

Giuseppe dr. Visonà

Via Sarpi 1, 36040 Brendola

Email : giuseppevisona @ gmail.com

Sito Internet: giuseppevisona.altervista.org

Telef. 0444-401317 - Cell 3495797621



AMBULATORIO EDUCAZIONALE



L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Brendola 2011

La regolazione omeostatica del sistema vascolare serve a mantenere un flusso sanguigno adeguato al cervello e al cuore. Ci deve essere anche una appropriata distribuzione del flusso ai restanti tessuti secondo la loro richiesta metabolica di ossigeno e nutrienti. La pressione arteriosa dipende da diversi parametri. Quando parliamo di pressione, generalmente parliamo di **pressione arteriosa** centrale. Centrale vuol dire la pressione del sangue che fluisce all'interno delle grosse arterie centrali, in particolare l'aorta. Tale pressione è quella alla quale il sangue comincia a viaggiare. La spinta fondamentale che viene data al sangue nel suo percorso, è data dalla pressione arteriosa media. In particolare la pressione arteriosa è fondamentale affinché vengano irrorati tutti gli organi. Il mantenimento di una adeguata pressione è fondamentale per l'irrorazione del cervello che non può essere interrotta. Il blocco del flusso sanguigno a livello del cervello, anche per poco tempo, provoca danni irreversibili. Una pressione arteriosa adeguata deve quindi essere mantenuta per irrorare i vari organi. Una pressione arteriosa eccessiva o alta, causa problemi. Essa può causare un potenziale danneggiamento di vasi sanguigni, in particolare di capillari. Una pressione eccessiva all'interno dei capillari può provocare la loro rottura. Se questo è un danno trascurabile a certi livelli dell'organismo, non lo è per il cervello dato che causerebbe un ictus. La rottura di un capillare del cervello quindi può causare grossi danni all'organo. La pressione arteriosa media deve quindi essere mantenuta entro certi limiti adeguati. A causa dell'importanza del mantenimento di un adeguato flusso ematico cerebrale e cardiaco, il sistema nervoso centrale coordina il controllo riflesso della pressione arteriosa. I centri di integrazione del controllo nervoso si trovano nel midollo allungato.

La pressione arteriosa media dipende da vari fattori.

Uno di questi è il *volume ematico* ovvero la quantità di sangue. Più sangue è in circolo, maggiore è la pressione arteriosa. Un altro fattore è la *gittata cardiaca* oltre *alla resistenza al sistema del flusso sanguigno* che dipende principalmente dalle arteriole. Un ulteriore fattore è la *distribuzione relativa del sangue* tra vasi arteriosi e venosi. Le vene sono vasi sanguigni a bassa pressione. Questa bassa pressione fa sì che spesso, quando il sangue refluo arriva a vene di calibro medio, in particolare vene di arti e tronco, questo sangue abbassa la pressione per effetto della forza di gravità che lo fa accumulare nelle vene. Una situazione del genere è normalmente impedita dal fatto che il flusso del sangue dal tronco al cuore è aiutato dal movimento muscolare. La pressione del sangue è bassa ed appena sufficiente (o insufficiente) per portare il sangue al cuore. Il movimento del sangue al cuore è aiutato quindi dalla contrazione dei muscoli che spingono il sangue verso l'alto. Il sangue non ritorna indietro nelle vene dato che queste ultime sono dotate di valvole simili a quelle che abbiamo visto ad esempio a livello del passaggio tra ventricoli ed arterie, le valvole semilunari. Ovviamente queste non sono uguali alle valvole semilunari ma hanno anche loro due lembi che si chiudono impedendo il flusso retrogrado del sangue. In questo modo la spinta data dal movimento dei muscoli e dal blocco del reflusso del sangue spinge piano piano il sangue verso il cuore. Questo impedisce al sangue di ristagnare nelle vene, impedendo un adeguato riempimento ventricolare. Quando una persona sta ferma per lungo tempo in posizione eretta, il sangue non viene aiutato a tornare al cuore accumulandosi nel rene. Questo fa sì che ci sia un riempimento ventricolare insufficiente che causa una caduta di pressione. Questo abbassamento di pressione determina una bassa irrorazione del cervello che causa svenimento.

Gli unici vasi che possono attivamente far variare la pressione arteriosa sono le arteriole che contraendosi e rilasciandosi consentono una variazione nella resistenza del sistema circolatorio. Le modificazioni del flusso verso i singoli tessuti sono possibili perché le arteriole del nostro organismo sono disposte in parallelo; questo significa che tutte ricevono contemporaneamente sangue dall'aorta. Il flusso totale del sangue che passa in tutte le arteriole è sempre uguale alla

gittata cardiaca, tuttavia, il flusso che attraversa le singole arteriole dipende dalla loro resistenza: più è elevata la resistenza dell'arteriola, tanto minore sarà il flusso di sangue che l'attraversa. Le vene invece non hanno un meccanismo attivo della regolazione della pressione ma solo un meccanismo indiretto visto prima. Per quanto riguarda il volume ematico, esso è determinato dal bilancio tra perdita ed assunzione di liquidi regolata dal rene. Per quanto riguarda la gittata cardiaca, essa è invece determinata dalla frequenza cardiaca per il volume di eiezione.

Vediamo cosa succede quando la pressione arteriosa aumenta. Gli ingressi sensoriali che raggiungono il centro di controllo cardiovascolare provengono da vari recettori sensoriali periferici.

Meccanorecettori sensibili all'allungamento, i barocettori, sono localizzati nella parete dell'arteria carotidea e dell'aorta, dove monitorano la pressione del flusso diretto all'encefalo (carotidei) e al corpo (aortici). I barocettori carotidei e aortici sono recettori di tensione tonicamente attivi che scaricano continuamente, anche a valori pressori normali. La principale via riflessa per il controllo omeostatico della pressione è il riflesso barocettivo. Quando la pressione aumenta nella arterie determina uno stiramento della membrana dei barocettori, e la frequenza di scarica dei recettori aumenta; se la pressione diminuisce, la frequenza di scarica diminuisce. I potenziali di azione dai barocettori raggiungono il centro di controllo cardiovascolare tramite neuroni sensoriali. Il centro di controllo cardiovascolare integra le informazioni sensoriali ed innesca una risposta appropriata. La risposta del riflesso barocettivo è molto rapida: le modificazioni della gittata cardiaca e delle resistenze periferiche avvengono entro due battiti cardiaci dallo stimolo. L'informazione efferente dal centro di controllo cardiovascolare viene trasportata dai neuroni autonomi. L'aumento dell'attività simpatica aumenta il ritmo del nodo SA, abbrevia il tempo di conduzione del nodo AV e aumenta la forza di contrazione del miocardio. L'aumento dell'attività parasimpatica rallenta la frequenza cardiaca, ma non ha effetti significativi sulla contrazione ventricolare.

La resistenza periferica viene controllata dai neuroni simpatici: un aumento della scarica simpatica determina vasocostrizione. I barocettori aumentano le proprie frequenze di scarica quando la pressione aumenta, attivando il centro di controllo cardiovascolare. In risposta, il centro di controllo cardiovascolare aumenta l'attività parasimpatica e diminuisce quella simpatica per rallentare il ritmo cardiaco. Quando la frequenza cardiaca diminuisce, la gittata cardiaca diminuisce. La diminuzione dell'attività simpatica determina la vasodilatazione delle arteriole. La combinazione di gittata cardiaca ridotta e calo delle resistenze periferiche diminuisce la pressione arteriosa media.

I barocettori sono caratterizzati dall'avere dei canali ionici che sono sensibili allo stiramento. Essi hanno dei meccanismi di generazione di segnali elettrici che, una volta stirata la MP, quando sale la pressione delle due arterie centrali, trasmettono il segnale a dei neuroni sensoriali che arrivano a livello del sistema nervoso centrale ed in particolare nel centro di controllo del sistema cardiovascolare al di sopra del midollo spinale. Qui questi segnali, portati da neuroni afferenti sensoriali, vengono integrati e processati. L'organismo avvia quindi una risposta per ristabilire i valori normali di pressione tramite l'attività del sistema nervoso simpatico e parasimpatico. L'attivazione del sistema nervoso simpatico ha diversi effetti sull'attività cardiaca, in particolare tende ad aumentare la forza delle contrazioni del cuore e tende ad aumentare anche la frequenza cardiaca. Quando la pressione è alta, l'attività del sistema nervoso simpatico dovrà essere repressa in modo tale da indurre una gittata cardiaca minore di quella che avevamo in precedenza. Anche la frequenza dovrà essere diminuita. Questa attività è mediata dai recettori detti β_1 che vengono attivati dal rilascio di norepinefrina. Abbiamo visto, parlando del cuore, che l'attività del simpatico avviene attraverso recettori β adrenergici, ma, abbiamo anche recettori α che sono legati a vari effettori, e in particolare alla fosfolipasi C che stimola l'idrolisi di IP₃ o IP₂ stimolando l'aumento intracellulare del calcio che causa la contrazione del muscolo liscio arteriolare.

Il sistema nervoso simpatico generalmente induce la contrazione della muscolatura liscia delle arteriole e tende quindi a far aumentare la pressione. Se stringiamo le arteriole avremo un aumento di pressione ma, in questo caso, la diminuzione dell'attività del simpatico porta ad una minore vasocostrizione delle arteriole. Le arteriole si dilatano ed il sangue fluisce meglio attraverso loro, diminuendo la pressione arteriosa. In caso di aumento di pressione, la repressione del sistema simpatico porta al rallentamento della forza di contrazione del miocardio ventricolare ed al rallentamento della frequenza cardiaca oltre alla dilatazione delle pareti delle arteriole.

Il parasimpatico viene attivato in concomitanza con la repressione del sistema nervoso simpatico. Il sistema nervoso parasimpatico però funziona prevalentemente sulle cellule autoritmiche rallentando la frequenza cardiaca del nodo senoatriale e, quindi, diminuendo la pressione. Gli effetti del simpatico avvengono tramite il rilascio acetilcolina che si lega a recettori muscarinici. L'effetto principale del parasimpatico è quello della riduzione della frequenza cardiaca.

Il controllo del calibro delle arteriole è principalmente sotto il controllo del sistema nervoso simpatico. Generalmente la durata del potenziale di azione di una cellula cardiaca rimane fissa ma, quando aumenta la frequenza cardiaca, viene ridotto il periodo di diastole e, quindi, se la frequenza cardiaca aumenta oltre un certo limite, c'è il rischio che non ci sia più rifornimento adeguato di sangue per il cuore. E' chiaro che, quando la pressione arteriosa invece si abbassa eccessivamente, entreranno in gioco meccanismi speculari a quelli visti. Verranno portati segnali al sistema nervoso centrale che stimoleranno il sistema nervoso simpatico, mentre reprimeranno il parasimpatico.

In ultima analisi quindi la pressione arteriosa aumenterà grazie all'aumento della contrazione del miocardio ventricolare, all'aumento della frequenza cardiaca e alla vasocostrizione delle arteriole.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Si definisce "ipertensione arteriosa" livelli costanti e permanenti di pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg e/o livelli di pressione diastolica (PAD) ≥ 90 mmHg.

SINTESI DELLE PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA

Considerazioni generali

Esaminando le raccomandazioni principali, si riscontra un accordo riguardo ad alcuni aspetti generali in tema di diagnostica (definizione della soglia di ipertensione arteriosa, tecnica di misurazione ambulatoriale della PA), di terapia non farmacologica (ruolo della modificazione degli stili di vita), e su alcuni specifici aspetti di terapia farmacologica (target pressorio $<140/90$ mmHg, gestione delle terapie in caso di pregresso infarto miocardico, scompenso cardiaco, malattia renale cronica). E' invece rilevante il disaccordo su gran parte degli aspetti pratici di gestione del paziente con ipertensione arteriosa, in particolare su:

- il percorso operativo per la conferma diagnostica di ipertensione arteriosa
- le modalità di attribuzione e utilizzo del rischio cardiovascolare globale
- i target decisionali per l'inizio della terapia non farmacologica e farmacologica
- la classe di farmaci di prima scelta in assenza di *comorbidità*
- la combinazione di classi di farmaci in caso di non raggiungimento del target pressorio con un solo farmaco
- le modalità di follow up del paziente con ipertensione arteriosa
- le classi di farmaci di elezione in caso di pregressa malattia cerebrovascolare o di diabete mellito

Definizione di ipertensione arteriosa

Tutte le linee guida concordano nel definire "ipertensione arteriosa" livelli di pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg e/o livelli di pressione diastolica (PAD) ≥ 90 mmHg. Tuttavia, mentre due linee guida (CHEP, NICE) riconoscono un'unica categoria di ipertensione arteriosa, le altre stabiliscono dei gradi crescenti di gravità. Ulteriore disaccordo si osserva nella definizione di pressione arteriosa (PA) "normale". In particolare, mentre la linea guida NICE considera come tale qualsiasi valore di PAS <140 e di PAD <90 , le altre 4 linee guida distinguono diversi livelli di normalità, talvolta denominati con terminologie ambigue, come "PA normale-elevata" (ESH/ESC, CHEP) o "Preipertensione" (JNC VII e VA/DoD). Sostanzialmente tutti i gruppi produttori - più o meno esplicitamente - riconoscono che il confine tra valori normali e patologici di PA è arbitrario, in quanto gli studi epidemiologici hanno mostrato una correlazione lineare tra rischio di eventi cardiovascolari e valori pressori.

Procedure per la diagnosi di ipertensione arteriosa

Mentre la "valutazione ambulatoriale della PA", con misurazioni ripetute e tecnica uniforme, viene definita da tutte le linee guida come la procedura principale per fare diagnosi di ipertensione, vi è una notevole variabilità riguardo al ruolo da attribuire a metodiche, riguardo al percorso operativo da seguire per confermare il sospetto di ipertensione e - aspetto ancora più cruciale - su quale importanza dare alla valutazione del "rischio cardiovascolare globale" durante il processo diagnostico. Non tutte le linee guida infatti forniscono raccomandazioni su come valutare il rischio cardiovascolare e su quale procedura seguire per confermare la diagnosi di ipertensione. Intendo iniziare un percorso diagnostico che prevede tre fasi: misurazione clinica- monitoraggio domiciliare- holter pressorio.

Cause e fattori di rischio

Nella stragrande maggioranza dei casi (95% circa) non è possibile identificare alcuna causa di ipertensione: si parla pertanto di **ipertensione essenziale** (o primaria), che tende a svilupparsi gradualmente nell'arco di molti anni.

Al contrario, nell'ipertensione secondaria è possibile identificare una causa, come ad esempio una malattia renale, vascolare o endocrina. La forma secondaria spesso compare all'improvviso, con valori pressori molto elevati fin dall'inizio, a differenza di quanto si verifica nella forma primaria.

I **fattori di rischio** per ipertensione sono numerosi e alcuni di essi possono essere modificati.

- 1) - età > 55 (maschi) - > 65 (donne)
- 2) - fumo
- 3) - dislipidemia con col tot > 250 – HDL < 45 – LDL > 155
- 4) - familiarità per eventi cardiovascolari in età precoce
- 5) - obesità addominale (circonferenza > 102 cm nei maschi e > 88 cm nelle donne)
- 6) - valore della Proteina C Reattiva (>1 mg/dl)
- 7) - diabete mellito (?)
- 8) - iperomocisteinemia
- 9) - la sedentarietà
- 10)- un eccesso di sale nella dieta,
- 11)- lo stress

Sintomi

Accade spesso che l'ipertensione **non dia sintomi**, almeno in fase iniziale, per cui il rilievo di un aumento pressorio è occasionale, durante una visita medica di controllo.

Tuttavia, in alcune situazioni, in cui i valori pressori sono molto elevati, possono comparire sintomi come:

- intenso mal di testa
- ronzio alle orecchie
- vertigini
- sudori freddi
- epistassi

Fino ad arrivare, se i sintomi vengono ignorati, a manifestazioni gravi che possono causare danni permanenti ad alcuni organi, soprattutto cuore, reni e cervello.

ASPETTI GENERALI DELLA MISURAZIONE DELLA PA

Una misurazione accurata della pressione arteriosa (PA) è un prerequisito essenziale per una gestione appropriata dell'ipertensione, indipendentemente dalla tecnica impiegata. Tuttavia, diversi problemi possono influire sulle varie tecniche di misurazione. Sebbene l'approccio convenzionale di Riva-Rocci-Korotkoff rappresenti ancora la pietra miliare della gestione diagnostica e terapeutica dell'ipertensione arteriosa, nel corso degli anni sono sorte diverse perplessità circa la sua capacità di riflettere in modo accurato e affidabile il carico pressorio esercitato sul sistema cardiovascolare dei singoli pazienti.

Motivi di inadeguatezza della misurazione tradizionale della PA

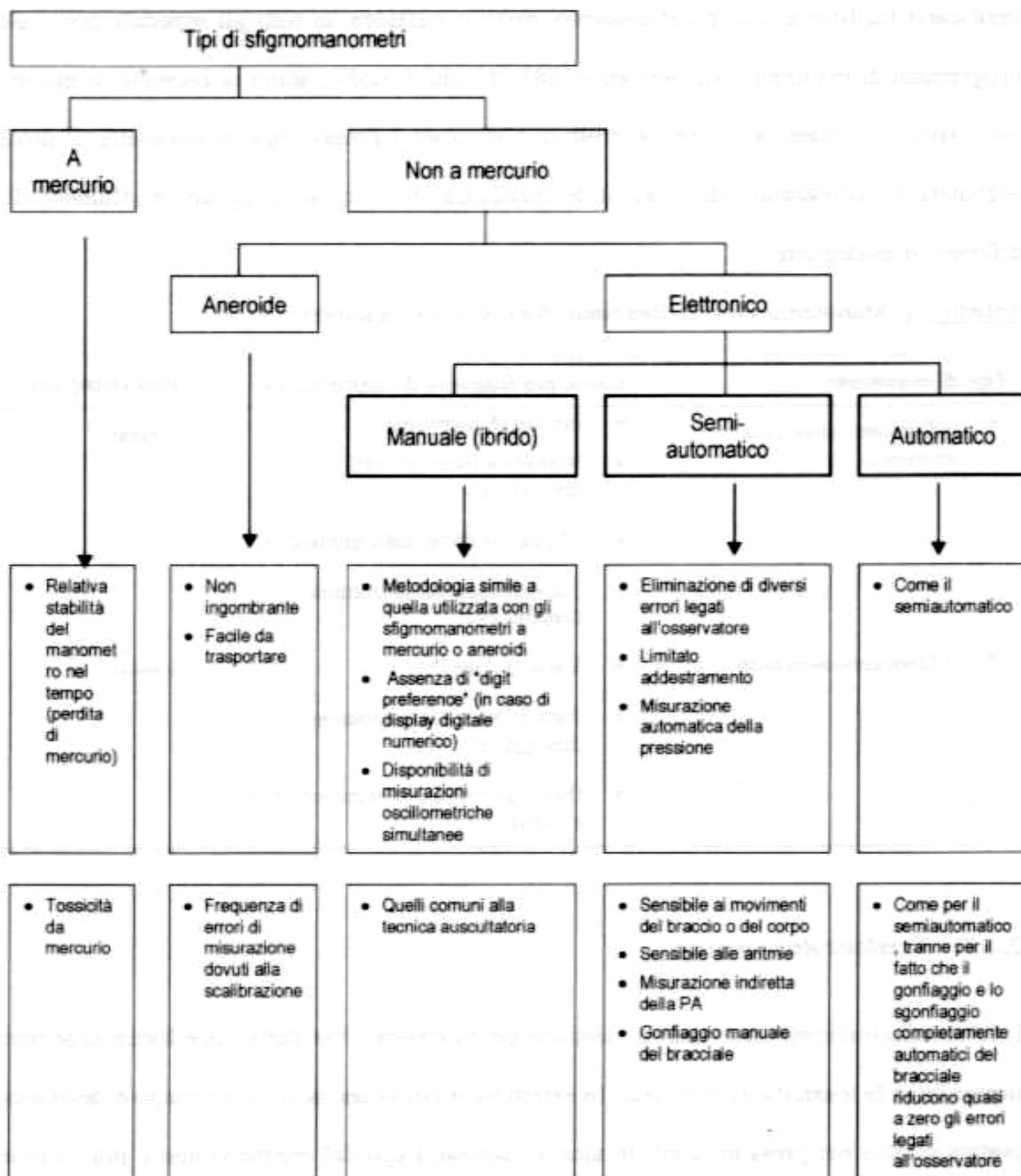
- Limitata accuratezza della stima della PA diastolica (evento non raro nei soggetti obesi, anziani, ecc.)
- Frazione microscopica dei valori pressori delle 24 ore
- Reazione di allarme:
- Sovrastima della pressione arteriosa iniziale
- Sottostima dell'effetto del trattamento
- PA altamente variabile

Tutto questo ha condotto non solo a raccomandazioni dettagliate su come fare un miglior uso di questo rispettabile approccio, ma anche allo sviluppo di nuove tecniche per una misurazione automatica della PA. Queste tecniche possono risolvere i problemi generati dal cosiddetto "effetto camice bianco" e possono anche consentire di ottenere profili pressori in una data condizione piuttosto che affidarsi a misurazioni isolate in circostanze che possono di per sé influenzare il livello di PA registrata.

Tra queste tecniche sono comprese quelle per l'**automisurazione** della PA (Self Blood Pressure Measurement, SBPM) a casa o sul posto di lavoro e per il monitoraggio ambulatorio della PA (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) mediante strumenti automatici. L'uso di questi diversi approcci può in effetti condurre a una migliore valutazione dei livelli "reali" della PA del paziente, purché si adotti il metodo più appropriato ad una data condizione e l'approccio selezionato sia implementato con la necessaria attenzione metodologica

1. ACCURATEZZA DEGLI APPARECCHI PER LA MISURAZIONE DELLA PA.

Non si devono usare apparecchi da polso, ma modelli valicati e certificati.



RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER OTTENERE MISURAZIONI ACCURATE

- Conoscere la procedura e le istruzioni appropriate sull'ipertensione

Con il manometro a mercurio attenzione agli errori di parallasse(occhio al livello) e alla posizione della colonna di mercurio. Con gli apparecchi aneroidi il quadrante deve essere di fronte. E' possibile la misurazione palpatoria, ma solo in casi particolari. Misurazioni ripetute abbassano la P.A. . Si consiglia di eseguire diverse misurazioni quando si registrano notevoli differenze tra misurazioni consecutive. Salvo in caso di pazienti a rischio cardiovascolare , devono essere realizzate parecchie visite nel corso di settimane o mesi prima di prendere qualsiasi decisione diagnostica o terapeutica.

- Atteggiamento corretto

ambiente tranquillo e riposo per 5 minuti, non parlare e non accavallare le gambe. Il bracciale non deve essere sgonfiato troppo rapidamente e i valori devono essere registrati su carta segnando posizione e braccio.

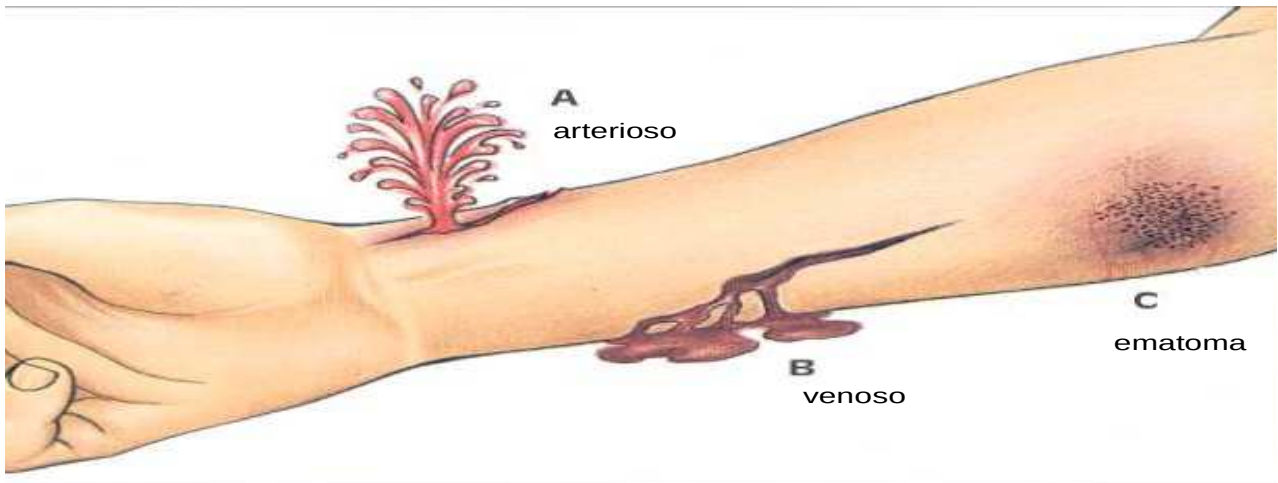
- Posizione corretta: normalmente seduto; si può misurare anche in piedi un minuto dopo la rilevazione da seduti.
- Supporto per il braccio : il braccio deve essere in posizione orizzontale
- Posizionamento del braccio all'altezza del cuore
- Scelta adeguata del braccio: scegliere quello con la pressione più elevata
- Bracciale adeguato: troppo grande sottostima dei valori, troppo piccolo sovrastima; la misura standard è di 12x26 cm per gli adulti e di 12x18 per i bambini. La variabilità è maggiore nei bambini che negli adulti.
- Registrazione dei risultati su carta
- Frequenza delle misurazioni:
due volte al giorno per 7 giorni in fase di instabilità iniziale
in seguito, se P.A., stabile una/due volte la settimana.

Nei soggetti anziani l'ipertensione sistolica isolata è la forma più frequente che risulta sovrastimata a livello clinico piuttosto che domiciliare con il rischio di frequenti ipotensioni posturali. Inoltre si registrano tanti più casi di ipertensione da camice bianco. Altro frequente problema è l'aritmia cardiaca, in particolare la fibrillazione atriale, che rende difficile una corretta misurazione. Bisogna ricordare che un esercizio fisico incrementale comporta un aumento progressivo della P.A.

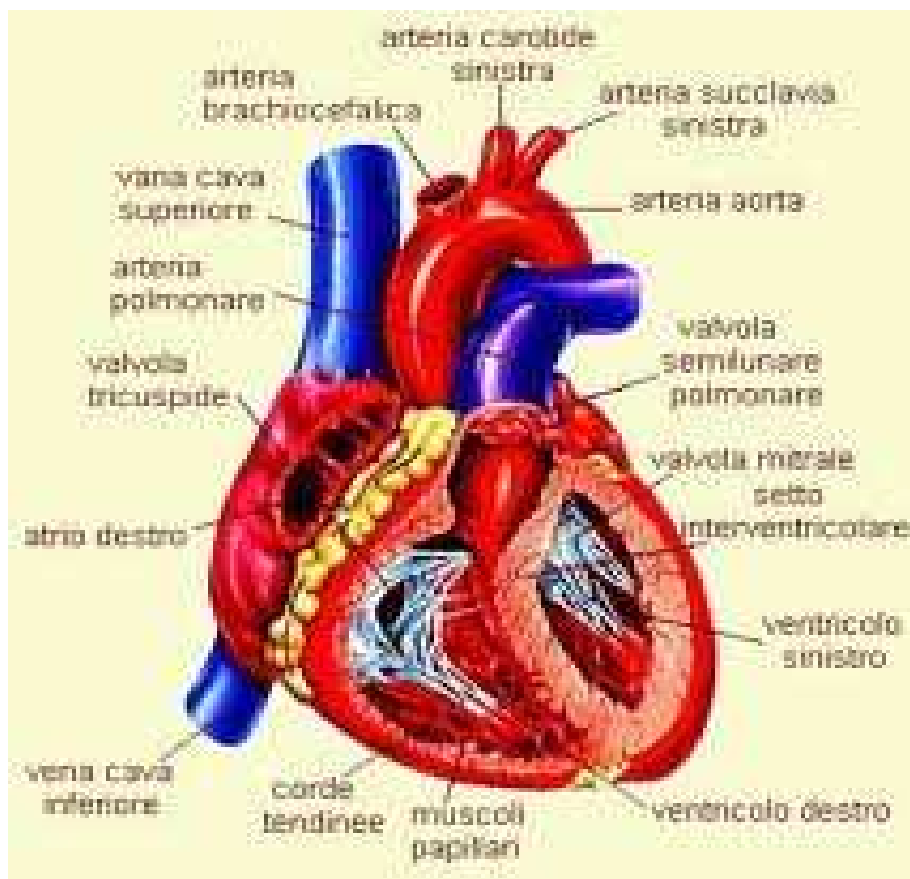
Apparato circolatorio,

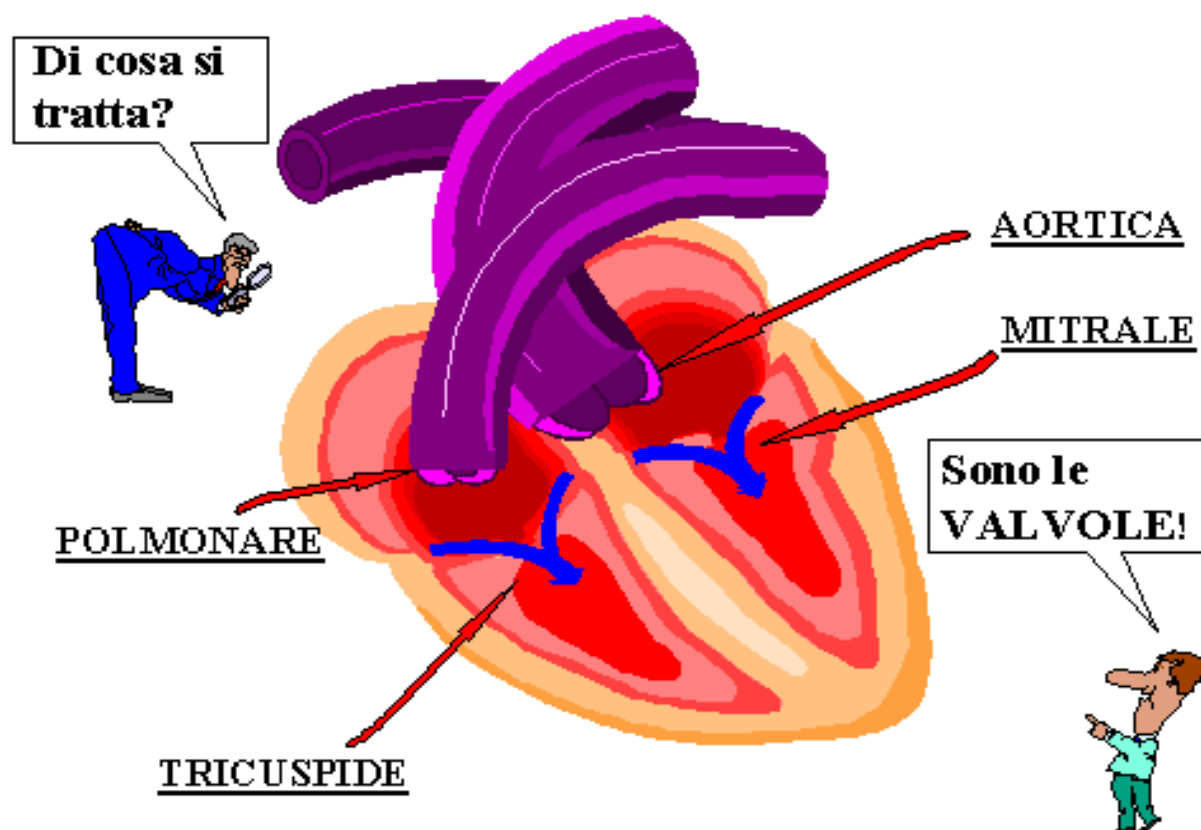
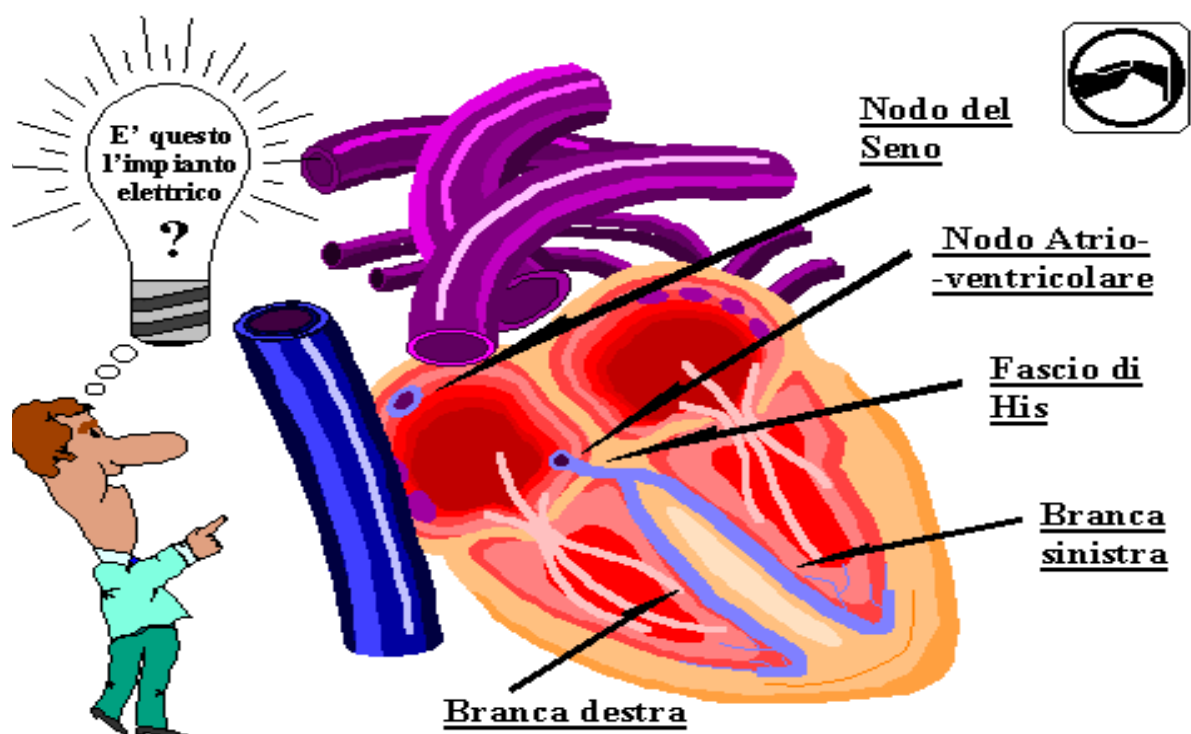
apparato che permette la circolazione del [sangue](#) attraverso l'organismo.

Sangue

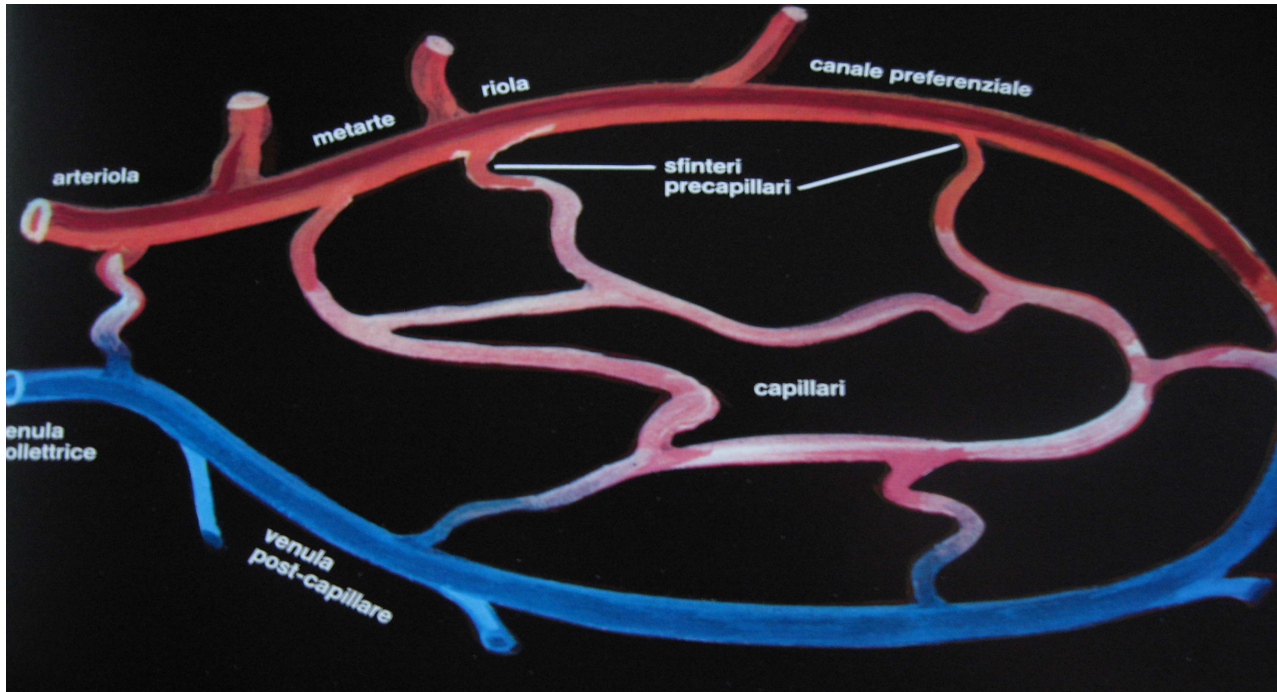


L'apparato circolatorio è composto dal [cuore](#), organo che ha funzione propulsiva. Nell'uomo e nei vertebrati superiori il cuore è formato da quattro cavità: gli atri destro e sinistro e i ventricoli destro e sinistro. La parte destra del cuore pompa il sangue povero di ossigeno, proveniente dalle cellule dell'organismo, ai [polmoni](#) dove viene riossigenato, mentre la parte sinistra del cuore riceve il sangue ossigenato dai polmoni e, attraverso le arterie, lo invia alle diverse parti del corpo. È stato stimato che un determinato volume di sangue percorre tutta la circolazione in circa 30 secondi. La circolazione sanguigna ha inizio precocemente nel corso dello [sviluppo](#) embrionale.





L'apparato circolatorio è composto anche da vasi conduttori di calibro differente entro i quali il sangue scorre. I vasi che conducono il flusso sanguigno in direzione centrifuga rispetto al cuore sono detti [arterie](#), arteriole e [capillari sanguigni](#) arteriosi, a seconda che abbiano un calibro grande, intermedio e piccolo; i vasi che invece conducono il sangue in direzione centripeta sono definiti [vene](#), venule e capillari sanguigni venosi.



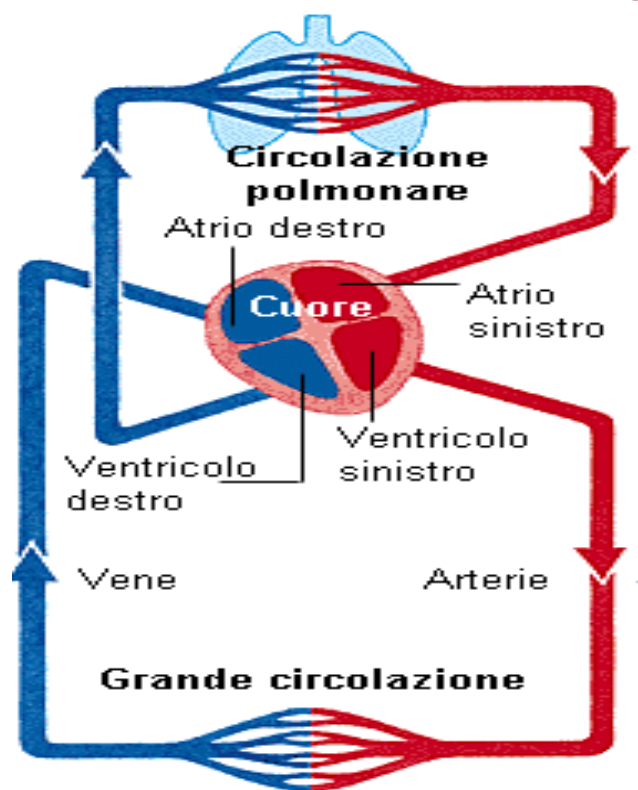
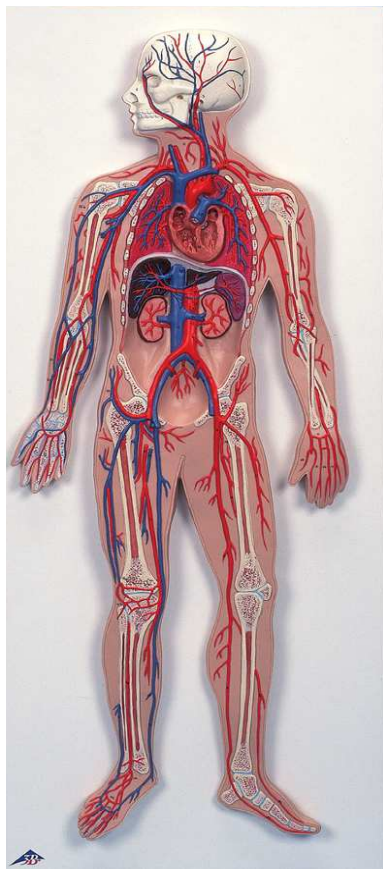
Quando il sangue raggiunge i capillari si ha scambio di sostanze tra plasma e cellule. I capillari possiedono le pareti più sottili tra tutti i vasi, ed hanno pori che permettono ad acqua e gas e alla maggior parte dei soluti disciolti di passare liberamente. Le proteine e le cellule ematiche non passano a causa delle loro dimensioni. Le molecole si spostano dal sangue verso lo spazio interstiziale principalmente per diffusione, oltre che per un processo di filtrazione agevolata dalla pressione idraulica del sangue che spinge il liquido fuori dai pori dei capillari. La densità capillare in un determinato tessuto è direttamente proporzionale all'attività metabolica cellulare. I tessuti con attività metabolica più elevata richiedono una maggiore quantità di ossigeno e nutrienti, perciò hanno più capillari per unità di area. Nell'organismo ci sono due tipi di capillari. Il più diffuso è il **capillare continuo**, le cui cellule endoteliali sono unite strettamente. Alcune molecole attraversano l'endotelio passando nei pori mentre altre molecole, come alcune proteine, sono trasportate in vescicole per transitosi. La superficie delle cellule endoteliali che si affaccia sul liquido interstiziale presenta numerose cavità che si trasformano in vescicole per la transitosi. Capillari continui con giunzioni serrate formano la barriera ematoencefalica, cioè il sistema di capillari selettivi che si trovano a livello celebrale e che proteggono il tessuto nervoso dalle tossine circolanti. I **capillari fenestrati**, presentano grandi pori che permettono a grandi volumi di liquido di passare rapidamente dal plasma al liquido interstiziale. Si trovano a livello renale ed intestinale dove sono associati ad epitelio di trasporto. La bassa velocità di flusso nei capillari è utile per permettere ai processi di diffusione di raggiungere l'equilibrio. Il principale fattore che determina la velocità di flusso non è il diametro di un singolo capillare, ma l'area della sezione trasversale totale di tutti i capillari. Se sommiamo le aree delle sezioni trasverse di tutti i capillari, esse ricoprono un'area molto più grande rispetto alle aree trasverse totali di tutte le arterie e vene messe assieme: dato che l'area trasversale totale è così ampia, la velocità del flusso sarà bassa. La maggior parte degli scambi tra plasma e liquido interstiziale si ha per diffusione semplice, sia attraverso i pori della parete

capillare che attraverso le cellule dell'endotelio. La velocità di diffusione per i soluti permeabili è determinata essenzialmente dal gradiente di concentrazione tra plasma e liquido interstiziale. Ossigeno ed anidride carbonica diffondono liberamente attraverso l'endotelio, raggiungendo l'equilibrio con il liquido interstiziale e le cellule tissutali nell'intervallo di tempo in cui il sangue raggiunge l'estremità venosa dei capillari. Un capillare ha una estremità arteriosa ed una estremità venosa. Nei capillari fenestrati si verifica che a livello dell'estremità arteriosa c'è una filtrazione netta di liquido con soluti dall'interno al mezzo extracellulare. C'è un flusso netto di materiale in uscita. Nell'estremità venosa si verifica invece esattamente l'opposto, il flusso di soluti e solvente avviene dall'esterno all'interno del capillare. Mentre l'acqua viene reinternalizzata quasi totalmente, non tutti gli stessi soluti che sono passati all'inizio vengono reinternalizzati. Il glucosio può, ad esempio, diffondere liberamente da zone a concentrazione più alta a zone a concentrazione più bassa, arrivando in prossimità delle cellule del tessuto secondo gradiente. Al tempo stesso i materiali di rifiuto delle cellule fanno il percorso inverso.

Una terza orma di scambio capillare è il flusso netto di liquidi in entrata e in uscita dai capillari. Il flusso netto di liquidi è il movimento di massa d'acqua e soluti tra il sangue e il liquido interstiziale a causa della pressione osmotica o idraulica. Se la direzione del flusso è orientata verso l'esterno dei capillari, il movimento del liquido è detto filtrazione, se la direzione del flusso è verso l'interno dei capillari il processo è detto assorbimento. La maggior parte dei capillari mostra un passaggio dalla filtrazione netta a livello dell'estremità arteriosa verso l'assorbimento netto a livello dell'estremità venosa. Due forze regolano il flusso netto a livello dei capillari. Una è costituita dalla pressione idraulica, la pressione laterale esercitata dal flusso che spinge fuori il liquido attraverso i pori dei capillari. Il secondo fattore è la pressione osmotica. La principale differenza nei soluti tra plasma e liquido interstiziale è rappresentata dalle proteine, presenti nel plasma e quasi assenti nel liquido interstiziale. La pressione osmotica dovuta alla presenza di queste proteine è detta pressione colloidale-osmotica. Questa non equivale alla pressione osmotica totale, ma è una misura della pressione generata dalle proteine. Poiché è maggiore nel plasma che nel liquido interstiziale, il movimento osmotico dell'acqua è diretto dal liquido interstiziale ai capillari. L'endotelio capillare è liberamente permeabile agli altri soluti plasmatici, che non contribuiscono al gradiente osmotico. La pressione colloidale-osmotica è considerata costante lungo tutto il capillare. La pressione idraulica capillare diminuisce lungo il capillare a causa della perdita di energia determinata dall'attrito. I valori medi della pressione idraulica sono 32 mm di Hg a livello dell'estremità arteriosa e 15 mm di Hg a livello di quella venosa. La pressione idraulica del liquido interstiziale è molto bassa, praticamente zero. Ciò significa che il movimento di acqua determinato dalla pressione idraulica è diretto all'esterno dei capillari, con un valore massimo che decresce spostandosi dall'estremità arteriosa a quella venosa. Le differenze tra le forze opposte della pressione colloidale-osmotica e della pressione idraulica determina il movimento netto di liquidi e soluti attraverso i capillari. A livello dell'estremità arteriosa si ha filtrazione netta, a livello dell'estremità venosa si ha assorbimento netto. Di solito la filtrazione è superiore all'assorbimento, con un flusso netto di liquidi e soluti in uscita dal capillare verso il liquido interstiziale. Le varie specie ioniche possono muoversi. Il contributo degli ioni è però minimo od inesistente dato che la composizione ionica del plasma e del liquido interstiziale è identica. Dato che la concentrazione ionica è identica nei due comparti, lo spostamento di specie ioniche non determina variazioni di pressione osmotica. Al centro di tutto ci stanno quindi le proteine che determinano la differenza di pressione colloidale osmotica.

Nel rene la filtrazione glomerulare avviene sempre in base a questo principio ma con la differenza che abbiamo una filtrazione netta di sangue che crea un ultrafiltrato. Questa ultrafiltrazione non c'è in un capillare standard in cui quello che viene allontanato, viene in seguito riassorbito. Nel rene non avviene questo perché nei capillari glomerulari la pressione idraulica è molto maggior rispetto ai capillari sistemici, e, quindi, il punto di equilibrio tra le due pressioni non viene raggiunto. La pressione idrostatica sarà quindi sempre maggiore di quella colloidale osmotica. In questo caso avremo una filtrazione netta di solventi e soluti senza riassorbimento.

Vediamo come vengono eliminate le proteine attraverso i vasi linfatici. I vasi linfatici sono vasi a fondo cieco molto permeabili. Le proteine che restano nel mezzo interstiziale possono entrare nei vasi linfatici tornando alla circolazione. Il liquido viene spinto tramite contrazioni peristaltiche della muscolatura liscia. Valvole impediscono il reflusso del liquido linfatico. Il liquido sale per capillarità ed il vaso linfatico si contrae senza reflusso a causa della presenza di valvole che si chiudono ad aumento di pressione. La contrazione sistematica della muscolatura liscia drena l'eccesso di liquidi e riporta il tutto all'interno della circolazione a livello della vena cava inferiore in prossimità del cuore. Quando la perdita di proteine è particolarmente accentuata, i vasi linfatici non possono drenare le proteine e, la pressione colloidale osmotica delle proteine che rimangono nel liquido interstiziale, richiama acqua causando edema.

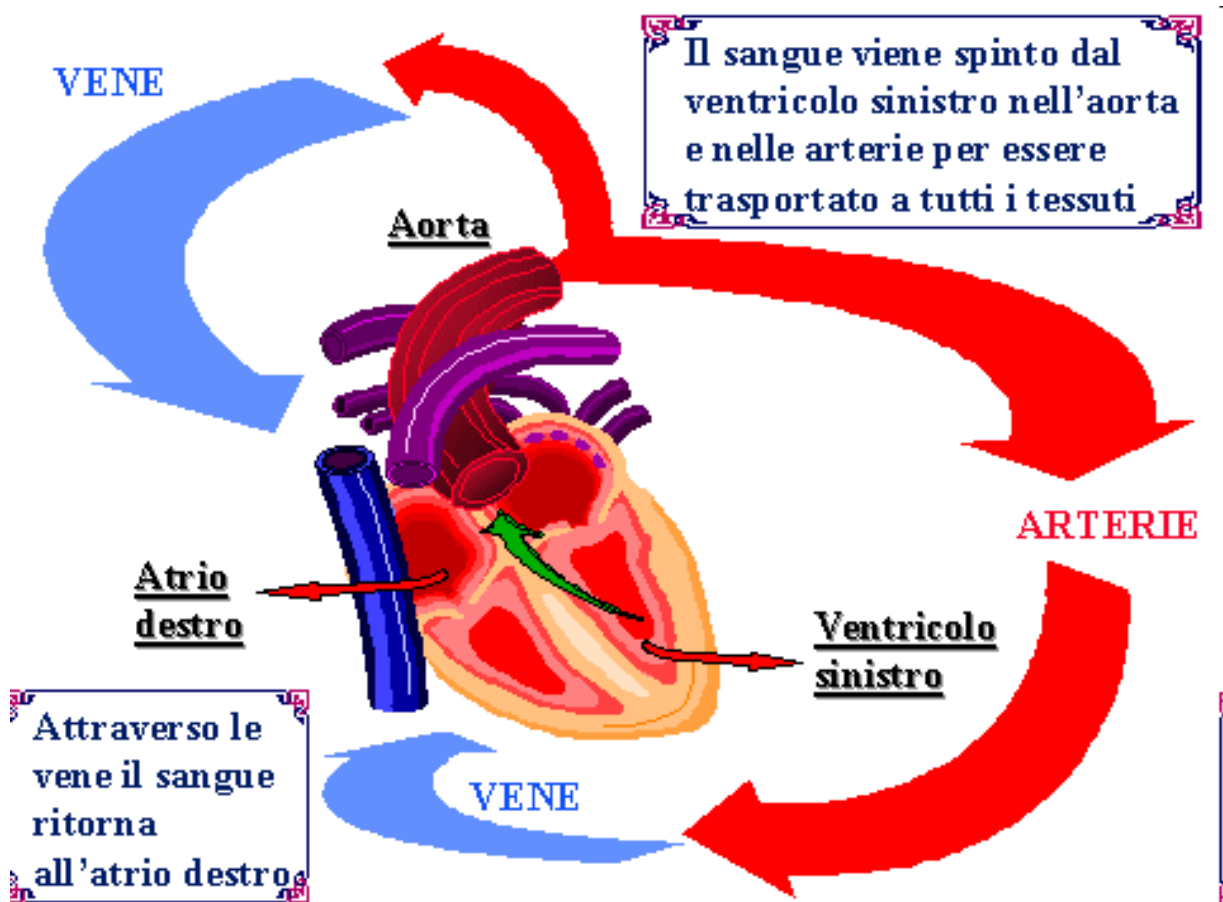


- **Circolazione polmonare**

Il sangue proveniente da ogni parte del corpo viene trasportato all'atrio destro attraverso due grosse vene: la vena cava superiore e la vena cava inferiore. L'atrio destro si contrae spingendo il sangue, attraverso un'apertura, nel ventricolo destro che, contraendosi a sua volta, invia poi il sangue ai polmoni. Il reflusso del sangue nell'atrio è impedito dalla valvola tricuspide, che si chiude completamente durante la contrazione del ventricolo. Nel suo passaggio attraverso i polmoni, il sangue viene ossigenato, cioè saturato di ossigeno, per tornare poi al cuore attraverso le quattro vene polmonari che si immettono nell'atrio sinistro. Quando questa cavità cardiaca si contrae, il sangue viene spinto nel ventricolo sinistro e da lì, in seguito alla contrazione del ventricolo, nell'[aorta](#). La valvola bicuspidale o mitrale impedisce il reflusso del sangue nell'atrio, mentre le valvole semilunari, poste all'imboccatura dell'aorta, ne impediscono il reflusso nel ventricolo. Valvole simili si trovano anche nell'arteria polmonare.

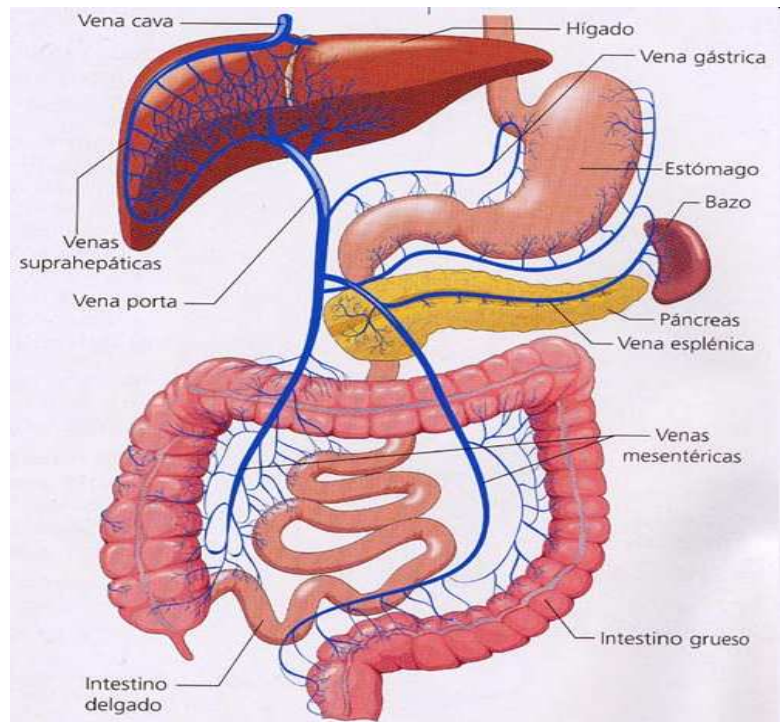
- **Circolazione sistemica**

L'aorta si suddivide in numerosi rami principali che, a loro volta, si dividono in diramazioni più piccole finché, attraverso complesse ramificazioni, tutte le parti del corpo vengono perfuse dal sangue. Le arterie più piccole si dividono in un fine reticolo di vasi ancora più sottili, i [capillari](#), che hanno pareti sottilissime; il sangue può così entrare in stretto rapporto con i liquidi e i tessuti del corpo. Scorrendo attraverso i capillari, il sangue svolge tre funzioni: libera nei [tessuti](#) l'ossigeno in esso veicolato dall'[emoglobina](#), fornisce alle cellule le sostanze nutritive e altri composti essenziali per la loro vita, e raccoglie i prodotti di scarto dei tessuti. I capillari confluiscono nelle venule di piccolo calibro che, a loro volta, formano vasi sempre più grossi; questi ultimi convogliano il sangue nella vena cava superiore e in quella inferiore, che lo riportano al cuore, completando così la circolazione.



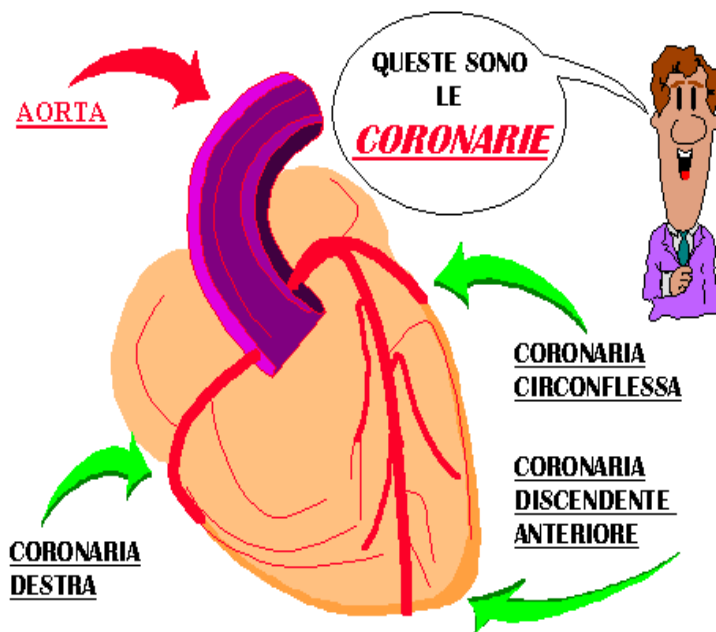
- **Circolazione portale**

Oltre alle circolazioni polmonare e sistemica, esiste una circolazione sussidiaria della circolazione venosa, la circolazione portale. Un certo volume di sangue viene raccolto dalla vena porta nell'[intestino](#) e trasportato al [fegato](#), dove entra in aree particolari, dette sinusoidi, in cui si trova direttamente a contatto con le cellule epatiche. Nel fegato il sangue, che trasporta i prodotti della digestione dei cibi assorbiti attraverso i capillari localizzati nei villi intestinali, subisce importanti mutamenti. Il sangue viene raccolto una seconda volta nelle vene epatiche, dalle quali torna nella circolazione generale passando attraverso l'atrio destro.



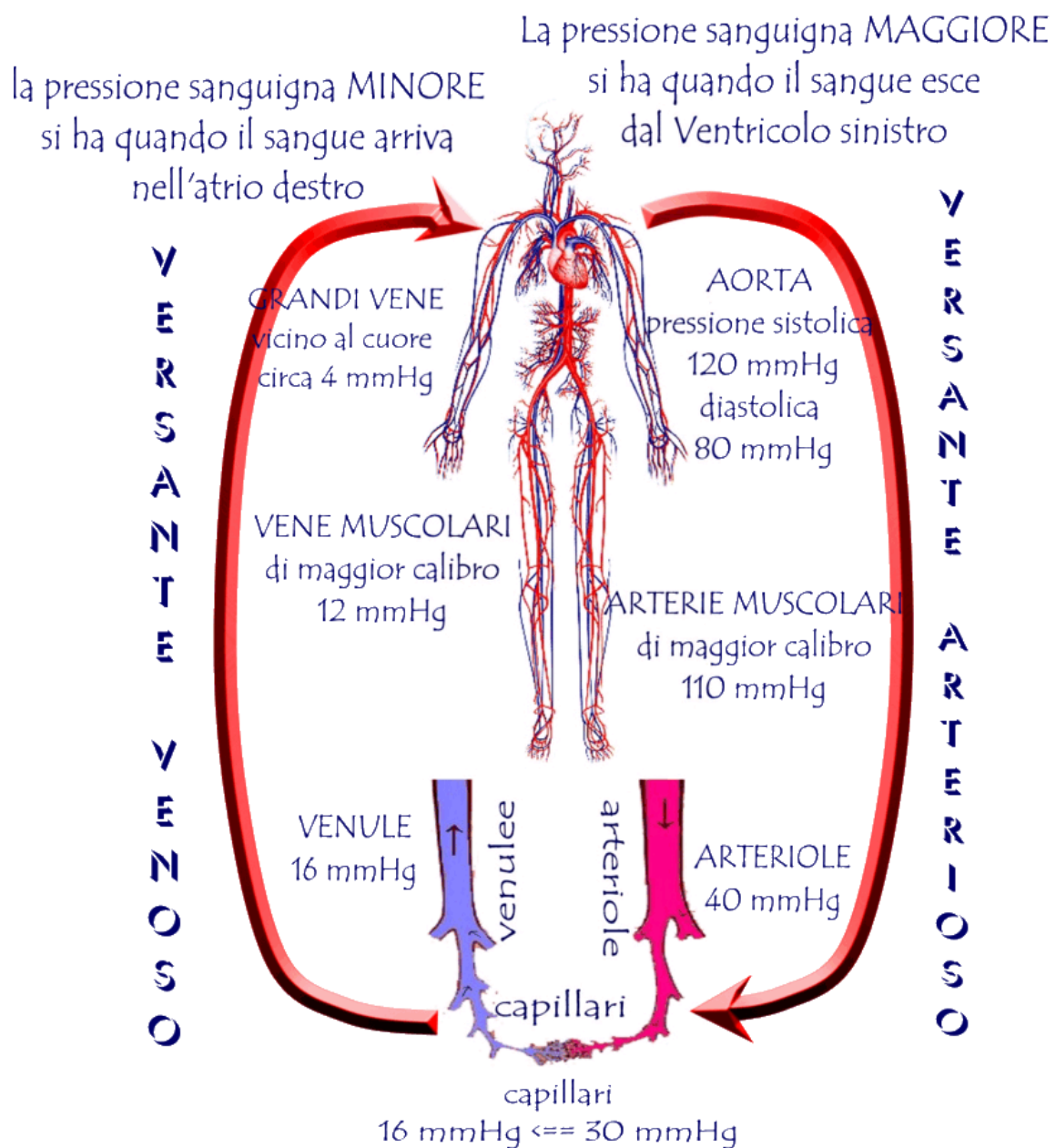
- **Circolazione coronarica**

Al di sotto delle valvole semilunari del [cuore](#), dall'aorta si dipartono due arterie [coronariche](#), che successivamente si diramano formando un complesso reticolo capillare nel muscolo cardiaco e nel tessuto valvolare. Il sangue proveniente dalla circolazione capillare coronarica entra in numerose piccole vene che poi penetrano direttamente nell'atrio destro senza passare nella vena cava. La circolazione coronarica fornisce le sostanze nutritive e l'ossigeno al [tessuto muscolare](#) del cuore; quando essa è insufficiente, sussiste il rischio di ischemia del tessuto cardiaco e di [infarto](#) del miocardio.



Malattie dell'apparato circolatorio

Il sistema circolatorio può essere colpito da numerosi disturbi e patologie che si riflettono anche su altri organi del corpo del paziente, per lo stretto contatto anatomico e funzionale che vi è tra i vasi sanguigni e i tessuti da essi perfusi. Variazioni della [pressione](#) del sangue all'interno dei vasi possono causare stati di [ipertensione](#) o ipotensione (ovvero, pressione troppo elevata o troppo bassa rispetto ai valori normali); disturbi della circolazione possono causare un accumulo di sangue in un particolare distretto corporeo, ovvero una condizione di [congestione](#). La lesione di vasi sanguigni, a causa di traumi o di patologie degenerative della parete dei vasi, porta a [emorragie](#) interne. [Arterie](#) e [vene](#) possono inoltre essere colpiti da patologie caratteristiche, come l'[arteriosclerosi](#) e le [varici](#).





Il mantenimento dei valori pressori entro determinati limiti è essenziale per consentire un'adeguata perfusione di sangue a tutti i distretti corporei da un lato, ed evitare i danni vascolari provocati da una pressione troppo elevata dall'altro. Esistono dunque dei sistemi di regolazione della pressione sanguigna che possono agire con differente rapidità: entro pochi secondi, entro minuti, entro ore o giorni. Distinguiamo perciò meccanismi di controllo

di prima linea, intermedi e a lungo termine. L'effetto dei primi è transitorio, mentre quello degli altri è duraturo.

A. Meccanismi di controllo di prima linea

. Come si è detto, questi entrano in funzione entro pochi secondi da possibili variazioni della pressione arteriosa, con il risultato di riportarla verso i suoi valori normali.

I meccanismi di questo tipo sono tre:

- baroriflessi arteriosi
- ischemia del sistema nervoso centrale
- attività di chemocettori arteriosi.

1. I baroriflessi arteriosi vengono messi in moto a partire da zone riflessogene presenti principalmente a livello del seno carotideo e, in seconda istanza, nell'arco aortico e nel ventricolo di sinistra. Queste zone "sentono" l'aumentata o diminuita sollecitazione meccanica che si ha quando si verificano delle variazioni della pressione in eccesso o in difetto ed inviano segnali adeguati al sistema nervoso centrale. Da quest'ultimo vengono emessi degli impulsi efferenti, attraverso il vago ed il simpatico. In presenza di valori pressori elevati, si ha una inibizione del simpatico ed un'attivazione del vago, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca e dilatazione arteriolare periferica. In caso contrario, si ha stimolazione del simpatico, con incremento dell'attività cardiaca e vasocostrizione periferica. Questo meccanismo, di tipo omeostatico, è finalizzato al mantenimento dei valori pressori a livelli il più costanti possibile. Esistono tuttavia delle eccezioni, o meglio il sistema è un poco più complesso di quanto finora descritto. Il sistema nervoso centrale è in grado di elaborare il tipo di segnali che gli vengono afferiti e di emettere a sua volta impulsi a questi adeguati: sarà per esempio differente il tipo di risposta nel caso che una pressione sistolica di 90 mmHg sia determinata da una brusca diminuzione della volemia, dovuta a un'emorragia, o piuttosto che una situazione pressoria del medesimo valore sia da attribuirsi a un meccanismo fisiologico nel corso del sonno. Nel primo caso si avrà una importante stimolazione del simpatico, mentre nel secondo non si verificherà alcuna contoregolazione nervosa.

In secondo luogo è opportuno rilevare che questo sistema sembra strutturato per intervenire nel breve periodo, onde affrontare variazioni nuove e repentine della pressione sanguigna. È dimostrato che con il passare del tempo il meccanismo sembra adeguarsi alle nuove condizioni variare: questo giustifica in parte lo stabilizzarsi di valori pressori elevati, una volta che questi siano occorsi. Questi riflessi sono molto importanti per evitare la caduta pressoria che si verificherebbe al passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo, quando, per effetto della gravità, il sangue tenderebbe a dilatare, accumulandovisi, i vasi venosi di capacità degli arti inferiori. I baroriflessi arteriosi assicurano una pronta vasocostrizione arteriolare e venulare che mantiene invariata la pressione, nonostante la variata posizione del corpo. Esistono d'altro canto persone, più facilmente in età avanzata, in cui questo sistema di regolazione è difettoso, e questo condiziona una brusca caduta della pressione sanguigna al passaggio dalla posizione supina all'ortostatismo; questi pazienti sono soggetti ad episodi lipotimici, quando assumono la stazione eretta, per diminuito apporto di sangue al cervello, episodi che si risolvono con la caduta a terra, che ripristina una condizione di clinostatismo.

2. L'ischemia del sistema nervoso centrale si verifica ogni qualvolta che, per effetto di una significativa diminuzione della pressione arteriosa, il flusso ematico al cervello diviene troppo basso per mantenere la normale attivazione dei neuroni cerebrali. Un centro nervoso situato nel bulbo risponde con una intensa stimolazione simpatica che tende a riportare alla norma la pressione arteriosa.

3. I chemocettori arteriosi sono piccoli gruppi di cellule che sono raccolte in minuti ammassi (pochi millimetri di diametro) situati in prossimità dei barocettori. I chemocettori arteriosi inviano al sistema nervoso centrale segnali che inducono una stimolazione simpatica (e perciò una vasocostrizione e un aumento della pressione) ogni volta che percepiscono una diminuzione della pressione parziale di O₂, o un aumento di quella di CO₂ nel sangue arterioso. Sono particolarmente utili durante l'esercizio fisico, quando una dilatazione arteriolare a livello muscolare tenderebbe a far calare la pressione arteriosa. In queste circostanze i muscoli consumano O₂ e producono CO₂ creando le condizioni adatte per la stimolazione dei chemocettori.

B. Meccanismi di controllo intermedi.

Questi sono meccanismi che entrano in funzione entro alcuni minuti dall'instaurazione di variazioni della pressione arteriosa.

Il più importante è rappresentato dal sistema renina-angiotensina. Il merito della scoperta di questo sistema di regolazione va al fisiologo Goldblatt, il quale fu in grado di dimostrare che la riduzione mediante pinzatura del calibro dell'arteria renale è in grado di determinare nel cane l'insorgenza di un'ipertensione arteriosa. Tale ipertensione è mediata dalla liberazione di una sostanza, prodotta dall'apparato iuxtaglomerulare renale, e perciò denominata renina.

In realtà la renina è prodotta a partire da un precursore originale, chiamato preprorenina che viene degradato a formare un precursore intermedio, detto prorenina. La preprorenina è sintetizzata e convertita a prorenina nelle cellule iuxtaglomerulari e in molti altri tessuti, quali il cervello, le cellule endoteliali del sistema vascolare periferico, le gonadi e la midollare e la corticale del surrene. La produzione di renina può perciò avvenire in molte sedi nell'organismo, ma l'apparato iuxtaglomerulare resta la più importante. Le cellule del primo tipo sono destinate alla produzione di renina, che viene sintetizzata e liberata in rapporto a determinati, opportuni stimoli.

Questi stimoli sono rappresentati da:

- eccitazione del barostato renale, funzione che viene esercitata dalle cellule granulose dell'arteriola afferente;
- una ridotta pressione di perfusione corrisponde un'aumentata produzione di renina, mentre il contrario avviene se i livelli pressori sono aumentati;
- attività di feed-back negativo esercitate dall'angiotensina II e dal potassio dietetico, un eccesso del quale sopprime la produzione di renina;
- azione del sistema simpatico, attraverso la stimolazione dei recettori adrenergici, che inducono la produzione di renina;
- contenuto di sodio a livello tubulare. Il sodio viene largamente riassorbito a livello del tubulo prossimale; se il carico di sodio al termine del tubulo prossimale è ridotto, viene emesso un segnale che stimola la produzione di renina. La funzione della macula densa è dunque quella di sensore della concentrazione di sodio al termine del tubulo contorto prossimale.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone,

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) è precipuamente deputato alla regolazione dell'omeostasi circolatoria essendo estremamente sensibile alle perdite di acqua e di elettroliti, quali quelle dovute a sudorazione profusa, vomito ed diarrea. Il sistema, presente nella maggior parte delle specie animali, è costituito da diversi elementi che fungono da effettori in grado di aumentare i propri livelli circolanti in risposta alla riduzione del volume intravascolare ed alla diminuzione della perfusione renale. Il SRAA è a sua volta regolato da più di un meccanismo. L'increzione della renina, infatti, è influenzata da fattori intrarenali (pressione endoluminale, natriocezione), adrenergici (barocettori cardio-polmonari, apparato juxtaglomerulare), ematici (vasopressina, potassiemia), prostaglandinici renali. Il sistema ha anche rapporti con il sistema delle callicreine-chinine coinvolto nella vasodilatazione renale, e con l'ADH, la cui sintesi sembra essere stimolata dall'angiotensina II. L'angiotensina II è anche il più importante stimolatore della produzione di aldosterone quando il volume intravascolare risulta ridotto, e l'intero SRAA è uno dei principali regolatori della pressione arteriosa. L'aldosterone ha un ruolo fisiologico essenziale nella prevenzione del depauperamento in acqua ed elettroliti in corso di scarsa assunzione dietetica di sodio e un ruolo "fisiopatologico" altrettanto importante nella ritenzione del sodio nei soggetti portatori di sindrome nefrotica, cirrosi epatica e scompenso cardiaco congestizio.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone e la regolazione pressoria

Variazioni, anche modeste, della concentrazione plasmatica dell'angiotensina II determinano notevoli aumenti della pressione arteriosa, configurando un ruolo decisivo del SRAA nella regolazione della pressione arteriosa, a breve come a lungo termine. La risposta rapida della pressione arteriosa alle pur modeste modificazioni dei livelli dell'angiotensina II è dovuta essenzialmente al rapido incremento delle resistenze periferiche totali.

L'angiotensina II causa anche un'attivazione dei barocettori, con conseguente riduzione del tono del simpatico ed aumento del tono vagale. Le modificazioni della concentrazione plasmatica della angiotensina II sono peraltro in grado di determinare una variazione lenta della risposta pressoria, e in effetti la sua infusione lenta causa un incremento graduale della pressione arteriosa, che raggiunge il picco nell'arco di giorni. L'angiotensina II induce anche modifiche strutturali, e non solo funzionali, dell'apparato cardiovascolare che si riflettono sulla stessa omeostasi pressoria. In particolare, l'ipertrofia della parete vascolare e delle cellule muscolari cardiache è mediata da fattori di crescita quali il PDGF e il TGF-beta, la cui sintesi è stimolata dall'angiotensina II, capace anche di stimolare la crescita dei fibroblasti e di indurre la produzione di proteine della matrice cellulare. Le evidenze attualmente disponibili permettono di individuare vari meccanismi attraverso i quali il SRAA regola l'omeostasi pressoria: mediante le modificazioni strutturali dell'apparato cardiovascolare (soprattutto ipertrofia e rimodellamento cardiaco), mediante l'incremento delle resistenze periferiche (il rilascio delle catecolamine è mediato dall'angiotensina II, che ne inibisce anche la re-captazione), mediante la modulazione della funzionalità renale (l'angiotensina II stimola il rilascio dell'aldosterone dalla corticale renale). Le prime osservazioni che depongono per l'esistenza di sistemi renina-angiotensina tissutali risalgono addirittura al 1903, quando Vincent dimostrò la presenza di sostanze vasocostrittrici nei vasi, nel rene e nel cervello. È comunque negli ultimi anni che una mole crescente di evidenze ha permesso di identificare compiutamente sistemi renina-angiotensina locali, che affiancano ed interagiscono con il SRAA classicamente inteso come sistema "endocrino". I sistemi renina-angiotensina tissutali sono presenti in molti tessuti, tra cui il cuore (dove, tra le funzioni documentate, segnaliamo la regolazione del metabolismo e dell'ipertrofia), i vasi sanguigni (tono ed ipertrofia vascolare), i reni (emodinamica glomerulare), i surreni (increzione dell'aldosterone), l'ipofisi (increzione di ACTH e prolattina), l'utero (flusso uteroplacentare e contrattilità), l'intestino (assorbimento di ioni ed acqua), il cervello (regolazione della sete e dell'increzione di argininosopressina).

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'omeostasi idroelettrolitica

Il controllo fisiologico dell'omeostasi idroelettrolitica implica l'azione integrata di "recettori" e di diversi meccanismi di contro-regolazione, tra cui spiccano i sensori della perfusione renale e della concentrazione intratubulare del sodio e gli ormoni dedicati. La renina, che viene liberata dalle cellule juxtaglomerulari, è un effettore chiave in quanto trasforma l'angiotensinogeno in angiotensina I, il decapeptide substrato dell'enzima di conversione (ACE) in grado di trasformarla a sua volta in angiotensina II. Questo octapeptide è essenziale nella regolazione dell'equilibrio idroelettrolitico in quanto, tra l'altro, promuove il riassorbimento del sodio nei segmenti distali del nefrone, nelle ghiandole salivari e nel colon. Modificazioni dell'assunzione del sodio determinano variazioni nella secrezione della renina, secrezione che viene stimolata quando l'assunzione di acqua e sali si riduce, e viceversa. L'ingestione di liquidi, soluti e cibi solidi non è l'unico stimolo all'aumento di renina, che viene rilasciata in circolo anche durante l'assunzione dell'ortostatismo e durante la marcia. Se l'angiotensina II rappresenta il più importante stimolo alla sintesi di aldosterone (quando la volemia è ridotta), la kaliemia costituisce l'altro grande determinante della produzione di aldosterone, a sua volta un regolatore dell'omeostasi del potassio in quanto capace di incrementare la kaliuria, ma anche la concentrazione del potassio in altri liquidi organici quali la saliva ed il sudore. Da queste brevi note è facilmente comprensibile quanto sia fine ed integrata la rete di regolazione e contro-regolazione del SRAA. L'angiotensina II e l'aldosterone, infatti, oltre a vasocostringere le arteriole per mantenere l'omeostasi pressoria in corso di ipovolemia, ripristinano l'equilibrio idroelettrolitico attraverso la stimolazione del senso della sete.

Per quanto riguarda l'aldosterone, prodotto dai surreni nella quantità di circa 50-200 microg al giorno, molti e diversi sono i fattori favorenti e limitanti la sua secrezione. Tra i fattori favorenti l'aumento si segnalano la renina, l'angiotensina II, l'iponatriemia, l'iperkaliemia e l'ipotensione arteriosa. Tra quelli che la riducono ricordiamo la somministrazione di prednisone, l'ipernatriemia, l'ipokaliemia e l'ipertensione arteriosa.

Evidenze recenti dimostrano che la sintesi dell'aldosterone non avviene soltanto nella zona glomerulare del surrene, ma anche nelle cellule endoteliali e nelle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni e del cuore. Anche se il ruolo ed il rilievo fisiologico della produzione locale dell'aldosterone non sono al momento stabiliti, alcuni rilievi suggerirebbero che l'aldosterone possa, a livello miocardico, contribuire alla riparazione del tessuto dopo un infarto.

L'enzima di conversione dell'angiotensina I

L'enzima di conversione dell'angiotensina è una esopeptidasi che catalizza la trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II, la forma attiva. La reazione si verifica per distacco del dipeptide istidil-leucina dall'estremità carbossilica del decapeptide angiotensina I, che si trasforma così nell'octapeptide angiotensina II. L'ACE è presente in quantità elevata nella placenta, nel pancreas, nei glomeruli renali e nei polmoni, in quantità minore nei microvilli intestinali, nei testicoli e nei tubuli prossimali. L'angiotensina I non è comunque l'unico substrato naturale dell'ACE, che è in grado di degradare anche la bradichinina, un peptide vasodilatatore che deriva dalla kallikreina e che stimola la sintesi di PGI₂ e di PGE₂. La varianza fenotipica riscontrabile nel siero è almeno in parte sostenuta dalla presenza nel gene dell'ACE di un polimorfismo di inserzione/delezione nell'introne. I soggetti omozigoti, a causa della delezione breve dell'allele, presentano elevati valori sierici di ACE ed un rischio maggiore di iperglicemia, nefropatia diabetica, morte improvvisa ed ipertrofia ventricolare sinistra. L'ACE è contenuto prevalentemente nel plasma e nei monociti; la sua determinazione si effettua con metodi spettrofotometrici o radioimmunologici, anche se, per quanto l'ACE sia essenziale nel SRAA e di conseguenza nella regolazione dell'omeostasi idroelettrolitica e nel controllo della pressione arteriosa, la sua determinazione ematica ha uno scarso valore nell'indagine di uno stato ipertensivo. La istoplasmiosi, la sarcoidosi, la sclerodermia, la cirrosi alcolica e l'embolia polmonare sono invece solo alcune delle condizioni patologiche in cui l'incremento della concentrazione plasmatica dell'ACE riveste

un preciso significato. L'idea di denominare un enzima sulla base della prima funzione ad essere scoperta non toglie che esso possa avere altre (importanti) funzioni; è questo esattamente il caso dell'enzima di conversione, in altri contesti chiamato infatti anche chininasi II, in quanto capace di inattivare la bradichinina ed altri peptidi vasodilatatori. Questa semplice considerazione sottende anche che gli agenti che intervengono in modo inibitorio (gli ACE-inibitori) sull'enzima in oggetto non hanno soltanto la funzione di bloccare l'enzima di conversione, ma verosimilmente molte altre funzioni, ad oggi chiarite solo in parte

Esistono altri meccanismi intermedi di regolazione della pressione arteriosa che si verificano quando questa aumenta. Uno è rappresentato dal cosiddetto rilasciamento da stiramento, ossia da un rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare per effetto dello stiramento prolungato di questi vasi indotto dalla sollecitazione meccanica dovuta all'aumento della pressione. Questo rilasciamento incrementa il raggio medio arteriolare e tende a ridurre la pressione. Un altro meccanismo è conseguente alla aumentata filtrazione di fluido attraverso la parete dei capillari che è causata dalla maggiore pressione idrostatica alla loro estremità arteriosa che si ha quando sale la pressione arteriosa sistemica. Questa aumentata filtrazione tende a ridurre la volemia e a fare scendere la pressione. L'efficienza del sistema renina-angiotensina per effetto di soli meccanismi vasocostrittori (e cioè indipendentemente da variazioni nella escrezione di sodio) comporta una correzione delle variazioni della pressione arteriosa compresa tra metà e due terzi. La efficienza è però completa se si aggiunge l'effetto che la consensuale produzione di aldosterone esercita sulla escrezione di sodio.

Esistono altri meccanismi intermedi di regolazione della pressione arteriosa che si verificano quando questa aumenta.

Uno è rappresentato dal cosiddetto rilasciamento da stiramento, ossia da un rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare per effetto dello stiramento prolungato di questi vasi indotto dalla sollecitazione meccanica dovuta all'aumento della pressione. Questo rilasciamento incrementa il raggio medio arteriolare e tende a ridurre la pressione. Un altro meccanismo è conseguente alla aumentata filtrazione di fluido attraverso la parete dei capillari che è causata dalla maggiore pressione idrostatica alla loro estremità arteriosa che si ha quando sale la pressione arteriosa sistemica. Questa aumentata filtrazione tende a ridurre la volemia e a fare scendere la pressione

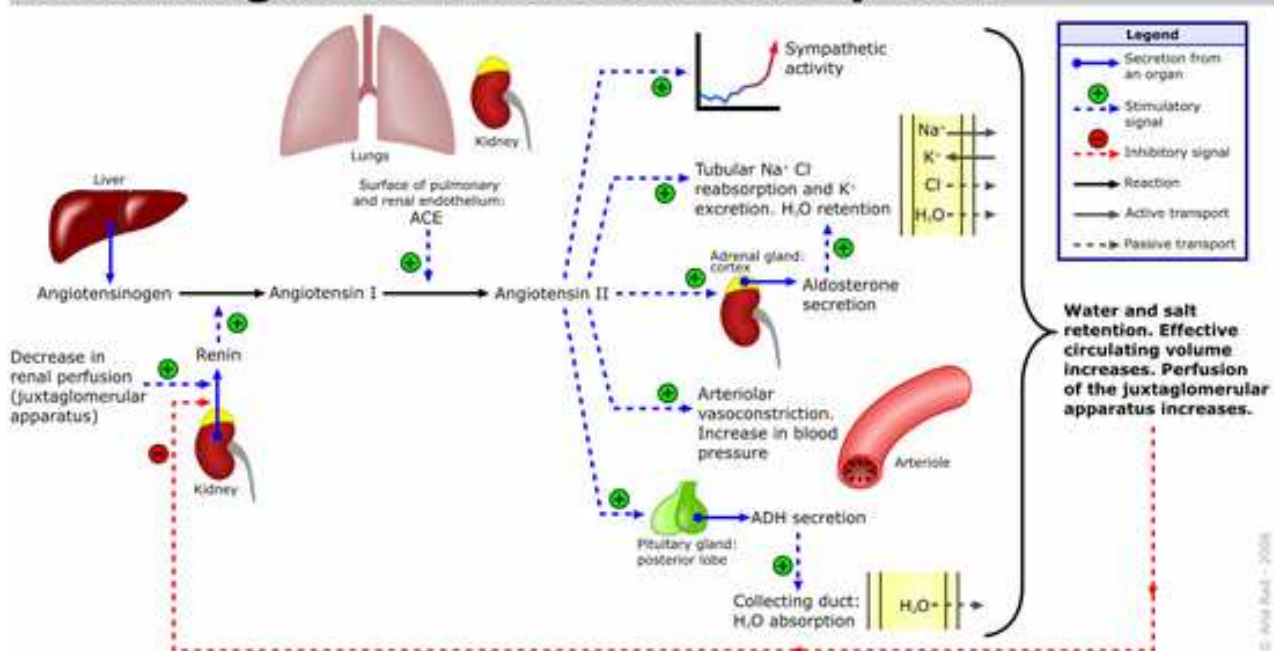
C. Meccanismi di controllo a lungo termine.

I meccanismi di controllo di prima linea ed intermedi non sono in grado di correggere completamente le possibili variazioni della pressione arteriosa, ma debbono essere considerati come dei dispositivi di sicurezza che, entrando rapidamente in funzione, evitano che i valori pressori si discostino troppo da quelli normali. Il solo meccanismo di controllo che è in grado di ovviare in maniera completa alle variazioni di pressione è quello a guenza dei più elevati valori di filtrato glomerulare), è di grado minore se calcolato come frazione del filtrato glomerulare (per ragioni opposte a quelle che abbiamo esposto a proposito dell'azione antidiuretica dell'angiotensina II). Calcolando che la quantità di liquido che filtra attraverso i glomeruli e che viene riassorbita nei tubuli è notevolmente superiore al volume urinario, è comprensibile che piccolissime variazioni di questi parametri possano avere importanza nel determinare sostanziali modificazioni nella escrezione del sodio.

Un altro meccanismo che è stato considerato è la produzione di ormoni natriuretici che può verificarsi quando sale la pressione arteriosa. Uno di questi è stato di recente identificato ed è

chiamato “fattore natriuretico atriale” o “atriopeptina”. È un polipeptide derivato da un precursore contenuto in granuli secretori che si trovano nei miociti degli atri. Esso viene rilasciato quando gli atri sono distesi (come può capitare quando è aumentata la massa circolante o quando questa viene “centralizzata” per contrazione dei piccoli vasi, comprese le venule) ed agisce incrementando il filtrato glomerulare ed inibendo la secrezione di renina e aldosterone (altre sue azioni sono una dilatazione arteriosa e venulare). Un secondo ormone natriuretico era stato originariamente postulato dopo la dimostrazione nel siero di ipertesi di un fattore solubile, ad azione simile a quella del glucoside cardioattivo uabaina. Il suo meccanismo d’azione consisterebbe nell’inibizione della pompa del sodio (il processo attivo che espelle sodio dalle cellule scambiandolo con il potassio) che, come è noto, agisce attraverso una ATPasi (detta Na^+ , K^+ ATPasi). Se l’aumento della pressione comportasse una stimolazione di questo ormone natriuretico uabaina-simile, il suo effetto sulla Na^+ , K^+ , ATPasi, e quindi sul trasporto del sodio a livello dei tubuli renali prossimali, determinerebbe un’inibizione del riassorbimento attivo di questo ione e di conseguenza una sua aumentata escrezione (ciò potrebbe spiegare la natriuresi da pressione). Recentemente, questo fattore è stato purificato e si è dimostrato che, almeno in parte, è rappresentato proprio dalla uabaina o da un suo isomero. Questa sostanza sarebbe perciò un costituente naturale dell’organismo, e in questo caso la farmacologia avrebbe anticipato la fisiologia. La struttura dell’uabaina è di tipo steroideo e, non sorprendentemente, si è visto che l’uabaina endogena è prodotta nei corticosurreni. Non è chiaro quale meccanismo regoli la secrezione di questo particolare ormone natriuretico.

Renin-angiotensin-aldosterone system



Sistema Renina Angiotensina Aldosterone

Tutto inizia nella **arteriola afferente** del glomerulo renale, che, nella sua media, presenta le cellule iuxtaglomerulari, che producono la renina in risposta a una riduzione del flusso ematico (ipotensione, ipovolemia, ecc).

La **RENINA** è un enzima in grado di attivare l'**ANGIOTENSINOGENO** (peptide inattivo prodotto dal fegato) trasformandolo in **ANGIOTENSINA I**, la quale, a sua volta, viene attivata ad

ANGIOTENSINA II per mezzo dell'**ACE** (enzima di conversione dell'angiotensina, che si trova a livello dei capillari polmonari).

L'ANGIOTENSINA II:

1. aumenta l'attività del **simpatico** per sostenere la gittata cardiaca e la pressione arteriosa;
2. aumenta il **riassorbimento** tubulare di liquidi e elettroliti riducendo l'afflusso di sangue al glomerulo;
3. stimola la secrezione di **aldosterone** da parte della corticale del surrene (l'aldosterone provoca il riassorbimento di sodio e liquidi e l'escrezione di potassio);
4. provoca **vasocostrizione** per sostenere la pressione arteriosa;
5. stimola la **sete** a livello ipotalamico;
6. stimola la secrezione di **ADH** da parte della neuroipofisi (l'ADH aumenta il riassorbimento di liquidi a livello dei tubuli distali e collettori del neurone

L'aldosterone è il più potente mineralcorticoide prodotto dai surreni. Esso determina ritenzione di Na e perdita di K. Nel rene, l'aldosterone provoca lo spostamento del Na dal lume del tubulo distale al citoplasma delle cellule tubulari in scambio con il K e l'idrogeno. Lo stesso effetto si verifica nelle ghiandole salivari, nelle ghiandole sudoripare e nelle cellule della mucosa intestinale, nonché negli scambi tra i liquidi intracellulari e quelli extracellulari. La secrezione dell'aldosterone è regolata dal sistema renina-angiotensina e in misura minore dall'ACTH. L'angiotensina II provoca la secrezione di aldosterone e, in misura molto minore, di cortisolo e deossicorticosterone. La ritenzione di Na e acqua derivante dall'aumento della secrezione di aldosterone fa aumentare la volemia e riduce la secrezione di renina. L'aldosterone viene misurato con metodiche radioimmunologiche.

La renina venne descritta un centinaio di anni fa da due autori scandinavi (Tigerstedt e Bergman).

La formazione di angiotensina I e II non si limita al sistema circolatorio, ma avviene anche a livello di altri tessuti. Altri enzimi, non ACE prendono parte alla trasformazione della angiotensina I in angiotensina II: fra questi una chimasi presente nel cuore e negli estratti di tessuti vascolari. Nel 2000 venne identificato un altro enzima, associato alla trasformazione dell'angiotensina: questo enzima, chiamato ACE2 non genera angiotensina II, ma aumenta la formazione di un'altra angiotensina, l'angiotensina 1-7.. Questo eptapeptide (angiotensina 1-7) determina vasodilatazione e accresce l'effetto inibitorio, per cui contribuisce all'abbassamento della pressione arteriosa. Non è la prima volta che, come avviene per molti sistemi del nostro organismo, convivono principi stimolanti, per esempio la coagulazione, insieme a principi di segno contrario, cioè anticoagulanti.

Gli effetti di tutti i peptidi angiotensina sono mediati dalla presenza di recettori sulla superficie cellulare. Il recettore AT1 media la maggior parte degli effetti usualmente associati all'angiotensina II. Il recettore AT2 antagonizza la maggior parte degli effetti del recettore AT1 come per esempio la proliferazione cellulare .

Sono disponibili molte classi di **farmaci** che inibiscono il sistema renina-angiotensina:

1. I farmaci simpaticolitici (β bloccanti), che impediscono la formazione di angiotensina II inibendo la liberazione di renina da parte del rene.
2. I farmaci ACE inibitori, che riducono la formazione di angiotensina II dalla angiotensina I, inibendo l'enzima ACE, ma non l'enzima ACE2 o gli altri enzimi che formano l'angiotensina II.
3. Gli inibitori dei recettori dell'angiotensina (ARB), che antagonizzano il legame della angiotensina II al recettore AT1.

Gli ACE inibitori e i bloccanti il recettore AT1 dell'angiotensina sono i due gruppi di farmaci più importanti per limitare l'attività del sistema renina-angiotensina. I dati, derivati dalla biologia, suggeriscono che vi sono alcune differenze fra questi due tipi di farmaci (vedi figura 1 e tabella 1).

Per esempio gli ACE inibitori non agiscono sulla generazione di angiotensina II da parte degli enzimi non ACE, mentre i bloccanti del recettore dell'angiotensina AT1 bloccano tutti i recettori AT1 e quindi tutti gli effetti della angiotensina II, qualunque sia la strada attraverso la quale essa è stata prodotta. Al contrario gli ACE inibitori interessano ugualmente i recettori AT1 e i recettori AT2, mentre i bloccanti il recettore AT1 (ARB) inibiscono i recettori AT1 e stimolano i recettori AT2. Questa nozione può contribuire nel chiarire il diverso potenziale terapeutico delle due classi di farmaci, in modo da poter difendere nel miglior modo il paziente dallo stroke. Tuttavia né gli ACE inibitori né i bloccanti il recettore AT1 inibiscono soltanto il sistema renina-angiotensina. Per esempio è ben conosciuto l'effetto della bradichinina sugli ACE inibitori.



INDAGINI DIAGNOSTICHE:

Test di routine

Glicemia
Colesterolemia totale e HDL
Trigliceridi
Uricemia
Creatininemia
Potassiemia
Emocromo
Esame urine completo

Test strumentali:

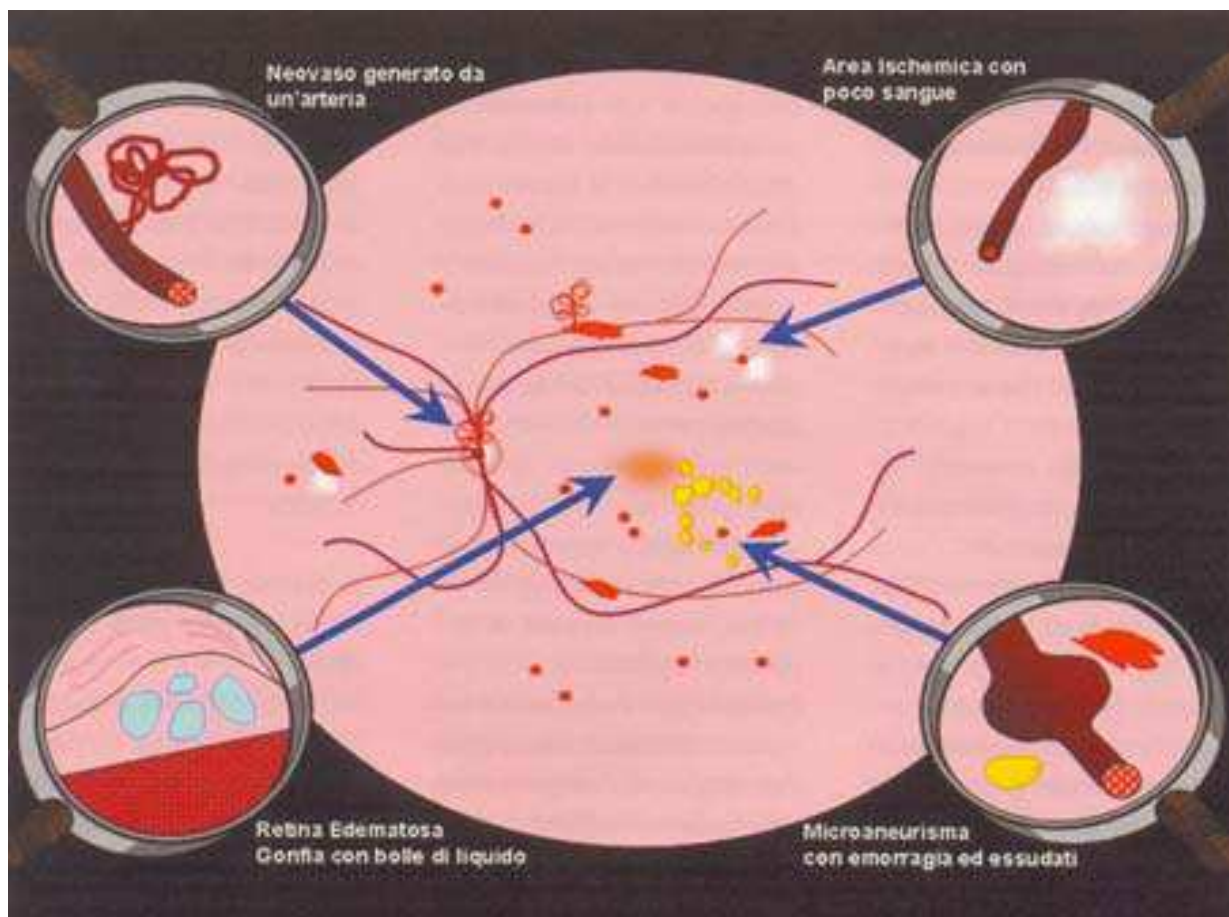
ECG
Ecocardiogramma
Ecocolordoppler TSA e femorali
Fundus Oculi
Da ripetere ogni 2 anni

La retinopatia ipertensiva

Quando i valori pressori sono più elevati, come in corso di ipertensione, i meccanismi di compenso vascolare non sono più sufficienti per proteggere il tessuto retinico e si determina uno sfiancamento degli sfinteri precapillari ed un'alterazione strutturale della parete vascolare che diventa incontinente.

Gli effetti della ipertensione arteriosa sulla circolazione retinica dipendono dalla durata dello stato ipertensivo, dai livelli dell'aumento pressorio, dal preesistente stato dei vasi retinici. Essi sono evidenziabili mediante l'esame del fondo oculare, infatti la retina è un tessuto in cui le arterie e le arteriole possono essere esaminate direttamente consentendo di osservare la progressione degli effetti vascolari della ipertensione.

Sottoporsi a controlli periodici oculistici è ancor più importante considerando che spesso proprio durante una visita il riscontro di alterazioni retiniche può talvolta contribuire alla diagnosi precoce di una ipertensione latente e consentire di iniziare un trattamento farmacologico adeguato. Per chi invece è già in cura per trattamento antipertensivo è consigliabile sottoporsi a controllo una volta l'anno.



Sintomi

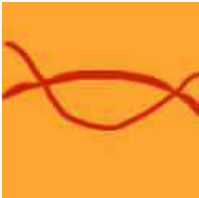
Nella maggioranza dei casi la retinopatia non presenta una sintomatologia molto evidente. Tuttavia con il progredire dell'ipertensione compaiono restringimenti delle arteriole, emorragie, essudati, edemi papillari che possono causare alterazioni grossolane della visione, scotomi (aree di non visione), e gravi riduzioni visive se in presenza di emorragie maculari o edema della papilla ottica.

Classificazione

La retinopatia ipertensiva viene classificata clinicamente in 4 stadi:

I stadio: è caratterizzato da un lieve restringimento delle arteriole retiniche;

II stadio: si osservano a livello degli incroci artero-venosi (cioè un incrocio tra un'arteria e una vena) segni peculiari, che in ordine di gravità sono:



Segno di Gunn: la vena, nel punto in cui l'arteria vi si sopragetta, appare spezzata nel suo decorso a causa della pressione esercitata dall'arteria alla vena.



Segno di Salus: il decorso della vena subisce uno spostamento repentino dopo l'incrocio con l'arteria (a U se i due vasi si incrociano perpendicolarmente, a S se si incrociano obliquamente)



Segno ingorgo: prima dell'incrocio la vena appare più grossa e tortuosa a causa di un accumulo ematico, mentre dopo risulta più snella e rettilinea

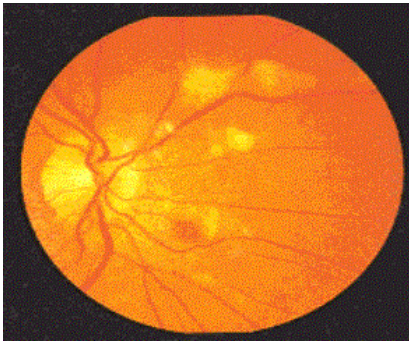


Segno di pretrombosi di Bonnet: consiste in uno spruzzo emorragico e in una presenza di essudati duri attorno al punto di incrocio

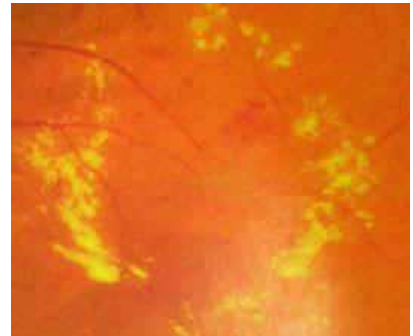


Riflesso a “filo di rame” e a “filo di argento”: è possibile osservare inizialmente un riflesso ramato del vaso stesso, che tardivamente assume una sfumatura argentea oltre che ad un calibro diminuito. L'aumentata riflessione della luce da parte delle arteriose è dovuta all'aumentata opacità delle pareti vascolari.

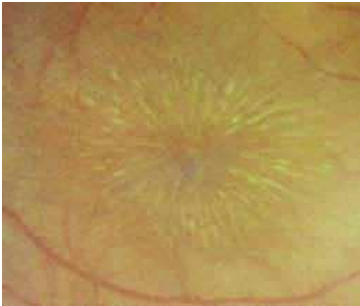
- **III stadio:** si osservano alterazioni non più solo a livello dei vasi stessi, quali emorragie, edemi, essudati “a fiocco di cotone” (chiazze biancastre a margini sfumati risultate da aree di non perfusione sanguigna/microinfarti).



Talvolta sono reperibili anche degli essudati “duri” con margini netti assumendo varie forme: a stella maculare, a cercine, ad arcipelago,.... Essi sono dei depositi di sostanze lipoproteiche.



essudati duri a cercine



essudati duri a stella maculare

- **IV stadio:**

insorge un rigonfiamento della testa del nervo ottico (papilla da stasi)



Trattamento

Il trattamento di questa forma di retinopatia consiste essenzialmente in un buon trattamento farmacologico antipertensivo, che normalmente previene la progressione delle lesioni

Conoscere, capire, essere competenti è un vantaggio per noi stessi e per gli altri.

La conoscenza aumenta il valore della vita e rende partecipi alla gestione della salute

Impara a controllarti la pressione. La tecnologia ti offre strumenti semplici:usali.