

Il sistema renina-angiotensina (Parte prima)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Il sistema renina-angiotensina è uno dei principali sistemi regolatori dell'apparato cardio-vascolare e del rene. I farmaci che ne bloccano la funzione si sono di recente dimostrati

utili nel ridurre gli effetti dell'arteriosclerosi, mediati dall'ipertensione. Anche se questi nuovi concetti non riguardano direttamente la pediatria, essi costituiscono un bagaglio culturale indispensabile anche per il pediatra. Una recente revisione dell'argomento offre l'opportunità per aggiornare le nostre conoscenze: Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007;369:1208-19.

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

Nella Figura 1 sono riportate le proteine, i peptidi, gli enzimi e i recettori di questo sistema.

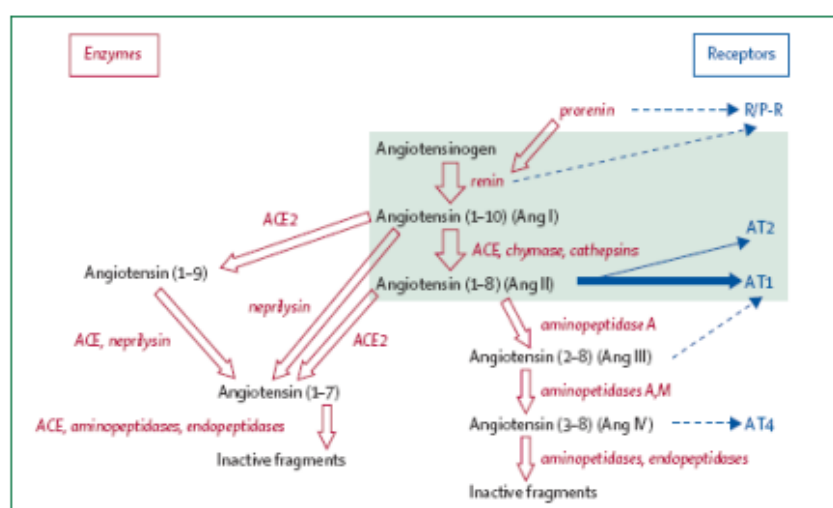


Figura 1. Schema semplificato delle proteine, dei peptonidi, degli enzimi e dei recettori del sistema renina-angiotensina (Schmieder RE et al, 2007)

La parte dello schema che si riferisce alla via classica è ombreggiata in grigio-verde. La renina separa il decapeptide angiotensina I (Ang I) dall'angiotensinogeno. L'angiotensina I viene poi convertita in angiotensina II (Ang II) togliendo due aminoacidi dal carbossiterminale. L'angiotensina II si lega a due sottotipi di recettori, AT1 e AT2. L'angiotensina II viene successivamente metabolizzata da altri enzimi fino alla formazione di frammenti inattivi.

Ang = angiotensina; ACE = enzima angiotensina convertente; R/P-R = recettore renina/prorenina.

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, come si vede nella figura 1 (parte centrale). 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 (vedi Tabella 2).

Tabella 1. Recettori del sistema renina-angiotensina, presenti sulla superficie cellulare (Schmieder RE et al, 2007)

Sigla e nome

Sigla e nome	Ligandi	Funzione	
AT1	Recettore tipo 1 dell'angiotensina II	Angiotensina II. Angiotensina III	Vasocostrizione, stimolazione della liberazione di aldosterone e attività simpaticomimetica, promozione della crescita cellulare, deposizione di matrice, infiammazione
AT2	Recettore tipo 2 dell'angiotensina II	Angiotensina II	Antagonizza gli effetti dell' AT1, promuove l'apoptosi, protegge il tessuto nervoso, possibile sinergismo con AT1 nel promuovere l'infiammazione
AT4	Recettore dell'angiotensina IV	Angiotensina IV, LVV-emorfin 7	Vasodilatazione, diminuisce il trasporto cellulare di sodio, migliora la memoria, probabilmente promuove l'infiammazione
R/p-R	Recettore della renina/prorenina	Renina e prorenina	Aumenta la formazione di angiotensina, inoltre promuove indipendentemente la deposizione di matrice
mas	mas oncogene	Angiotensina (1-7)	Antagonizza gli effetti dell' AT1, antidiuretico, inibisce la crescita cellulare.
mas	mas		

Angiotensina (1-7)

Antagonizza gli effetti dell' AT1, antidiuretico, inibisce la crescita cellulare.

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

- I farmaci simpaticolitici (β bloccanti), che impediscono la formazione di angiotensina II inibendo la liberazione di renina da parte del rene.
- 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.
- 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.

IL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

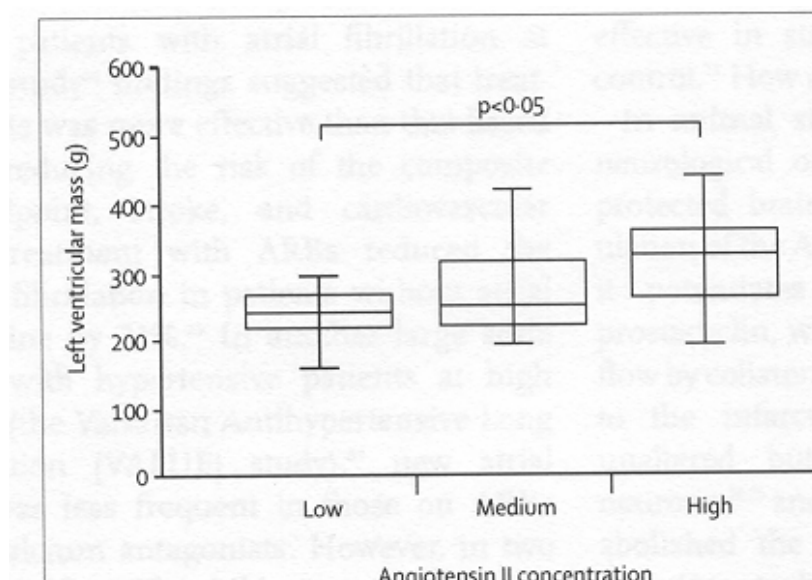
IPERTROFIA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Il primo organo a risentire dell'ipertensione arteriosa è il ventricolo sinistro, che diviene ipertrofico: ciò aumenta il rischio di eventi maggiori a carico del sistema cardio-vascolare di 2-5 volte. Le conseguenze dell'ipertrofia del ventricolo sinistro sono modulate dall'attività del sistema renina-angiotensina.

Alte concentrazioni di angiotensina II sono associate strettamente con la massa del ventricolo sinistro (vedi figura 2).

Figura 2. Massa del ventricolo sinistro in pazienti non trattati, in rapporto alle concentrazioni di angiotensina II, in relazione all'escrezione urinaria di sodio.

(Schieder RE et al, Circulation 1996;94:1304-9)



Da questi studi è risultato che varianti genetiche del recettore AT2 modulano il grado d'ipertrofia del ventricolo sinistro in pazienti ipertesi e predicono la comparsa degli eventi coronarici gravi. Pertanto l'attivazione del sistema renina-angiotensina aggrava l'ipertrofia del ventricolo sinistro in pazienti ipertesi, indipendentemente, o meglio in aggiunta al carico della pressione arteriosa sul ventricolo sinistro,

Esistono molte prove dell'associazione fra sistema renina-angiotensina e ipertrofia del ventricolo sinistro.

Dei 5 farmaci anti-ipertensivi, raccomandati per il trattamento di base, i calcio-antagonisti, gli ACE inibitori e i bloccanti il recettore AT1 riducono la massa del ventricolo sinistro in misura maggiore dei β bloccanti (inclusi quelli vasodilatatori) e dei diuretici (vedi figura 3).

In uno studio prospettico in pazienti ipertesi con ipertrofia del ventricolo sinistro, è stato riportato che la riduzione dell'ipertrofia è maggiore con il losartan (un bloccante del recettore AT1) che con l'atenololo (un β bloccante): questo effetto fu mantenuto, a livelli pressori simili, per 5 anni. Non è solo una questione di durata del trattamento o di raggiungimento di un abbassamento della pressione sanguigna, ma è la scelta del farmaco che determina una rilevanza clinica nel trattamento dell'ipertrofia del ventricolo sinistro. Molte prove cliniche hanno chiaramente indicato che la riduzione dell'ipertrofia ventricolare si traduce in una ridotta percentuale di complicazioni cardiovascolari e quindi in una prognosi migliore. Ne consegue che la riduzione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro rappresenta un obiettivo terapeutico nell'ipertensione primaria.

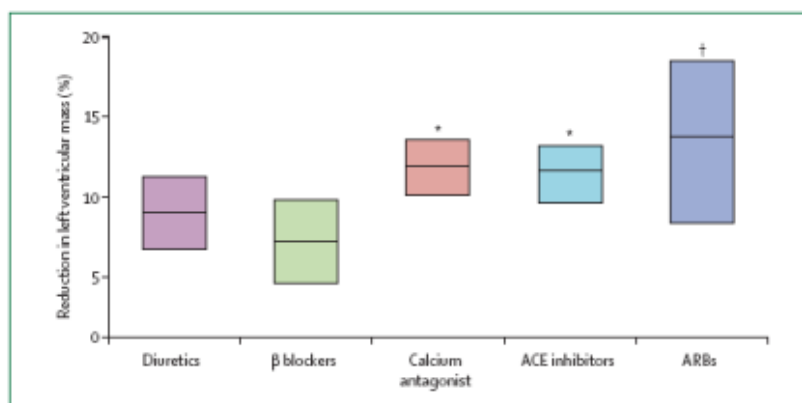


Figura 3. Riduzione della massa del ventricolo sinistro, secondo i vari regimi terapeutici adottati (Klingbeil AU et al, Am J Med 115:41-6;2003)

FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più comune: essa colpisce circa l'1% dei soggetti in età inferiore ai 65 anni e il 5% dei soggetti in età superiore ai 65 anni. La fibrillazione atriale aumenta il rischio di mortalità cardiovascolare di circa due volte e può essere identificata come la causa deter-

minante in oltre il 15% di tutti gli stroke. L'ipertensione è il più importante fattore di rischio della fibrillazione atriale. Negli individui ipertesi, l'età, il diametro dell'atrio sinistro e la massa del ventricolo sinistro sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo della fibrillazione atriale.

Nei pazienti ipertesi con fibrillazione atriale è stato osservato che il trattamento con inibitori del recettore AT1 sono più efficaci dei β bloccanti nel ridurre il rischio di stroke e di morte cardio-vascolare. Ugualmente il trattamento con antagonisti del recettore AT1 riduce la frequenza della fibrillazione atriale del 21%. Ugualmente la comparsa di fibrillazione atriale fu meno frequente nei soggetti trattati con inibitori del recettore AT1 che nei soggetti trattati con calcioantagonisti. D'altra parte in pazienti con insufficienza cardiaca, sia gli ACE inibitori che gli inibitori del recettore AT1 sono efficaci nella riduzione dello sviluppo della fibrillazione atriale. Ugualmente la combinazione di amiodarone con un inibitore del recettore AT1 o con un ACE inibitore è più efficace, nel mantenere il ritmo sinusale, della terapia con amiodarone da sola.

QUAL È IL MECCANISMO CON IL QUALE IL BLOCCO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA PREVIENE LA FIBRILLAZIONE ATRIALE?

Sperimentalmente è stato visto che il blocco del sistema non solo previene la dilatazione dell'atrio e la fibrosi atriale, ma rallenta la velocità di conduzione. Altri meccanismi sono l'aumento della concentrazione di potassio, l'abbassamento alla fine della diastole della pressione nel ventricolo sinistro e l'effetto diretto antiaritmico. A parte questi meccanismi vi sono oggi prove evidenti dell'importanza dell'infiammazione nella fibrillazione atriale. Biopsie eseguite in soggetti con fibrillazione atriale hanno trovato i segni dell'infiammazione nell'atrio sinistro, tanto che basse dosi di corticosteroidi hanno ridotto la ricomparsa della fibrillazione atriale. Il sistema renina-angiotensina sembra avere un ruolo chiave in questo processo, poiché la fibrillazione atriale altera l'espressione dei recettori AT2 e al contrario il blocco del sistema riduce il processo infiammatorio. Inoltre le statine, che riducono il processo infiammatorio per il loro effetto pleiotropico, riducono l'incidenza della fibrillazione atriale. Così il blocco del sistema renina-angiotensina risulta essere una nuova strategia terapeutica per la fibrillazione atriale.

STROKE

Dal punto di vista del paziente lo stroke è il più debilitante risultato della malattia cardio-vascolare. L'incidenza e la prevalenza dello stroke aumentano in modo lineare con l'età e la pressione sanguigna. Il più importante fattore nella prevenzione dello stroke è il miglior possibile controllo della pressione arteriosa. Molte metanalisi hanno dimostrato che gli inibitori del recettore AT1 e gli ACE inibitori sono efficaci nella prevenzione dello stroke al di là del controllo della pressione.

COME SPIEGARE TUTTO QUESTO?

Negli animali è stato visto che gli antagonisti del recettore AT1 migliorano l'evoluzione neurologica dell'ischemia cerebrale focale e proteggono il tessuto cerebrale dagli insulti ischemici. La stimolazione del recettore AT2 induce vasodilatazione ed esercita effetti neuroprotettivi in risposta all'ischemia indotta dalla lesione neuronale.

Il più importante fattore nella prevenzione dello stroke è il buon controllo della pressione sanguigna e il controllo della pressione sistemica aortica può essere di particolare importanza. L'effetto cerebro-protettivo della stimolazione dei recettori AT2 da parte degli antagonisti del recettore AT1 ha dimostrato un ulteriore importante mezzo clinico per ridurre l'incidenza dello stroke ischemico.