cardiovascolari. Gli endpoint secondari erano l'incidenza di infarto del miocardio, stroke e morte cardiovascolare. Sebbene l'obesità centrale sia stata confermata come fattore di rischio cardiovascolare indipendente, durante un follow-up medio di 4.7 anni non si sono osservate differenze significative tra le due strategie in termini di riduzione dell'endpoint primario in ciascuno dei sottogruppi definiti dal rapporto circonferenza vita/altezza. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche per l'infarto del miocardio e la morte<sup>23</sup>.

Da sottolineare, però, è l'evidenza che una strategia aggressiva ha permesso una riduzione significativa dell'incidenza di stroke nei soggetti inclusi nel terzo e quarto quartile del rapporto circonferenza vita/altezza. Sebbene le implicazioni di questa analisi non possano essere ignorate, si deve sottolineare che probabilmente il disegno di questa sotto-analisi non è verosimilmente appropriato per verificare correttamente le ipotesi che l'hanno generata<sup>23</sup>. Infatti, oltre ad essere un'analisi post-hoc, si è osservata nel gruppo di controllo un'inattesa e molto bassa incidenza di eventi cardiovascolari (circa il 50% più bassa di quanto fosse atteso dall'analisi di altri trial simili per criteri di inclusione). Altro aspetto cruciale è la durata del follow-up. Mentre un follow-up inferiore ai 5 anni è verosimilmente sufficiente a testare eventuali differenze in termini di eventi cerebrovascolari (endpoint molto sensibile alla riduzione della pressione arteriosa anche a medio termine) tra diverse strategie anti-ipertensive, per gli eventi coronarici probabilmente è necessario un periodo di osservazione più lungo. La gran parte dei pazienti inclusi, infatti, ricevevano altri trattamenti (come anti-aggreganti e statine), mirati a ridurre il rischio cardiovascolare globale, che possono aver mitigato l'impatto prognostico di una strategia anti-ipertensiva aggressiva.

## Conclusioni

Secondo quanto riportato dal Global Health Risks Report (2009) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'ipertensione arteriosa è la principale causa di mortalità cardiovascolare (7.500.000 morti ogni anno; 12.8% della mortalità totale)<sup>24</sup>. Fra le diverse condizioni che facilitano l'insorgenza di ipertensione arteriosa e determinano una maggiore difficoltà nel controllo dei valori pressori durante trattamento anti-ipertensivo, figura in primo piano l'obesità<sup>3,6</sup>. Tale dato è supportato dai risultati di numerosi studi clinici di intervento, in cui si è osservato che, per ridurre in modo adeguato i valori pressori in pazienti ipertesi con elevati livelli di IMC, è richiesto l'utilizzo di più farmaci in combinazione<sup>6,17</sup>. Per ottenere, comunque, un'appropriata riduzione dei valori pressori in pazienti con concomitante ipertensione arteriosa ed obesità, rimane mandatorio associare la terapia anti-ipertensiva a misure dietetiche

e stili di vita mirati a ridurre il peso corporeo <sup>25</sup>. Non vi sono dubbi che nei soggetti ipertesi obesi la riduzione del peso corporeo si associ ad una chiara riduzione della pressione arteriosa. Una meta-analisi ha infatti dimostrato che per una riduzione di peso corporeo di 5.1 kg, la pressione arteriosa diminuisce in media di 4.4/3.6 mmHg <sup>26</sup>.

Se da un lato esiste una relazione tra calo ponderale e calo pressorio, è purtroppo anche vero che i soggetti ipertesi tendono, nel lungo termine, a recuperare i chilogrammi di peso perduti e, contemporaneamente, a risalire anche in termini di valori pressori. Come ha chiaramente dimostrato lo studio Trials of Hypertension Prevention (TOHP) II <sup>27</sup>, il beneficio anti-ipertensivo sembra manifestarsi solo nei soggetti che riescono a mantenere, nel tempo, il calo ponderale iniziale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C, for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433-438
- 2) Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: Two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286:R803-813
- 3) Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the study of obesity and the European Society of hypertension: Obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:1047-55
- 4) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: A systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11-19
- 5) Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Modernization and hypertension: Is the link changing? *Hypertens Res* 2013; 36:676-678
- 6) Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2002; 25:2088-97
- 7) Fujita T. Aldosterone in salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome. *J Mol Med* 2008; 86:729-734
- 8) Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: Mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am* 2009; 93:733-751
- 9) Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS, Purnell JQ. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1577-86
- 10) Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, Hsu FF, Garcia R, Herrero P, Saffitz JE, Schaffer JE. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2001; 107:813-822
- 11) Cittadini A, Mantzoros CS, Hampton TG, Travers KE, Katz SE, Morgan JP, Flier JS, Douglas PS. Cardiovascular abnormalities in transgenic mice with reduced brown fat: An animal model of human obesity. *Circulation* 1999; 100:2177-83
- 12) Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Fierabracci P, Marsili A, Talini E, Giannetti M, Biadi O, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. Obesity cardiomyopathy: Is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:1063-71
- 13) Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Microcirculation and left-ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2012; 30:477-481

- 14) *Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Broccatelli A, Gattobigio R, Cavallini C.* Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: Marker for future events or mediator of events? *Current opinion in cardiology* 2007; 22:329-334
- 15) *De Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girfoglio D, Lee ET, Howard BV, Roman MJ.* Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: The strong heart study. *Journal of the American Heart Association* 2013; 2:e000144
- 16) *Molenaar EA, Hwang SJ, Vasani RS, Grobbee DE, Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Fox CS.* Burden and rates of treatment and control of cardiovascular disease risk factors in obesity: The Framingham heart study. *Diabetes Care* 2008; 31:1367-72
- 17) *Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D.* Differential control of systolic and diastolic blood pressure: Factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36:594-599
- 18) *Bhan V, Yan RT, Leiter LA, Fitchett DH, Langer A, Lonn E, Tan M, Silagy S, Goodman SG, Yan AT.* Relation between obesity and the attainment of optimal blood pressure and lipid targets in high vascular risk outpatients. *Am J Cardiol* 2010; 106:1270-76
- 19) *Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT, Jr., Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM.* Success and predictors of blood pressure control in diverse north american settings: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:393-404
- 20) *Holecki M, Dulawa J, Chudek J.* Resistant hypertension in visceral obesity. *European journal of internal medicine* 2012; 23:643-648
- 21) *Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P.* Hypertension and the j-curve phenomenon: Implications for tight blood pressure control. *Hypertens Res* 2013; 36:109-111
- 22) *Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-85
- 23) *Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G.* Intensive blood pressure control in obese diabetic patients: Clinical relevance of stroke prevention in the accord trial. *Expert review of cardiovascular therapy* 2012; 10:1467-70
- 24) *World Health Organization SG.* Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Available at [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf). 2009
- 25) *Verdecchia P, Trimarco B.* [obesity and hypertension]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008; 9:54S-59S
- 26) *Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM.* Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878-884
- 27) *Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J.* Long-term weight loss and changes in blood pressure: Results of the trials of hypertension prevention, phase ii. *Ann Intern Med* 2001; 134:1-11