

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.10.2018

A cura di Giuliano Pinna

1	Il peptide natriuretico C nella regolazione della pressione arteriosa	p.2
2	Associazione tra picco mattutino e ipotensione ortostatica	p.5
3	Elementi predittivi ECG di FA in soggetti ipertesi e normotesi	p.7
4	Pressione arteriosa e altitudine	p.8
5	Microbiota, TMAO e ictus	p.17
6	Diagnosi di aldosteronismo primario chirurgico: è meglio la TC o il prelievo venoso dalle vene surrenaliche?	p.18
7	Forme ereditate di iperaldosteronismo primario: nuovi geni, nuovi fenotipi e proposta di una nuova classificazione	p.21
8	Adrenalectomia robotica	p.23
9	Patologia microvascolare postinfartuale e ipertensione	p.24
10	Diametro carotide e rimodellamento	p.26

❖ Il peptide natriuretico C nella regolazione della pressione arteriosa

Premessa

Nel 1981, de Bold e colleghi pubblicarono uno studio fondamentale che confermò il concetto che il cuore è un organo endocrino che produce il peptide natriuretico atriale di tipo A (ANP) e il peptide natriuretico di tipo B (BNP), le cui azioni sono centrali per la pressione arteriosa (BP) e l'omeostasi dei liquidi. Specificamente ANP e BNP, che agiscono tramite il recettore guanilato ciclasi A (GC-A) e la generazione del suo secondo messaggero, il guanosin 3'5' monofosfato ciclico (cGMP), regolano la BP e mantengono l'equilibrio idroelettrico attraverso uno spettro di effetti biologici complementari che include la vasodilatazione arteriosa, la natriuresi, la diuresi e la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (che, come sappiamo, è vasocostrittore e liquido ritentivo). Anzi, studi sperimentali sull'inattivazione genica hanno definitivamente dimostrato che una privazione di ANP, BNP, o GC-A si traduce in un aumento della pressione arteriosa vera e propria ipertensione, mentre le varianti genetiche umane che portano ad un aumento dei livelli circolanti di ANP o BNP si associano a diminuzione della pressione arteriosa e del rischio di ipertensione, oltre a una riduzione del rischio di obesità e sindrome metabolica.

Inoltre, nuovi agenti antipertensivi mirati ai percorsi ANP/BNP/GC-A sono in fase di sviluppo clinico, tra cui potenti e duraturi analoghi basati sull'ANP, come per es. sacubitril/valsartan in cui uno dei suoi componenti attivi blocca la neprilisina, l'enzima che degrada il peptide natriuretico.

Il peptide natriuretico di tipo C (CNP) è il fratello più giovane della famiglia dei peptidi natriuretici, e viene prodotto prevalentemente nell'endotelio. In parte, il CNP viene erroneamente chiamato *natriuretico*, poiché ha proprietà natriuretiche e diuretiche piuttosto limitate nonostante sia sintetizzato nel rene. Esso si lega selettivamente al recettore GC-B, e si pensa che sia principalmente coinvolto nella regolazione della crescita ossea attraverso, appunto, il recettore GC-B e il cGMP; in particolare, modelli murini con silenziamento di CNP o GC-B, così come le mutazioni genetiche negli esseri umani, provocano un grave nanismo.

Più recentemente, però, degli studi hanno fornito prove che anche il CNP potrebbe essere più criticamente coinvolto nell'omeostasi cardiovascolare di quanto precedentemente si pensasse.

In effetti, il CNP possiede una serie di proprietà biologiche benefiche e protettive che includono

- l'inibizione della fibrosi
- la proliferazione dei vasi della muscolatura liscia
- la promozione del rilasciamento dei cardiomiociti
- la stimolazione della rigenerazione delle cellule endoteliali.

Studi recenti suggeriscono anche che il CNP possa modulare il tono vascolare e la BP attraverso il targeting non solo del meccanismo GC-B, ma col coinvolgimento del recettore del peptide natriuretico (*natriuretic peptide clearance receptor*).

Sebbene il CNP sia il peptide natriuretico più suscettibile alla degradazione da parte della neprilisina, aumenti del CNP plasmatico sono associati a comorbidità cardiovascolare e sono indicativi di rischio di infarto del miocardio nella popolazione generale

ANP
BNP

Agiscono tramite il recettore guanilato ciclasi A (GC-A) e la generazione del secondo messaggero (cGMP)

CNP
Agisce tramite il recettore guanilato ciclasi B (GC-B) e la generazione del secondo messaggero (cGMP). Principalmente coinvolto nella crescita ossea ma recentemente gli sono state attribuite proprietà sulla omeostasi cardiovascolare

Il messaggio

- Il peptide natriuretico di tipo C endoteliale (CNP) partecipa alla regolazione locale del tono vascolare.
- Il recettore della guanil ciclasi-B che sintetizza il suo GMP ciclico è espresso in diversi tipi di cellule vascolari (come le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce e i periciti pericapillari), ma esattamente come medi gli effetti del CNP non è chiaro.
- Questo studio, utilizzando nuovi modelli di topi modificati geneticamente ha dimostrato che
 - L'attivazione del segnale guanilil ciclasi-B/cGMP nei periciti diminuisce le resistenze a livello del microcircolo e con esse la pressione arteriosa, mentre
 - Le cellule muscolari lisce del macrocircolo non sono coinvolte in questo segnale endoteliale GB-B.

Il nocciolo è l'attivazione del segnale GC.B nei periciti.

Quindi il CNP partecipa a un discorso incrociato locale tra cellule endoteliali e periciti.

Significato clinico

La microcircolazione determina in gran parte le resistenze periferiche complessive.

La disfunzione delle cellule endoteliali e l'aumento delle resistenze microvascolari sono importanti determinanti dell'ipertensione arteriosa essenziale.

È ipotizzabile che una diminuita risposta del CNP endoteliale al segnale della GC-B dei periciti partecipi alla fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa.

Sulla base di questi risultati si ritiene che l'aumento farmacologico del segnale endogeno del CNP nei periciti, per esempio, da sacubitril/valsartan (LCZ696, che inibisce la degradazione della CNP mediata dalla neprilisina), possa fornire un utile strumento terapeutico per combattere l'aumento delle resistenze vascolari e quindi ipertensione.

Per approfondire

Gli AA hanno cercato di vedere se la risposta vasodilatatrice al CNP vari lungo l'albero vascolare, cioè se il recettore GC-B sia espresso nelle cellule microvascolari.

I topi con un gene GC-B (Npr2) floxed sono stati incrociati con linee Tie2-Cre o PDGF-R β -CreERT2 per sviluppare topi privi di GC-B nelle cellule endoteliali o nelle SMC arteriolari precapillari e nei periciti capillari.

La microscopia intravitale (*), l'emodinamica invasiva e non invasiva, studi di fluorescenza di trasferimento di energia dei livelli di cAMP periciti in situ e la fisiologia renale sono stati combinati per analizzare se e come il segnale CNP/GC-B/cGMP moduli il tono microcircolatorio e la pressione arteriosa

RISULTATI:

Gli studi di microscopia intravitale hanno rivelato che l'effetto vasodilatatorio del CNP aumenta nelle arteriole di piccolo calibro e nei capillari.

Il CNP non ha impedito la vasocostrizione acuta indotta dalla endotelina-1 nelle arteriole prossimali, ma gli effetti dell'endotelina sono stati completamente invertiti dal CNP nelle arteriole precapillari e nei capillari.

Nelle arteriole del microcircolo, il recettore GC-B è espresso nelle cellule endoteliali e nei periciti.

È da notare che gli effetti vasodilatatori del CNP sono rimasti preservati nei topi con delezione della GC-B endoteliale, ma sono stati aboliti nei topi privi di GC-B nelle cellule muscolari lisce dei vasi della microcircolazione e nei periciti microcircolatori.

Il CNP, tramite il segnale GC-B/cGMP, modula 2 cascate di segnali nei periciti:

1. attiva la protein chinasi I cGMP-dipendente per fosforilare bersagli a valle come la fosfoproteina citoscheletro-associata vasodilatatore-attivata
2. inibisce la fosfodiesterasi 3A, migliorando così i livelli di cAMP pericito. Alla fine questi percorsi prevengono aumenti indotti dall'endotelina dei livelli di calcio e della contrazione dei periciti.

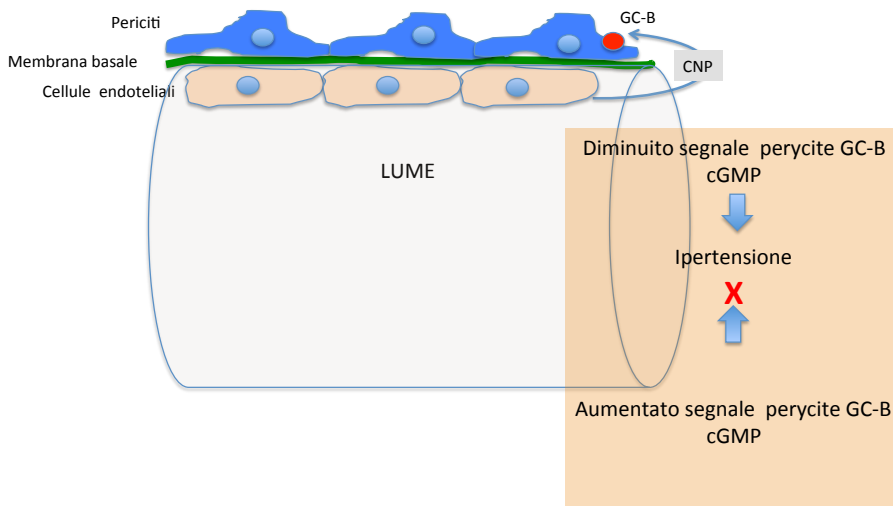
Topi con delezione di GC-B nel SMC microcircolatorio e nei periciti hanno elevate resistenze periferiche e ipertensione arteriosa cronica senza cambiamenti nella funzione renale.

CONCLUSIONI: questi studi indicano che il CNP endoteliale regola il flusso sanguigno distale arteriolare e capillare. Il segnale GC-B/cGMP indotto dal CNP nel SMC e nei periciti microvascolari è essenziale per il mantenimento di una normale resistenza microvascolare e di una normale pressione arteriosa.

() MICROSCOPIA
INTRAVITALE
Sviluppata all'IRCCS
Ospedale San
Raffaele di Milano,
permette di vedere
in tempo reale,
dall'interno, il
funzionamento del
sistema
immunitario.*

*Sono stati sviluppati topi
privi di GC-B*

*Come il segnale CNP/gC-
B/cGMP modula il tono
microvascolare?*



Se la GC-B viene deleta nell'endotelio non succede niente, ma se viene deleta nelle cellule muscolari lisce e nei pericyti della microcircolazione vengono a perdersi gli effetti vasodilatatori

Liberamente tratto dalla figura dell'editoriale

Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Acts on Pericytes to Regulate Microcirculatory Flow and Blood Pressure

Spiranec et al.

Circulation. 2018;138:494–508. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383

Parole chiave CNP

❖ 2. Associazione tra picco mattutino e ipotensione ortostatica

Premessa

L'ipotensione ortostatica (OH) è una situazione complessa che aumenta il rischio di cadute, di eventi cardiaci, di scompenso cardiaco e di ictus, tutte condizioni associate a considerevole mortalità e morbilità. Purtroppo non abbiamo evidenze sufficienti sul trattamento antipertensivo nei pazienti con OH, tra l'altro spesso anziani, con polipatologie e in politrattamento: gli anziani sono particolarmente inclini a sviluppare OH perché l'invecchiamento si associa a compromissione di vari meccanismi di compensazione dei cambiamenti della postura.

L'argomento è importante, perché l'OH è la causa più frequente di sincope nei pazienti anziani, e l'ora più critica è il primo mattino. Ma anche la pressione arteriosa (BP) aumenta improvvisamente nel primo mattino (MBPS- Morning Blood Pressure Surge- picco mattutino della pressione). Niente di strano dunque che queste due condizioni possano contribuire a incrementare quella che è quasi una caratteristica degli eventi e della morbilità-mortalità cardiovascolare: l'insorgenza nel primo mattino.

Tuttavia, studi che indagano sull'associazione tra eventi CV e MBPS hanno prodotto risultati contrastanti.

Il Tilt table test (TTT) è stato inizialmente descritto nel 1986 come strumento per diagnosticare la sincope di origine sconosciuta e

BP	Blood Pressure
CV	CardiVvascolare
HT	HyperTension
MBPS	Morning Blood Pressure Surge
OH	Orthostatic Hypotension
TTT	Tilt Table Test

viene anche utilizzato per la valutazione di neuropatia autonoma in una varietà di condizioni. Recentemente il modello di risposta al TTT è stato usato per diagnosticare l'OH (specialmente il tipo ritardato).

Il messaggio

Gli AA di questo lavoro hanno studiato l'associazione tra MBPS e OH in pazienti in trattamento per ipertensione e in uno studio prospettico su quasi 300 pazienti hanno riscontrato che un MBPS aumentato, che può essere rilevato facilmente dall'ABPM 24 h, predice in modo indipendente l'insorgenza di OH.

Ogni 10 mmHg di aumento del MBPS provocava un aumento del tasso di OH del 29.6%.

Per approfondire

nello studio, prospettico, sono stati inclusi 297 pazienti (età media: 53.8 ± 10.7 anni, maschio/femmina: 101/196) con ipertensione essenziale. Il TTT è stato eseguito per fare diagnosi di OH, che è stata classificata in tre gruppi

- iniziale insorta in 0-15 sec
- classica da 15 sec a 3 min
- ritardata da 3 min a 30 min

I pazienti sono stati classificati in due gruppi principali:

- con OH
- senza OH.

Il MBPS è stato calcolato come differenza tra la BP media durante le 2 h dopo il risveglio e la più bassa BP notturna.

Il MBPS è stato calcolato come differenza tra la BP media durante le 2 h dopo il risveglio e la più bassa BP notturna.

Risultati

È stata rilevata:

OH iniziale	in 2	pazienti
OH classica	in 7	pazienti
OH ritardata	in 20	pazienti
OH ritardata con sincope	in 2	pazienti.

Inoltre

- Il MBPS, ma anche certi tipi di farmaci (diuretici tiazidici e α -bloccanti, NON ACEI, ARBs, CCB o loro combinazioni) sono stati associati in modo indipendente con OH.
- Il cut-off era di 35 mmHg per la previsione della ricorrenza di OH (sensibilità: 58.0%, specificità: 68.0%). L'area sotto la curva era 0.657 (95%CI da 0.553 a 0.771, P = 0.004).
- È stato riscontrato che ogni 10 mmHg di aumento del MBPS provocava un aumento del tasso di OH del 29.6%.

MBPS predittore indipendente di OH

PUNTI CHIAVE

- Il MBPS è un parametro indipendente per OH e può essere rilevato facilmente dalla ABPM.
- L' OH è risultata più rilevante nei pazienti trattati con α -bloccanti e diuretici tiazidici. In particolare, l'uso dei diuretici tiazidici è stato predittivo indipendente di OH.
- Non ci sono state relazioni tra gli ACEI, gli ARBs, i CCB o loro combinazioni sull'insorgenza di OH.
- Questi risultati sono coerenti con la letteratura, anche se i partecipanti allo studio erano più giovani rispetto alla maggior parte dei gruppi in altri studi.

Morning blood pressure surge is associated independently with orthostatic hypotension in hypertensive patients under treatment

Hakan Cafa et al.

Blood Pressure Monitoring 2018, 23:191-197

Parole chiave: picco mattutino ipotensione ortostatica

Commento di Franco Rabbia

Articolo molto interessante perché fornisce un'ulteriore chiave di valutazione del morning surge ed un parametro di cut off. C'è da dire che il tipo di calcolo effettuato del Mor Surge è solo uno dei tanti, ma forse quello più utilizzato. Sarebbe stato utile nel lavoro valutare anche l'ora di somministrazione dei farmaci.

Comunque su morning surge e dipping c'è una bella review di Kario su Hypertension (2018; 71: 997-1009)

❖ **3. Elementi predittivi elettrocardiografici di fibrillazione atriale in soggetti normotesi e ipertesi**

Lo scopo di questo studio era di confrontare il valore predittivo delle anomalie ECG per la fibrillazione atriale (FA) in soggetti non ipertesi rispetto a quelli ipertesi. Per questo motivo gli AA hanno registrato l'ECG e hanno misurato i fattori di rischio cardiovascolare convenzionali in un campione nazionale di 5813 finlandesi. I partecipanti sono stati divisi in

- non ipertesi (n = 3148)
- ipertesi (n = 2665) e sono stati seguiti per l'incidenza di fibrillazione atriale.

È stata valutata la capacità predittiva di 12 anomalie ECG per la fibrillazione atriale utilizzando modelli Fine-Grey regolati multivariati.

Durante un follow-up di 11.9 ± 2.9 anni, hanno sviluppato FA

- 111 partecipanti non ipertesi
- 301 partecipanti ipertesi.

Quali sono gli elementi ECG che hanno predetto, o meglio, che possono aver predetto, l'insorgenza di FA?

- Un'onda T negativa nelle derivazioni laterali ha predetto la fibrillazione atriale sia nei soggetti non ipertesi (HR, 4.59; 95%CI da 1.84 a 11.44) che in quelli ipertesi (HR, 1.81, 95%CI da 1.16 a 2.84).

- Nei partecipanti non ipertesi erano correlati alla fibrillazione atriale:
 - incrementi 1-SD nell'intervallo QTc *HR, 1.42, 95%CI da 1.18 a 1.71*
 - ampiezza dell'onda T in aVR *HR, 1.40, 95%CI da 1.10 a 1.80*
- Negli ipertesi, hanno predetto la FA
 - un intervallo PR prolungato *HR, 1.59, 95%CI da 1.05 a 2.41*
 - una prolungata durata dell'onda P *HR, 1.43, 95%CI da 1.07 a 1.91*
 - un'ipertrofia ventricolare sinistra secondo i criteri di Sokolow-Lyon *HR, 1.55 95%CI da 1.12 a 2.14*
 - la scarsa progressione dell'onda R *HR, 1.42, 95%CI da 1.18 a 1.71*
- Nei pazienti non ipertesi, rispetto ai pazienti ipertesi,
 - Il QTc e l'ampiezza dell'onda T in aVR erano i principali predittori di FA.

Le anomalie dell'ECG hanno migliorato la previsione del rischio solo marginalmente (area delta sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore = 0.000-0.005).

Conclusione:

Diverse anomalie dell'ECG si associano all'incidenza di fibrillazione atriale nei soggetti ipertesi e non ipertesi, ma forniscono solo un valore predittivo incrementale marginale. L'intervallo QTc e l'ampiezza dell'onda T in aVR possono essere più forti predittori di incidenza di fibrillazione atriale nei soggetti non ipertesi rispetto ai soggetti ipertesi.

Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation in nonhypertensive and hypertensive individuals

Lehtonen, Arttu O.; Langén, Ville L.; Porthan, Kimmo; More

Parole chiave: fibrillazione atriale Anomalie ECG

❖ 4. Ipertensione sistemica e altitudine

[Il messaggio](#)

Lo sviluppo dell'ipertensione sistemica è influenzato da determinanti genetici, razziali, geografici e ambientali, compresa l'alta quota, generalmente definita come >2500 metri sopra il livello del mare.

Secondo una stima recente, ≈83 milioni di persone vivono a >2500 m; si tratta di popolazioni raggruppate principalmente nell'Asia Centrale, nelle Ande e nell'Africa Orientale.

Questi abitanti delle alte quote, chiamati highlander, in contrapposizione agli abitanti della pianura, chiamati lowlander, sono cronicamente esposti ad una relativa ipossia, che ha importanti conseguenze sul sistema cardiovascolare e sulla regolazione della pressione arteriosa (BP).

Diversi studi recenti si sono concentrati sui cambiamenti emodinamici acuti e subacuti nei lowlanders bianchi acutamente esposti all'alta quota. Tuttavia, si sa poco dei precisi meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione cronica ad alta quota, delle differenze nelle caratteristiche dell'ipertensione cronica tra varie altitudini o l'efficacia degli agenti antipertensivi negli highlander cronici. Del resto, persone che vivono in paesi a basso reddito, come la maggior parte degli highlander, dimostrano una maggiore prevalenza di malattie non trasmissibili, compresa l'ipertensione. E anche se la OMS considera l'ipertensione come un problema di salute pubblica globale, il vero carico dell'ipertensione e delle sue complicazioni in alta quota rimane non ben definito.

In questa review, gli AA hanno riassunto e integrato le conoscenze attuali sull'associazione tra alta quota e ipertensione, i fenotipi cardiovascolari osservati in alta quota, gli effetti dell'alta quota sul sistema cardiovascolare, e i principali percorsi biologici della regolazione della BP, così come le potenziali implicazioni terapeutiche. Sebbene i meccanismi nell'esposizione all'alta quota in acuto e in cronico a volte si sovrappongano, gli AA hanno cercato di distinguere tra effetti vascolari acuti e cronici dell'esposizione.

Da quanto emerge dalla review si vede che il problema è molto complesso e non riguarda solo l'esposizione acuta degli abitanti della pianura alle alte quote, ma la predisposizione che i montanari hanno all'ipertensione. Che non è per tutti uguale: ci sono differenze, per esempio tra gli abitanti delle Ande e quelli del Tibet nei processi fisiopatologici che portano all'ipertensione e dei quali bisogna tener conto anche nelle condotte terapeutiche. Su questi processi influiscono fattori genetici e ambientali che non sono ancora del tutto chiari.

[Per approfondire](#)

Effetti noti dell'alta quota sul sistema cardiovascolare

L'altitudine costituisce un ambiente ipossico ipobarico, nel quale la pressione atmosferica più bassa determina una più bassa pressione per lo scambio di gas nei polmoni; quindi, in definitiva, meno ossigeno è disponibile per i processi metabolici fisiologici.

Il mal di montagna cronico è l'esagerata risposta alla cronica ipossiemia ed è caratterizzato da un marcato aumento della produzione di globuli rossi come tentativo di superare il ridotto apporto di ossigeno ai tessuti, con effetti deleteri sulla viscosità del sangue, la ventilazione e il bilancio acido-base.

L'ipossia cronica innesca anche un'ipertensione polmonare e un'insufficienza cardiaca destra a causa di una vasocostrizione polmonare sostenuta dall'ipossia. Ma esistono risposte diverse a seconda delle popolazioni di highlander: dati rilevati dagli highlander andini e tibetani mostrano diverse risposte all'ipossia cronica, molto meno frequente nei tibetani. Perché questo? È possibile che sia da riferire al fatto che i tibetani si stabilirono a quelle quote molto prima (~25 000 anni fa) rispetto agli andini (~11 000 anni fa).

Highlanders: abitanti di alte quote
Lowlanders: abitanti delle pianure
Gli highlanders sono più propensi ad avere ipertensione, ma ci sono differenze etniche e ambientali

L'altitudine costituisce un ambiente ipossico ipobarico

Non esiste solo il mal di montagna acuto, ma anche cronico, dovuto all'esagerata risposta all'ipossiemia cronica
→ aumento dell'Ht
→ ipertensione polmonare

Diversi tipi di highlanders

Impatto dell'etnia sull'associazione tra alta quota e ipertensione sistemica

I lowlanders esposti alle alte quote mostrano un aumento della BP durante i primi giorni. I meccanismi sottesi a questa risposta includono l'attivazione del sistema adrenergico, l'aumento della rigidità arteriosa, il rilascio dell'endotelina e la riduzione delle risposte vasodilatatorie. Viceversa, l'unico studio che ha indagato i cambiamenti della BP in popolazioni bianche della pianura esposte all'alta quota per più di 2 anni ha dimostrato una riduzione della BP sistolica e diastolica.

I lowlanders esposti ad alte quote nei primi giorni mostrano un aumento della BP (per attivazione di sistemi vasomotori, ma dopo 2 anni è stata dimostrata una diminuzione della BP) Gli highlanders costituiscono un capitolo a parte

Le cose stanno diversamente per gli highlanders: la prevalenza dell'ipertensione alle diverse altitudini varia da poco più dell'8% a più del 55% ma, come accennato sopra, gli highlanders non rispondono in maniera univoca: l'etnia è molto importante, ed è solo uno dei fattori: uno studio retrospettivo che includeva 16.913 tibetani highlander riportava una correlazione significativa tra l'altitudine e la penetrabilità dell'ipertensione con un aumento del 2% per ogni ≈ 100 m sopra i 3000 m.

Presi insieme, i dati disponibili suggeriscono un'associazione positiva tra livelli di altitudine e ipertensione nei tibetani in contrasto con gli andini, nei quali sembra esserci una correlazione da neutra a negativa.

Tuttavia, gli studi disponibili sono limitati dal fatto che non tengono conto di potenziali fattori confondenti, tra cui fattori ambientali e di stile di vita. Un'importante limitazione degli studi disponibili è la mancanza di misurazioni standardizzate ben convalidate della BP.

Negli highlanders tibetani sembra esserci una correlazione tra livelli di altitudine e ipertensione, negli andini sembra di no

Inoltre, gli studi disponibili tendevano a concentrarsi sulla BP office, mentre l'importanza dell'ABPM e della HBPM, che tra l'altro rendono conto dei modelli circadiani di variabilità è sempre più riconosciuta.

Struttura vascolare e funzione in relazione all'alta quota

Esposizione acuta / subacuta

Rispetto alle misurazioni a livello del mare, l'esposizione acuta (3 gg) e subacuta all'alta quota nei bianchi lowlanders è stata associata alla variazione di molti indici emodinamici.

Questi cambiamenti vascolari dopo l'esposizione acuta / subacuta all'alta quota sono stati attribuiti almeno parzialmente allo stress ossidativo. Sicuramente ha importanza l'NO: la risposta fisiologica all'altitudine si manifesta come redistribuzione del sangue verso il cervello per proteggerlo dagli effetti deleteri dell'ipossia.

In modelli sperimentali l'ipossia è stata associata ad un aumento di biodisponibilità di NO, che ha provocato un aumento del flusso ematico cerebrale (CBF). È interessante notare che il nitrato inorganico (con l'aumento dei livelli di NO_2^-) non produce importante vasodilatazione cerebrale al livello del mare, mentre il fenomeno può verificarsi in quota, date le differenze nella pO_2 microvascolare cerebrale

Ma è un problema che richiede ulteriori ricerche

Bisogna assolutamente preservare il flusso cerebrale Ipossia \rightarrow NO \rightarrow flusso cerebrale

Esposizione cronica

Rispetto ai lowlander bianchi, gli highlander tibetani mostrano un minore spessore intima/media carotidea, un maggiore diametro dell'arteria carotide comune, un maggiore diametro dell'arteria brachiale superiore (dopo la regolazione per la superficie corporea), e altre modificazioni emodinamiche che indicano che in essi si verifica, a differenza delle situazioni in acuto, un rimodellamento eccentrico delle arterie di conduttanza, con o senza aumento della rigidità arteriosa.

Negli highlanders tibetani si verifica un rimodellamento eccentrico delle arterie di conduttanza

Regolazione della BP in alta quota

Sistema nervoso adrenergico

Esposizione acuta / subacuta

Esiste una stretta relazione tra ipossia ipobarica acuta e attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS).

L'esposizione acuta all'alta quota e la successiva ipossiemia sono seguite dall'attivazione dei chemocettori arteriosi periferici che stimolano il centro adrenergico nel midollo allungato, aumentando l'attività adrenergica. Le concentrazioni plasmatiche e urinarie di catecolamine (specialmente norepinefrina) rimangono invariate entro i primi 1-2 giorni di esposizione all'alta quota, ma aumentano successivamente.

I farmaci antiadrenergici (beta e alfabloccanti) danno risultati contrastanti, in linea di massima con una risposta assente o limitata.

Questa limitata risposta all'esposizione acuta e subacuta può essere correlata a cambiamenti della densità dei recettori adrenergici in alta quota, come è stato dimostrato in esperimenti sull'animale, nei quali è stata anche dimostrata una downregulation dei recettori adrenergici (beta e alfa. È stata descritta una downregulation degli alfa2 recettori nell'animale, e questo nonostante potrebbe giocare un ruolo importante nell'iperattività del SNS

La compromissione dell'autoregolazione cerebrale arteriosa durante l'esposizione acuta è accompagnata da un aumento del CBF, che raggiunge un picco dopo 3 giorni, gradualmente poi decrescendo a livelli normali. Questa risposta sembra esercitare un mantenimento preferenziale del CBF sul tronco cerebrale per proteggere l'erogazione di ossigeno ai centri cardiorespiratori.

Gli effetti dell'attivazione del SNS sulla regolazione del CBF alle alte quote rimangono poco chiari. Tuttavia, è stato postulato che nelle alte quote, in presenza di un'autoregolazione cerebrale arteriosa compromessa, l'aumento della BP possa essere un meccanismo compensatorio per mantenere il CBF l'ossigenazione e il metabolismo cerebrali. Viste queste considerazioni, bisogna fare attenzione quando si valuta il rapporto rischio/beneficio dell'uso di antipertensivi a breve termine per attenuare le risposte acute della BP in quota tra i lowlander cronici perché queste ultime possono fornire protezione contro il danno cerebrale ipossico.

Esposizione cronica

In quota, un'iperattività simpatica è stata descritta nei nativi andini, che però hanno un CBF inferiore rispetto ai lowlanders, mentre i tibetani sembrano presentare un CBF più alto dei lowlanders. Queste differenze potrebbero essere spiegate da differenze nel metabolismo cerebrale (Andini: riduzione della captazione metabolica del glucosio cerebrale; Tibetani: aumento della biodisponibilità di NO con una maggiore erogazione di ossigeno).

Nessun dato sull'efficacia dei bloccanti adrenergici in highlander cronici ipertesi è attualmente disponibile

Le concentrazioni plasmatiche e urinarie di catecolamine rimangono invariate entro i primi 1-2 giorni di esposizione all'alta quota, ma aumentano successivamente.

La priorità assoluta viene data al flusso cerebrale, e l'ipertensione potrebbe essere un meccanismo compensatorio: attenzione quindi a non essere troppo aggressivi nelle esposizioni brevi all'alta quota.

Differenze ne CBF tra Andini e Tibetani

Sistema renina-angiotensina-aldosterone

Esposizione acuta / subacuta

L'esposizione acuta alle alte quote sopprime transitoriamente l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che però aumenta dopo circa 12 giorni: quindi anche il ritmo dell'ascesa alle alte quote dovrebbe essere preso in considerazione negli studi per valutare gli effetti degli agenti antiipertensivi nei lowlanders

Inizialmente si ha una inibizione del RAAS

Esposizione cronica

I dati sui livelli plasmatici dell'enzima di conversione dell'angiotensina- (ACE) alle alte quote non sono concordi, ma c'è un interesse crescente sui polimorfismi del gene dell'ACE, che sembrano ricoprire un ruolo negli adattamenti del sistema vascolare. I lowlanders esposti alle alte quote con livelli più alti di ACE hanno sviluppato un maggiore aumento della BP.

Differenze genetiche: interesse sul polimorfismo dell'ACE Ma ancora molto da scoprire

Se queste differenze genetiche influiscano sull'efficacia degli ACE-inibitori in quota non si sa: abbiamo qualche dato su enalapril e valsartan che sembra siano efficaci indipendentemente dall'altitudine, col valsartan che ha mostrato un profilo di sicurezza migliore.

La relazione tra aldosterone plasmatico e BP durante l'esposizione cronica all'alta quota o al ruolo potenziale di blocco dei recettori dell'aldosterone in quota negli highlander cronici è sconosciuto.

Inibitori dell'anidraasi carbonica

Esposizione acuta / subacuta

Sebbene gli inibitori dell'anidraasi carbonica (CA) siano usati principalmente per la prevenzione e il trattamento del mal di montagna acuto, possono avere un impatto sulla BP tramite effetti sulla vascolarizzazione periferica, il cuore e il sistema nervoso. L'acetazolamide ha mostrato di attenuare in modo significativo l'aumento della pressione sistolica, della pressione diastolica, della pressione arteriosa e dell'augmentation index nei bianchi lowlanders acutamente esposti all'alta quota.

L'acetazolamide viene usata principalmente per l'esposizione acuta, però può avere un impatto sulla BP tramite effetti sulla vascolarizzazione periferica, il cuore e il sistema nervoso

Studi meccanicistici che hanno coinvolto l'inibizione della CA all'abbassamento della BP in alta quota non sono stati eseguiti, ma è possibile che intervengano complessi meccanismi che coinvolgono la produzione di NO da NO_2^- , in particolare a basso pH.

L'acetazolamide poi, indipendentemente dalla sua attività inibitrice della CA, sembra contrastare l'attività del SNS a livello dei chemocettori periferici e a livello del globo carotideo.

Esposizione cronica

Il ruolo della CA e gli effetti dell'inibizione della CA sull'ipertensione negli highlander non sono stati studiati.

Endotelina-1

L'Endotelina è un peptide bioattivo i cui sottotipi, ET-1, ET-2 e ET-3, hanno diversi effetti fisiologici.

- L'ET-1 si lega a 2 diversi sottotipi di recettori, ET_A (recettore ET di tipo A) e ET_B (recettore ET tipo B), che sono predominanti nelle cellule del muscolo cardiaco e della muscolatura liscia vascolare e producono una potente risposta vasopressore. Il recettore di tipo B

(espresso anche nell'endotelio vascolare) è di particolare interesse perché genera anche una risposta vasodilatatrice, mediata dal rilascio di NO endoteliale, ad indicare un'interazione equilibrata tra ligandi e recettori nel sistema ET.

Esposizione acuta / subacuta

Un aumento del recettore ET di tipo A e dell'RNA del recettore ET di tipo B a livelli polmonari, cardiaci e dell'aorta toracica, come una selettiva up-regulation dell'ET-1 nelle arterie polmonari e nel plasma, è stato segnalato nei ratti esposti a ipossia subacuta (28 giorni) normobarica. Nell'uomo sano, durante l'esposizione acuta ad alta quota aumentano i livelli plasmatici e urinari di ET-1 plasmatica e urinaria, forse a causa della ridotta attività correlata all'ipossia delle endopeptidasi, che degradano l'ET-1. In queste condizioni, il bosentan (antagonista dell'ET-1) non mostra effetti significativi sulla BP sistemica, ma sulla pressione sistolica dell'arteria polmonare (come del resto succede normalmente).

Nell'esposizione acuta si ha una up-regulation dei recettori ET1 (a e B)

Esposizione cronica

I livelli di ET-1 nei tibetani highlander sono inferiori a quelli dei lowlander indiani, suggerendo che la downregulation di ET-1 potrebbe rappresentare un meccanismo adattativo all'ipossia ipobarica cronica in queste popolazioni. Ma le cose non sono chiare e anzi sono molto complesse per interferenza di vari fattori genetici, etnici e di stile di vita. Tanto più che non abbiamo dati sulle popolazioni highlander andine.

Nell'esposizione cronica le cose non sono chiare

Canali di calcio

Il Ca^{2+} svolge un ruolo chiave nella risposta vascolare provocata dalla ET-1. Questa risposta comporta un aumento iniziale di Ca^{2+} dalle scorte intracellulari, seguito da un aumento del Ca^{2+} prolungato perché affluisce dallo spazio extracellulare. Siccome l'aumento del Ca^{2+} aumenta anche la sintesi di ET-1, è possibile che l'inibizione di afflusso del Ca^{2+} voltaggio dipendente utilizzando i calcioantagonisti (CCB) attenui gli effetti deleteri dell'ET-1 sul sistema vascolare.

Lacidipina e nifedipina hanno dimostrato di migliorare la funzione endoteliale nei pazienti con ipertensione, probabilmente perché provocano una maggiore disponibilità di NO. Il trattamento orale cronico con nifedipina riduce la risposta vasomotoria indotta dall'ET-1 e dalla fenilefrina, ma non è chiaro se l'alta quota possa alterare questi meccanismi nell'uomo.

I CCB hanno dimostrato di migliorare la funzione endoteliale nei pazienti con ipertensione, probabilmente perché provocano una maggiore disponibilità di NO

Esposizione acuta / subacuta

Anche se i CCB sono ampiamente usati per il trattamento e la prevenzione dell'edema polmonare da altitudine, nessuno studio ha valutato gli effetti di un agente CCB da solo durante l'esposizione acuta all'alta quota.

Dati disponibili sull'animale e sull'uomo ci indicano che l'uso concomitante di nifedipina a lento rilascio e/o telmisartan hanno degli effetti positivi sulla BP e sul flusso cerebrale se coronarico con tassi di tolleranza accettabili.

Sia nell'esposizione acuta che cronica abbiamo dati positivi che richiedono conferma

Esposizione cronica

L'effetto dell'esposizione cronica all'altitudine sui canali di Ca^{2+} e gli effetti dei CCB sull'ipertensione negli highlander cronici richiedono ulteriori studi. Abbiamo studi in corso che confrontano l'amlodipina col telmisartan e HCZ per il trattamento dell'ipertensione a 3 diverse altitudini.

Eritropoietina

L'eritropoietina (EPO) è il principale ormone coinvolto nell'eritropoiesi.

Gli effetti dell'EPO sulla BP sono ben descritti e includono meccanismi diversi dall'aumento dell'ematocrito.

L'EPO regola la produzione di modulatori derivati dall'endotelio del tono vascolare, compresi i vasodilatatori (ad es. NO) e vasocostrittori (es. ET-1)

Esposizione acuta/subacuta

Nei lowlanders, l'EPO plasmatica aumenta dopo circa 11 gg di esposizione all'alta quota. Questo aumento iniziale dei livelli EPO è stato osservato già 16 ore dopo l'esposizione ed è seguito da una diminuzione significativa della ferritina sierica e dei livelli di epcidina, suggerendo che l'ipossia ipobarica acuta induce una marcata soppressione dell'epcidina che potrebbe essere il risultato dell'aumento dell'EPO e della deplezione acuta di ferro, probabilmente a causa dello spostamento acuto del ferro verso il midollo osseo.

La somministrazione di EPO esogena aumenta la BP nei soggetti sani, e questo sembra essere indipendente dai suoi effetti sul volume di globuli rossi, coinvolgendo il sistema dell'ET1 e fattori di crescita mediati dalle piastrine.

Altri meccanismi proposti di ipertensione indotta da EPO includono cambiamenti nella sensibilità a vasopressori, disregolazione della produzione o reattività a vasodilatatori endogeni e vasopressore diretto effetti dell'EPO .

Esposizione cronica

Livelli EPO aumentati sono stati segnalati cronicamente in lowlanders (6 mesi a 2 anni) esposti ad alta quota e sono comparabili a quelli osservati negli highlander. La policitemia è stata identificata come correlata indipendentemente all'ipertensione ad alta quota negli andini highlanders. Esiste anche una correlazione stretta tra Epo e angiotensina II (AT-II).

Fattori ipossia-inducibili (HIFs)

Gli HIFs sono fattori di trascrizione che si legano a sequenze specifiche di DNA e modulano l'espressione di vari geni coinvolti in adattamenti ipossici.

Questi geni codificano per proteine associate all'utilizzo di energia, metabolismo anaerobico, angiogenesi, eritropoiesi, sviluppo cardiovascolare, funzione endoteliale, regolazione vasomotoria e metabolismo delle catecolamine.

Esposizione acuta

Non ci sono dati sull'effetto dell'esposizione acuta all'altitudine sugli HIF.

Esposizione cronica

Gli HIFs sembrano svolgere un ruolo chiave nei meccanismi di adattamento cronico negli highlanders: essi interagiscono con vari percorsi noti per mediare la regolazione sistemica della BP. Alcuni percorsi relativi agli HIFs possono favorire l'ipertensione ad alta quota (stretta relazione con l'EPO, ET-1, AT-II).

Tuttavia, l'HIF-1 α può anche esercitare effetti antipertensivi, come risulta da esperimenti sull'animale.

Non ci sono dati disponibile sugli effetti della manipolazione farmacologica degli HIFs sull'ipertensione cronica dovuta all'altitudine nell'uomo.

Nei lowlanders, l'EPO plasmatica aumenta dopo circa 11 gg di esposizione all'alta quota pp

Livelli EPO aumentati sono stati segnalati cronicamente in lowlanders

Non dati sull'esposizione acuta e pochi dati, e contrastanti, sull'esposizione cronica

Stress ossidativo, altitudine e ipertensione

Esposizione acuta

I lowlander esposti acutamente alle alte quote mostrano livelli aumentati di biomarcatori di perossidazione lipidica.

Come in precedenza dichiarato, livelli aumentati di idroperossido lipidico nei lowlanders acutamente esposti ad alte quote correlano col grado di disfunzione vascolare in questi soggetti.

Esposizione cronica

Il ruolo causale dei biomarcatori dello stress ossidativo, come l'8-iso-PGF2 α , sullo sviluppo dell'ipertensione deve essere chiarito perché l'8-iso-PGF2 α può esercitare effetti vasocostrittori o vasodilatatori su diversi vasi arteriosi.

I meccanismi sono complessi e diversi a seconda dei ceppi etnici.

I lowlander esposti acutamente alle alte quote mostrano livelli aumentati di biomarcatori di perossidazione lipidica

Ci attendiamo risposte da studi futuri

Funzione renale, altitudine e ipertensione

Esposizione acuta / subacuta

Importanti effetti acuti dell'altitudine sul rene e sulla regolazione del volume plasmatico sono costituiti dalla riduzione del sodio plasmatico e del bicarbonato, dall'aumento della diuresi e della natriuresi (a causa dell'aumento del peptide atriale e della soppressione dell'ormone antidiuretico), e dall'insensibilità alla perdita di liquidi: tutto ciò che porta alla riduzione di volume plasmatico. I dati sul flusso plasmatico renale e del tasso di filtrazione glomerulare durante l'esposizione acuta all'alta quota rimangono conflittuali.

Riduzione di volume plasmatico per riduzione Na e bicarbonati, aumento della diuresi, soppressione ADH

Esposizione cronica

Gli effetti cronici dell'alta quota comprendono un ridotto tasso di filtrazione glomerulare, del flusso plasmatico renale così come un'aumentata frazione di filtrazione, anche nei non diabetici e non ipertesi.

Un meccanismo proposto per il peggioramento della funzione renale alle alte quote è lo sviluppo di eritrocitosi a causa dell'ipossia cronica. L'aumento del volume dei globuli rossi riduce il flusso plasmatico renale, determinando una maggiore frazione di filtrazione, che tende a preservare inizialmente il tasso di filtrazione glomerulare a scapito dell'iperfiltrazione cronica con successivo danno glomerulare. Inoltre, come precedentemente affermato, gli HIFs sono i regolatori chiave della risposta all'ipossia e sono coinvolti nella patogenesi della malattia renale cronica attraverso un meccanismo che coinvolge l'ipossia renale. Non abbiamo studi di confronto tra gli andini e i tibetani, a questo proposito

In cronico si ha un peggioramento della funzione renale (particolare ruolo dell'eritrocitosi)

Alcuni montanari sviluppano una sindrome clinica nota come la **sindrome renale da alta quota**, le cui caratteristiche cliniche includono funzione glomerulare conservata, policitemia, iperuricemia, microalbuminuria e ipertensione. L'iperuricemia sembra essere una caratteristica chiave di questa sindrome e tra i meccanismi che spiegano la sua presenza alle alte quote si includono l'aumento della produzione di urati a causa dell'ipossia (ridotti livelli di ATP con aumento del turnover del nucleotide), diminuzione dell'escrezione renale di acido urico (secondaria all'aumento del lattato a causa dell'ipossia), ed eritrocitosi eccessiva che aumenta le concentrazioni di urato a causa dell'aumento del turnover cellulare. Anche se l'acido urico agisce come antiossidante, può anche stimolare lo stress ossidativo in varie cellule, causando disfunzione endoteliale che può contribuire all'ipertensione sistemica. Non ci sono dati sulla prevalenza della sindrome renale da alta quota nei tibetani; tuttavia, la prevalenza di iperuricemia è aumentata ed è associata con ipertensione sistemica e microalbuminuria. L'iperuricemia può anche indurre ipertrofia glomerulare a causa dell'attivazione della sistema renina-angiotensina-aldosterone e stimolazione dell'ipertensione glomerulare. Gli ACE-I sembrano essere più utili di altri antiipertensivi di prima linea agenti nella sindrome renale da alta quota

a **SINDROME RENALE DA ALTA QUOTA: funzione glomerulare conservata.**

Trattamento dell'ipertensione cronica in alta quota

Esistono pochi dati sugli approcci terapeutici ottimali per il paziente iperteso cronico che vive in alta quota. Le attuali linee guida non considerano l'alta quota come un fattore che possa modificare la condotta terapeutica negli highlander.

Più studi, come già esaminato in precedenza, hanno affrontato l'effetto degli agenti antiipertensivi in ipertesi o normotesi al livello del mare esposti acutamente alle alte quote.

Sperimentazioni cliniche e raccomandazioni terapeutiche per ipertesi a livello del mare che pianificano di andare in quota sono stati recentemente pubblicate e sono state prese in considerazione le opzioni terapeutiche per determinate altitudini, i dati sono estremamente scarsi sul miglior approccio terapeutico e sugli effetti di specifici agenti antiipertensivi tra gli highlander cronici ipertesi

In particolare facciamo riferimento al Joint Statement coordinato da Parati (*Parati G, Agostoni P, Basnyat B, et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. Eur Heart J. 2018;39: 1546-1554*). Questi trial possono informare non solo sugli approcci ottimali per l'ipertensione cronica alle alte quote ma possono anche produrre significativi approfondimenti sulla regolamentazione della BP in generale.

Conclusioni

Un gran numero di ipertesi vive ad alte quote nel mondo. Nonostante la chiara influenza della quota sui percorsi biologici che regolano la BP sistemica, la nostra comprensione di meccanismi che portano o modificano la prevalenza e la clinica corso di ipertensione cronica alle alte quote sono limitate.

Studi meccanicistici sull'uomo e studi clinici randomizzati terapeutici a vari i livelli di altitudine sono necessari per migliorare le nostre conoscenze biologiche e la comprensione clinica dell'ipertensione cronica all'alta quota.

Systemic Hypertension at High Altitude

Offdan Narvaez-Guerra et al.

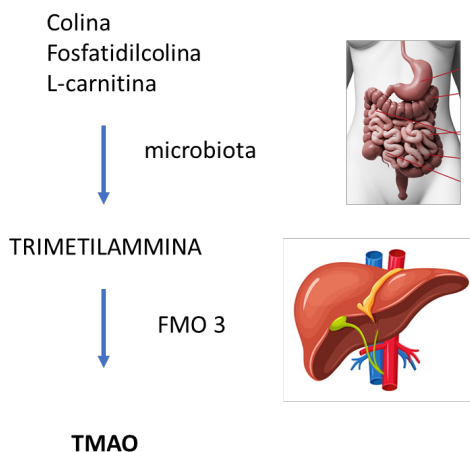
Hypertension.2018;72:567-578. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11140.)

Parole chiave: ipertensione alta quota

❖ 5. TMAO e rischio di ictus: sempre più interesse al microbiota

Recentemente, alterazioni nella composizione del microbiota intestinale e il loro potenziale metabolico sono state identificate come fattori che contribuiscono allo sviluppo delle malattie cardiovascolari. In particolare, è stato dimostrato che l'N-ossido di trimetilammina (TMAO) è aterogeno. Il TMAO è un metabolita derivato principalmente da colina, fosfatidilcolina e L-carnitina dietetiche attraverso l'azione del microbiota intestinale, che metabolizza questi costituenti a trimetilammina. La trimetilammina viene ulteriormente ossidata dalle FMO (monossigenasi contenenti flavina), principalmente la FMO3, per generare TMAO nel fegato. Gli studi sull'animale dimostrano che il TMAO aggrava l'aterosclerosi in topi knockout per il gene dell'apolipoproteina E, diminuisce la tolleranza glicidica, blocca il segnale epatico dell'insulina, e promuove l'infiammazione del tessuto adiposo dei topi mantenuti a dieta ricca di grassi.

*TMAO (N-ossido trimetilammina)
Derivato da colina, fosfatidilcolina, L.carnitina attraverso l'azione del microbiota e poi del fegato è aterogeno, ma non è noto se sia associato a ictus*



Non è però noto se il TMAO sia associato al rischio di ictus di prima insorgenza (first stroke). Gli AA di questo studio cinese hanno mirato a

- ❖ determinare l'associazione tra livelli sierici di TMAO e first stroke in pazienti ipertesi senza importanti malattie cardiovascolari ed

- ❖ esaminare tutti i possibili modificatori degli effetti. Sono arrivati alla conclusione che i livelli di TMAO più elevati erano associati ad aumento del rischio di primo ictus, anche dopo

aggiustamento per colina, L-carnitina e altre importanti covariate, tra cui la pressione sistolica basale e durante il trattamento.

[Per approfondire](#)

È stato utilizzato un design caso-controllo nidificato, utilizzando i dati del CSPPT (Trial Prevention Primario in Cina), comprendenti 622 pazienti con first stroke e 622 controlli abbinati. Lo studio è stato condotto da maggio 2008 ad agosto 2013. L'outcome primario era l'ictus di prima insorgenza.

Risultati:

dopo aggiustamento per colina, L-carnitina e altre importanti covariate, compresa la PAS al basale, e la media delle PAS nel tempo, durante il periodo di trattamento, il rischio di first stroke è aumentato con ogni incremento del livello TMAO [per natural log incremento (TMAO): odds ratio, 1.22, IC 95%, 1.02-1.46].

Costantemente, rispetto ai partecipanti al terzile più basso dei livelli sierici di TMAO, un rischio significativamente più elevato di stroke è stato trovato nei terzili TMAO più alti o nel terzile 3 (tabella)

All'analisi esplorativa, è stata osservata un'interazione tra TMAO e livelli di folati al first stroke (P per interazione, 0.030).

TERZILI TMAO	N eventi	OR	p
T1 (<1.79)	189 (45.5)	1.0 (Rif)	
T2 (1.79-<3.19)	214 (51.7)	1.30 (0.98-1.72)	0.065
T3 (≥3.19)	219 (52.8)	1.37 (1.03-1.83)	0.030

Conclusioni

Livelli più alti di TMAO erano associati ad un aumentato rischio di primo ictus nei pazienti ipertesi. Il dato, se ulteriormente confermato, richiederà una sperimentazione clinica attentamente progettata per valutare ulteriormente il ruolo dei livelli elevati di TMAO sugli outcomes di pazienti ipertesi.

Serum Trimethylamine N-Oxide Concentration Is Positively Associated With First Stroke in Hypertensive Patients

Jing Nie et al.

Stroke. 2018;49:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021997

Parole chiave microbioma TMAO Ictus

❖ 6. Aldosteronismo primario unilaterale: TC vs prelievo venoso surrenalico

I pazienti con aldosteronismo primario (PA) hanno un rischio aumentato di complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari e di danno d'organo rispetto ai pazienti corrispondenti con ipertensione primaria e profili di rischio cardiovascolare simili o rispetto alla popolazione generale con ipertensione.

Un numero crescente di evidenze indica che una precoce diagnosi e un trattamento mirato possono minimizzare o invertire i maggiori rischi associati all'iperaldosteronismo primario, ma la mancata identificazione delle forme unilaterali costringe i pazienti con questa forma di malattia a un trattamento medico a vita mentre, se si identificassero, si potrebbe offrire loro una cura chirurgica potenzialmente risolutrice, con un notevole impatto sulla qualità della vita.

Una differenziazione accurata del PA unilaterale da quello bilaterale è quindi necessaria per una gestione clinica ottimale e a tale scopo vengono ampiamente utilizzati il prelievo venoso surrenalico (AVS) o una tecnica di imaging, solitamente la tomografia computerizzata surrenalica (CT) o la risonanza magnetica. L'AVS è in grado di chiarire se una o entrambe le ghiandole surrenali sono responsabili dell'eccesso di aldosterone e la sua capacità di fornire informazioni funzionali sulla fonte della sovrapproduzione di aldosterone nel PA sembra superiore in termini di accuratezza diagnostica alle tecniche di imaging come la CT, che ovviamente fornisce solo informazioni strutturali.

In effetti, la TC è stata ampiamente riportata come non affidabile per la differenziazione del PA nella sua forma unilaterale e bilaterale, perché manca di sensibilità per il rilevazione di microadenomi (<10 mm di diametro) e specificità per i pazienti con incidentalomi surrenali non funzionanti.

Il messaggio

In questo numero di Hypertension Williams e coll. si sono posti proprio l'obiettivo di confrontare i risultati clinici e biochimici post-chirurgici dei pazienti con aldosteronismo primario unilaterale diagnosticato da CT o AVS e di identificare gli elementi predittivi degli outcomes chirurgici. Partendo dal fatto che il trattamento chirurgico con surrenectomia totale unilaterale porta alla remissione biochimica in >9 su 10 pazienti e alla remissione clinica o almeno a un marcato miglioramento dei parametri clinici in >4 su 5 pazienti, un successo biochimico parziale o assente dopo la chirurgia definisce quei pazienti con iperaldosteronismo persistente e quindi presumibilmente con PA bilaterale erroneamente diagnosticata come unilaterale prima dell'intervento.

Ebbene, dai risultati dello studio (multicentrico internazionale condotto dall'Università di Torino), emerge che la probabilità di cura chirurgica del PA (completo successo biochimico) basata sull'AVS è più alta rispetto alla chirurgia basata sulla CT surrenalica.

Anche se il risultato biochimico non era accompagnato da una più alta probabilità di guarigione clinica, è degno di nota che l'evidenza di un PA persistente (ARR elevato, indice di assente o solo parziale successo biochimico) nei pazienti con una diagnosi basata sulla CT è stata associata con sfavorevoli outcomes clinici, assenti nei pazienti con gestione AVS.

Per approfondire

I dati dei pazienti sono stati ottenuti da 18 centri distribuiti a livello internazionale e analizzati retrospettivamente dagli esiti clinici e biochimici della surrenectomia di pazienti con gestione chirurgica

- basata su TC (n = 235 pazienti, diagnosticati dal 1994-2016)
- o
- AVS (526 pazienti, diagnosticata dal 1994-2015) utilizzando i criteri standardizzati PASO (primitivo Aldosteronism Surgical Outcome).

I risultati biochimici erano molto diversi in base all'approccio della gestione chirurgica con una percentuale minore nel gruppo CT che ha raggiunto un completo successo biochimico [188 su 235 (80%) pazienti contro 491 su 526 (93%), $P < 0.001$] e una proporzione maggiore senza successo biochimico [29 su 235 (12%) contro 10 su 526 (2%), $P < 0.001$].

Una diagnosi con CT è stata associata con una ridotta probabilità di successo biochimico completo rispetto all' AVS (odds ratio, 0.28; CI 95% da 0.16 a 0.50; P <0.001).

Gli outcomes clinici non erano significativamente differenti, ma l'assenza di un rapporto aldosterone-renina post-chirurgico elevato era un marcatore forte di successo clinico completo (odds ratio, 14.81; 95%CI da 1.76-124.53; P = 0.013) nel gruppo CT ma non nel gruppo AVS.

In conclusione, i pazienti diagnosticati con TC hanno una ridotta probabilità di successo biochimico completo rispetto a una diagnosi di AVS

Computed Tomography and Adrenal Venous Sampling in the Diagnosis of Unilateral Primary Aldosteronism

Tracy A. Williams, Jacopo Burrello, Leonardo A. Sechi, Carlos E. Fardella, Joanna Matrozoza, Christian Adolf, René Baudrand, Stella Bernardi, Felix Beuschlein, Cristiana Catena, Michalis Doumas, Francesco Fallo, Gilberta Giacchetti, Daniel A. Heinrich, Gaëlle Saint-Hilary, Pieter M. Jansen, Andrzej Januszewicz, Tomaz Kocjan, Tetsuo Nishikawa, Marcus Quinkler, Fumitoshi Satoh, Hironobu Umakoshi, Jiří Widimský Jr, Stefanie Hahner, Stella Douma, Michael Stowasser, Paolo Mulatero,* Martin Reincke*
Hypertension. 2018;72:641-649. DOI: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.118.11382.

Parole chiave aldosteronismo primario venografia

Sempre a proposito di aldosteronismo primario, vi riassumiamo alcuni elementi essenziali di una rassegna che vede tra gli autori ancora la nostra Tracy Willimas

❖ 7. Forme ereditate di iperaldosteronismo primario: nuovi geni, nuovi fenotipi e proposta di una nuova classificazione

La maggior parte dei casi diagnosticati di aldosteronismo primario (PA) sono sporadici e sono principalmente causati da iperproduzione di aldosterone da parte di entrambe le ghiandole surrenali (iperplasia surrenale bilaterale) o da adenomi unilaterali che producono aldosterone (APA).

Altre cause includono l'iperplasia unilaterale e molto raramente, carcinomi adrenocorticali. In alcuni casi, il PA colpisce diversi membri della stessa famiglia nelle forme ereditarie o familiari (FH). Le linee guida attuali riconoscono tre tipi ben stabiliti di FH,

1. FH-I
2. FH-II
3. FH-III.

Tuttavia i dati delle analisi genetiche rivelano una situazione più complessa, con almeno 4 diverse forme ereditabili di PA e forse ancora di più.

1. FH-I/CYP11B1 / B2 chimera *
2. FH-II/CLCN2 **
- 3.
4. FH-III/KCNJ5 ***
5. FH-IV/CACNA1H ****

In questa recensione sono state riassunte le conoscenze sulle forme ereditarie di PA, le alterazioni genetiche che le causano e le implicazioni che può avere per la classificazione.

Nonostante sostanziali progressi scientifici, alcune domande rimangono senza risposta.

- In primo luogo, l'eterogeneità clinica all'interno di gruppi di FH correlati alla presentazione variabile della malattia e alla penetranza incompleta suggeriscono una possibile modulazione di cause genetiche da fattori non genetici. Questa ipotesi potrebbe spiegare perché i parenti con mutazioni germinali sono apparentemente asintomatici.
- In secondo luogo, la prevalenza delle famiglie FH-II e FH-IV è ancora incerta. L'evidenza suggerisce che la frequenza di CLCN2 e le mutazioni di CACNA1H sono basse. Pertanto, sono necessari studi approfonditi per determinare la prevalenza effettiva e la rilevanza clinica di questi sottotipi.
- Infine, deve essere chiarito se apparenti casi familiari senza mutazioni note seguono veramente schemi ereditati di PA. Ulteriori studi di Next Generation Sequencing (*) ci forniranno

* Nei pazienti con FH-I, l'eccesso di aldosterone è prodotto da un gene di fusione CYP11B1 / CYP11B2 ed è soppresso mediante trattamento con glucocorticoidi.

** FH-II è causato da mutazioni nel canale inwardly rectifying del cloruro CLCN2.

*** FH-III è causato da mutazioni in KCNJ5, un gene che codifica per un inward rectifier del canale K⁺

**** Mutazioni nella subunità del canale del calcio di tipo T CACNA1H causano FH-IV.

* Con il termine Next Generation Sequencing o **sequenziamento in parallelo** si indicano una serie di tecnologie che permettono di sequenziare grandi genomi in un tempo ristretto, dell'ordine di settimane. La tecnologia più utilizzata per il NGS permette di leggere fino a 300 bp per frammento ([Wikipedia](#))

indicazioni sulle cause molecolari del PA e probabilmente contribuiranno a stabilire nuovi tipi di FH. Un'errata classificazione come FH di casi di PA sporadico dovrebbe essere evitata. Per questo motivo, gli AA scoraggiano l'uso di criteri non genetici per lo screening e la classificazione del FH e propongono il termine "iperaldosteronismo familiare" solo quando vengono rilevate mutazioni germinali note.

<i>Alterazine germinale</i>	<i>Effetto biologico</i>	<i>Manifestazione clinica</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Pattern di ereditabilità</i>
<i>CYP11B1 / CYP11B2 fusioni chimeriche</i>	<i>Aldosterone sintasi inducibile da ACTH stimolazione</i>	<i>iperaldosteronismo glucocorticoide sopprimibile (FH-I)</i>	<i>Bassa dose di desametasone, MR antagonisti come seconda linea</i>	<i>Autosomico dominante</i>
<i>Mutazioni CLCN2</i>	<i>Aumentato efflusso Cl⁻</i>	<i>FH-II</i>	<i>MR antagonisti</i>	<i>Autosomico dominante, penetranza incompleta</i>
<i>Mutazioni KCNJ5</i>	<i>Ridotta selettività K⁺ e aumentato afflusso Na⁺</i>	<i>FH-III</i>	<i>Antagonista della MR se lieve, surrenalectomia se grave</i>	<i>Autosomica dominante</i>
<i>Mutazioni di CACNA1H</i>	<i>Aumento dell'ingresso di Ca²⁺</i>	<i>FH-IV</i>	<i>Non standardizzato. Nessun controllo osservato sotto spironolattone trattamento o surrenectomia unilaterale</i>	<i>Autosomico dominante, basso penetranza</i>
<i>Mutazioni del CACNA1D</i>	<i>Aumento dell'ingresso di Ca²⁺</i>	<i>PA associato a convulsioni e anomalie neurologiche (PASNA)</i>	<i>Antagonista MR, surrenectomia se lateralizzate</i>	<i>Autosomico dominante non chiaramente ereditato</i>
<i>Mutazioni ARMC5</i>	<i>Perdita di ARMC5</i>	<i>Apparentemente sporadico; probabile predisposizione al PA</i>	<i>Dati non disponibili</i>	<i>Autosomico dominante a penetranza incompleta</i>

Inherited Forms of Primary Hyperaldosteronism: New Genes, New Phenotypes and Proposition of A New Classification

Luis Gustavo Perez-Rivas, Tracy Ann Williams, Martin Reincke

Published online: 2018 Exp Clin Endocrinol Diabetes © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme

❖ 8. Adrenalectomia robotica

Nell'era della chirurgia mini-invasiva, l'adrenalectomia parziale è certamente stata sottoutilizzata. Gli AA hanno mirato a segnalare la tecnica chirurgica e perioperatoria, la patologica e gli esiti precoci di una surrenectomia parziale robot assistita (RAPA) da due centri

Obiettivo: dettagliare la tecnica chirurgica del RAPA sull'adenoma surrenalico aldosterone produttore (UAPA unilateral aldosterone-producing adenoma), e riferire i risultati funzionali perioperatori e di 1 anno.

Progettazione, impostazione e partecipanti:

I dati di 10 pazienti consecutivi sottoposti a RAPA per UAPA in due centri da giugno 2014 ad aprile 2017 sono stati raccolti e segnalati in modo prospettico.

Procedura chirurgica:

il RAPA è stato eseguito utilizzando una tecnica standardizzata con il da Vinci Si * in una configurazione a tre bracci.

** Il sistema chirurgico da Vinci della Intuitive Surgical è un sistema di chirurgia robotica. Viene utilizzato più comunemente nella procedura di rimozione della prostata, sostituzione della valvola cardiaca e nelle procedure di chirurgia ginecologica, ma può anche essere usato per qualsivoglia procedura chirurgica addominale o toracica. Si compone di quattro bracci robotici. Tre di essi sono strumenti che mantengono oggetti quali bisturi, forbici, bovie o strumenti di elettrocauterizzazione. Il quarto braccio sostiene una telecamera con due lenti che consente al chirurgo una completa visione in stereoscopia dalla console. Il chirurgo rimane seduto presso un pannello di controllo e guarda attraverso due mirini un'immagine tridimensionale della procedura mentre manovra i bracci con due pedali e due controlli manuali (da Wikipedia).*

Misure:

sono stati riportati dati di riferimento e perioperatori. I risultati funzionali di un anno sono stati valutati in base alle linee guida sull'outcome degli interventi di aldosteronismo primario. È stata eseguita un'analisi statistica descrittiva.

Risultati

tutti i casi sono stati completati automaticamente.

- La dimensione del nodulo mediano era 18 mm (intervallo interquartile [IQR] 16-20).
- La perdita ematica intraoperatoria è stata trascurabile.
- Una singola complicanza postoperatoria di grado 2 di Clavien (10%) si è verificata.
- La permanenza in ospedale mediana è stata di 3 giorni (IQR 2-3).
- I pazienti sono diventati normotesi subito dopo l'intervento (pressione mediana pre e postoperatoria: 150/90 e 120/70 mmHg, rispettivamente).
- Nella valutazione funzionale a 3-mesi e a 1 anno, tutti i pazienti hanno raggiunto il successo biochimico (livello di aldosterone, attività reninica plasmatica e rapporto aldosterone-renina entro il range normale).
- Un completo successo clinico è stato raggiunto in nove pazienti, ma uno ha richiesto l'amlodipina a basse dosi a 6 mesi.
- A un follow-up mediano di 30.5 mesi (IQR 19-42), né i sintomi né ricorrenza di imaging sono stati osservati.

Conclusioni:

gli AA hanno dimostrato la fattibilità e la sicurezza del RAPA per UAPA; questa tecnica ha avuto un rischio molto basso di complicazioni e risultati funzionali eccellenti. L'aumento della disponibilità della piattaforma robotica e le crescenti abilità robotiche tra gli urologi fanno del RAPA un'opzione di trattamento con potenzialità per l'uso diffuso nella comunità urologica.

❖ 9. Ipertensione, patologia microvascolare e prognosi dopo infarto del miocardio (STEMI)

Premessa

I pazienti con STEMI e storia di ipertensione sono generalmente più anziani e hanno un carico maggiore di fattori di rischio, tranne che per il fumo di sigarette che si associa al sesso maschile e alla giovane età. L'ipertensione è un fattore di rischio coronarico, e la sua fisiopatologia comprende ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione endoteliale coronarica, aterosclerosi coronarica accelerata, anormale rimodellamento dell'arteria coronaria, disfunzione microvascolare coronarica, e grasso epicardico.

Di conseguenza, una preesistente malattia coronarica può predisporre i pazienti con una preesistente ipertensione ad un aumentato danno miocardico da riperfusione.

Un grave danno microvascolare nella zona infartuata si manifesta acutamente come ostruzione microvascolare che colpisce circa la metà di tutti i pazienti con STEMI, e successivamente si risolve in metà di questi pazienti entro 10 giorni. Ma nei pazienti con persistenza di ostruzione microvascolare, si verifica un degrado capillare progressivo e irreversibile che porta all'emorragia della zona infartuale, elemento predittivo indipendente di morte o scompenso cardiaco nel lungo termine. Ad oggi, però, le associazioni tra ipertensione antecedente e post-infarto miocardico microvascolare non sono chiare.

*Minore ripresa della funzione sistolica
Aumento del rischio di morte per tutte le cause*

Il messaggio

Lo studio ha analizzato le complesse relazioni tra ipertensione, fattori di rischio concomitanti, patologia infartuale, rimodellamento ventricolare sinistro ed outcomes clinici in un'ampia coorte di pazienti con STEMI.

Gli AA hanno trovato che una storia di ipertensione nei pazienti con STEMI acuta è associata in modo indipendente a

- Una minore ripresa della funzione sistolica, in particolare nelle donne

e a

- un aumento del rischio di morte per tutte le cause e scompenso cardiaco nel lungo termine.

Una maggiore propensione all'emorragia miocardica può essere una spiegazione meccanicistica, riflettente il grave danno microvascolare.

Questi risultati confermano e ampliano i risultati di studi precedenti e

sostengono l'opportunità di ulteriori ricerche sulle strategie terapeutiche che attenuino il danno da ri-perfusione nella zona infartuata in pazienti con STEMI acuto.

Per approfondire

È stato intrapreso uno studio prospettico di coorte utilizzando misure invasive e non invasive di danno microvascolare, la risonanza magnetica cardiaca a 2 giorni e 6 mesi, e sono stati valutati gli outcomes sulla salute a lungo termine nei pazienti con STEMI acuto.

Lo studio ha arruolato un'alta percentuale di pazienti sottoposti a screening (quasi 9 su ogni 10 valutati): i pazienti sono stati seguiti da valutazioni seriali multimodali compreso l'uso di test invasivi e non invasivi per lesioni da ri-perfusione, misure circolatorie di infiammazione, imaging seriale di patologia infartuale e rimodellamento e follow-up per gli outcomes clinici per una media di 4 anni.

Sono stati arruolati in modo prospettico durante l'intervento coronarico percutaneo di emergenza

324 pazienti con STEMI:	
età media	59 anni
pressione arteriosa	135 /79 mmHg
maschi	237 (73%)
precedente ipertensione	105 (32%).

Rispetto ai pazienti senza ipertensione antecedente, i pazienti con ipertensione erano (*)

- più anziani
- fumatori in percentuale più bassa

(*)63 aa (DS:12) contro 57 (DS:11) anni, P <0.001

Il flusso sanguigno coronarico, la resistenza microvascolare all'interno dell'arteria colpita, le patologie infartuali, l'infiammazione (proteina C-reattiva e interleuchina-6) non erano associate all'ipertensione (**).

(**)52 (50%) contro 144 (66%) P = 0.007.

Inoltre i pazienti con ipertensione antecedente avevano un minor miglioramento nella frazione di eiezione ventricolare sinistra a 6 mesi dal basale (***)

(***)5.3 (8.2)% contro 7.4(7.6)%, P = 0,040

L'ipertensione antecedente provocava un maggiore outcome multivariato di emorragia miocardica a 2 giorni post-MI morte per tutte le cause (****) o scompenso cardiaco dopo la dimissione (follow-up mediano di 4 anni) (*****).

(****) 1,81 (0.98 3.34); P=0.059

(*****)
n = 47 eventi, n = 24 c ipertensione; 2.53 (1.28-4.9) P = 0.007)

In sintesi, i risultati principali sono stati che l'ipertensione antecedente era associata a

1. età avanzata e meno al fumo di sigaretta;
2. una probabilità doppia di emorragia miocardica, anche se con ampi intervalli di confidenza e un più scarso miglioramento della funzione ventricolare sinistra a 6 mesi;
3. differenze di sesso; in particolare, le differenze riguardavano le associazioni tra stato di ipertensione e outcomes ventricolari nelle donne;

4. rischio di morte per tutte le cause 2 volte maggiore o scompenso cardiaco durante il follow-up medio di 4 anni.

L'ipertensione antecedente non era associata alle dimensioni dell'infarto, al danno da riperfusione o a infiammazione sistemica.

Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction

Carrik e coll.

Hypertension. 2018;72:720-730. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786

Parole chiave STEMI ipertensione

❖ 10. Allargamento del diametro carotideo come indice di rimodellamento

Premessa

L'allargamento del diametro arterioso carotideo è una manifestazione di rimodellamento arterioso e può essere un fattore di rischio per malattia cardiovascolare (CVD), come risulta da alcuni studi pregressi. Tuttavia, la maggior parte di questi studi non ha indagato sull'incidenza dell'ictus come outcome separato, e alcuni non hanno corretto per importanti fattori confondenti, come una precedente malattia cardiovascolare, la pressione arteriosa, la frequenza.

Il messaggio

Questo studio ha valutato l'associazione tra diametro dell'arteria carotidea e rischio di ictus, malattia coronarica, CVD e mortalità per tutte le cause e ha cercato di capire se le associazioni potevano essere spiegate dai processi coinvolti nel rimodellamento arterioso, cioè ispessimento della media correlato alla pressione arteriosa, rigidità arteriosa, stress di parete e aterosclerosi.

Il risultato è stato che un diametro carotideo maggiore è connesso a incidenza di ictus, CVD e mortalità. Lo spessore intima-media carotideo, una misura dell'ispessimento della media correlato alla pressione arteriosa, ha parzialmente spiegato l'associazione con incidenza di ictus, ma non chiaramente a malattia coronarica.

<i>CVD</i>	<i>Cardiovascular disease</i>	<i>Malattia cardiovascolare</i>
<i>CWS</i>	<i>carotid wall stress</i>	<i>Stress di parete</i>
<i>IMT</i>	<i>intima-media thickness</i>	<i>Spessore intima media</i>

Per approfondire

Sono stati inclusi 4887 partecipanti (età media 67 ± 9 anni, 54% donne) da 4 studi di coorte: Rotterdam Study, NEPHROTEST, Hoorn Study e da uno studio di Blacher et al.

Durante il follow-up (media, 11 anni)

- 379 (8%) avevano avuto un ictus,
- 516 (11%) una coronaropatia
- 807 (17%) una malattia cardiovascolare
- 1486 (30%) sono morti.

Dopo aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare, i soggetti collocati nel più alto terzile del diametro della carotide (>8 mm) rispetto a quelli del terzile più basso (<7 mm) sono andati incontro a una maggiore incidenza di ictus (HR 1.5; 95%CI da 1.1 a 2.0).

Da tutte le stime dei processi alla base del rimodellamento arterioso, l'aggiustamento dello spessore intima/media ha attenuato questa associazione (rapporto di rischio dopo aggiustamento per spessore intima-media, 1.2; 95%CI da 0.9 a 1.6).

Il maggiore diametro della carotide era associato al rischio di CVD e di mortalità, ma non chiaramente al rischio di malattia coronarica.

In conclusione,

il presente studio ha evidenziato che un diametro carotideo maggiore è indipendentemente associato ad una maggiore incidenza di ictus.

Inoltre, un diametro carotideo maggiore è stato associato a incidenza di eventi di CVD e mortalità per tutte le cause, ma non chiaramente con malattia coronarica. Queste associazioni sono state in parte spiegate da IMT carotideo, ma non dalla rigidità arteriosa, dallo stress di parete medio o pulsatile, o dalle placche carotidee.

Common Carotid Artery Diameter and Risk of Cardiovascular Events and Mortality Pooled Analyses of Four Cohort Studies

Sanaz Sedaghat et al.

Hypertension. 2018;72:85-92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11253.)

Parole chiave rimodellamento carotideo ictus

Le proprietà comuni dell'arteria carotidea sono state misurate usando l'echotracking. I casi incidenti sono stati registrati sulla base di cartelle cliniche. Sono state utilizzate la regolazione dei modelli di rischio proporzionale di Cox per i fattori di rischio cardiovascolari e le stime dei processi alla base del rimodellamento arterioso.

