

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.05.2021

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Claudio Pascale

1	Betabloccanti a confronto	2
2	Betabloccanti e depressione	6
3	Clortalidone e Idroclorotiazide: sono intercambiabili?	8
4	La sindrome della tachicardia ortostatica posturale (POTS)	10
5	Variazioni dell'ABPM dopo la restaurazione del ritmo sinusale con cardioversione elettrica in pazienti con fibrillazione atriale	12
6	L'indice caviglia braccio con un nuovo score predice meglio la mortalità cardiovascolare e totale	15
7	Impatto dei microsanguinamenti cerebrali nella cardiopatia ischemica stabile§#	18
8	Rischio di scompenso cardiaco nell'anziano e variazioni pressorie in ortostatismo. Dobbiamo pensare solo all'ipotensione ortostatica	20
9	Fibrillazione atriale di nuova insorgenza in pre e postmenopausa	23
10	Ancora su sodio e ipertensione. Una metanalisi	25

❖ 1. Betabloccanti a confronto

ACE Angiotensin-
Converting Enzyme

ARB Angiotensin
Receptor Blocker

CCB calcium-
channel blocker

cHR calibrated
hazard ratio

dCCB
dihydropyridine
CCB

HR Hazard Ratio

LEGEND-HTN
Large-Scale
Evidence
Generation
and Evaluation
Across a Network
of
Databases for
Hypertension

PS Propensity Score

TD Thiazide or
thiazide-like
Diuretic

I β -bloccanti sono stati un pilastro nel trattamento antipertensivo nell'ultimo mezzo secolo. Storicamente erano stati raccomandati come una delle opzioni di trattamento di prima linea per l'ipertensione primaria dal Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure dal suo primo report 1977 fino al suo settimo report nel 2003. Tuttavia, Messerli e coll. hanno sollevato riserve a tale riguardo a causa della scarsità di evidenze per i β -bloccanti di ridurre morbilità o mortalità nei pazienti con ipertensione non complicata. Via via, diverse metanalisi sono arrivate alla conclusione che l'efficacia dei β -bloccanti nell'ipertensione è inferiore ad altre classi di farmaci antipertensivi, come ACE I, ARB, CCB e diuretici tiazidici o simili (TD). Per tali motivi, le linee guida ACC/AHA (2017) e Japanese Society of Hypertension(2019) non raccomandano più i β -bloccanti come terapia di prima linea per i pazienti ipertesi senza indicazioni convincenti.

Una spiegazione sull'efficacia inferiore dei β -bloccanti rispetto ad altre classi di antipertensivi di prima linea è stata che tre quarti degli studi clinici randomizzati utilizzati da precedenti metanalisi hanno impiegato β -bloccanti che non hanno effetti vasodilatatori, principalmente l'atenololo. In effetti i β -bloccanti non sono una classe omogenea, differiscono sia per la selettività dei recettori β_1 / β_2 che per l'effetto vasodilatatore e, almeno teoricamente, i β -bloccanti di terza generazione con proprietà vasodilatatrici, come il nebivololo e carvedilolo, potrebbero avere un'efficacia più favorevole rispetto ai β -bloccanti di seconda generazione nella riduzione eventi cardiovascolari.

Nondimeno, le evidenze sull'efficacia e sicurezza dei β -bloccanti di terza generazione nel trattamento dell'ipertensione rispetto all'atenololo e ad altre classi di farmaci antipertensivi sono carenti, soprattutto per quanto riguarda gli outcome clinici.

Gli AA hanno sviluppato i metodi riportati in precedenza per lo studio LEGEND-HTN (Large-Scale Evidence Generation and Evaluation Across a Network of Databases for Hypertension) per fornire prove complete sull'efficacia comparativa e sicurezza tra gli antipertensivi di prima linea. Qui è stata studiata l'efficacia e sicurezza dei β -bloccanti di terza generazione come trattamento di prima linea per l'ipertensione rispetto ad atenololo e altri farmaci antipertensivi, quali ACE inibitori, ARB, CCB e TD.

Ormai le linee guida non raccomandano più i betabloccanti come primo impiego nell'ipertensione primaria, ma i betabloccanti di terza generazione superano queste riserve?

Il messaggio

In questo studio, gli AA non hanno trovato differenze statisticamente significative sull'efficacia e la sicurezza dell'atenololo con β -bloccanti di terza generazione, in particolare carvedilolo e nebivololo. Non solo, ma anche i pazienti che assumevano β -bloccanti di terza generazione avevano un più alto rischio di ictus rispetto a quelli con ACEI e / o tiazidici o simil tiazidici

In pratica quindi le evidenze sull'efficacia e la sicurezza dei β -bloccanti diversi dall'atenololo nell'ipertensione rimangono scarse. E sebbene le prescrizioni di β -bloccanti nell'ipertensione siano ancora molto elevate nella pratica clinica di routine, sia l'atenololo che i β -bloccanti di terza generazione si sono mostrati inferiori come efficacia rispetto agli altri farmaci consigliati, come prima linea, nell'ipertensione arteriosa ACEI-ARB, CCB, TD)

Sebbene le prescrizioni di β -bloccanti nell'ipertensione siano ancora molto elevate, sia l'atenololo che i β -bloccanti di terza generazione si sono mostrati inferiori come efficacia rispetto ad ACEI/Arb, CCB, TD.

Per approfondire

È stata valutata l'efficacia e la sicurezza dei β -bloccanti come trattamento di prima linea per l'ipertensione utilizzando 3 database negli Stati Uniti: 2 database di reclami amministrativi e 1 database basato su cartelle cliniche elettroniche dal 2001 al 2018. In ogni database, è stata valutata l'efficacia comparativa dei β -bloccanti sui rischi di infarto miocardico acuto, ictus e ospedalizzazione per scompenso cardiaco, utilizzando propensity adjustament su larga scala e la calibrazione empirica. Le stime sono state combinate tra i database utilizzando metanalisi a effetti casuali. Complessivamente,

- 118.133 pazienti hanno utilizzato β -bloccanti di terza generazione (carvedilolo e nebivololo)
- 267.891 pazienti hanno utilizzato atenololo

*Carvedilolo/nebivololo
vs
atenololo*

Gli hazard ratio aggregati (HR) di infarto miocardico acuto, ictus, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e la maggior parte delle complicanze metaboliche non erano differenti tra i β -bloccanti di terza generazione e l'atenololo dopo la corrispondenza del propensity score e la calibrazione empirica.

- | | | |
|------------------------------------|---------|----------------------|
| • infarto miocardico acuto | HR 1,07 | 95%CI da 0,74 a 1,55 |
| • ictus | HR 1,06 | 95%CI da 0,87 a 1,31 |
| • scompenso cardiaco ospedalizzato | HR 1,46 | 95%CI da 0,99 a 2,24 |

I β -bloccanti di terza generazione erano associati a un **rischio di ictus** significativamente più elevato rispetto a

- | | | |
|-----------------------|---------|----------------------|
| • ACE I | HR 1,29 | 95%CI da 1,03 a 1,72 |
| • diuretici tiazidici | HR 1,56 | 95%CI da 1,17 a 2,20 |

In conclusione, nonostante i più recenti orientamenti lo sconsiglino, questo studio ha trovato molti pazienti in monoterapia di prima linea per l'ipertensione con i β -bloccanti. Inoltre non ha riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa nell'efficacia tra l'atenololo e i beta-bloccanti di terza generazione. Non solo, ma i pazienti che assumevano β -bloccanti di terza generazione avevano un rischio di ictus più elevato rispetto a quelli che assumevano ACE inibitori e diuretici tiazidici.

Comprehensive Comparative Effectiveness and Safety of First-Line β -Blocker Monotherapy in Hypertensive Patients A Large-Scale Multicenter Observational Study

Seng Chan_You

Hypertension. 2021;77:1528–1538. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16402.

❖ 2. Betabloccanti e depressione

I β -bloccanti sono farmaci indispensabili in ambito cardiovascolare, in particolare nella gestione dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), aritmie, angina pectoris e ipertensione.

Anche se non sono più consigliati come terapia di prima linea nei pazienti con ipertensione non complicata, sono utili per il trattamento dell'ipertensione in situazioni specifiche, come l'angina sintomatica, il controllo della frequenza cardiaca, nel post-infarto, nell' HFrEF e come alternativa agli ACEI o ai sartani nelle donne ipertese in età fertile che pianificano una gravidanza.

Sebbene sia stato dimostrato che i β -bloccanti esercitino effetti psicotropi benefici nella gestione di alcune condizioni psichiatriche, come ansia e acatisia, sono stati segnalati anche eventi avversi psichiatrici (PAE) correlati al blocco dei recettori β -adrenergici cerebrali.

Soprattutto, i β -bloccanti sono stati ripetutamente collegati alla comparsa di depressione. Inoltre, sono sospettati di contribuire ad altre condizioni tra cui ansia, sonnolenza, insonnia, allucinazioni e incubi. In effetti, la depressione e altri sintomi psichiatrici sono spesso registrati come sospetti eventi avversi (EA) durante il trattamento con β -bloccanti nei sistemi di sorveglianza post-marketing. L'associazione putativa tra la terapia con β -bloccanti e i PAE è molto rilevante nella gestione delle malattie cardiovascolari. Ad esempio, i pazienti con scompenso cardiaco o ipertensione tendono a sviluppare depressione e la presenza di depressione può influenzare negativamente la loro morbilità e mortalità cardiovascolare.

Tuttavia, la relazione tra l'uso di β -bloccanti e il verificarsi di PAE non è ancora stata sistematicamente valutata. Questa revisione sistematica e la meta-analisi mirano a fornire una sintesi attuale dei dati disponibili da studi in doppio cieco a braccio parallelo sul rischio di PAE associato all'uso dei β -bloccanti.

Il messaggio

È stata effettuata una ricerca sistematica di studi clinici controllati randomizzati in doppio cieco che studiano i β -bloccanti per analizzare il rischio di PAE o sospensione della terapia a causa di PAE. Sono state estratte le frequenze dei PAE e i tassi di prelievo e sono state confrontate col numero di pazienti esposti. Per i β -bloccanti rispetto al placebo o ad altri trattamenti attivi, sono stati calcolati gli odds ratio per PAE individuali e tassi di prelievo.

Sono stati recuperati complessivamente 285 studi ammissibili che comprendevano 53.33 pazienti.

- Il rischio di il bias è stato ritenuto elevato nel 79% degli studi.
- Nonostante sia la PAE più frequentemente segnalata con un totale di 1600 casi, la depressione non si è verificata più comunemente durante l'uso dei β -bloccanti rispetto al placebo *.
- Anche la sospensione dello stesso β -bloccante non è stata associata alla depressione **.
- Tra gli altri PAE, solo sogni strani, insonnia e disturbi del sonno erano probabilmente correlati alla terapia con β -bloccanti.

*odds ratio, 1,02
95%CI da 0,83 a 1,25
**odds ratio, 0,97
95%CI da 0,51 a 1,84.

In conclusione, questa metanalisi di dati su larga scala, in doppio cieco, di studi randomizzati controllati, non supporta un'associazione tra terapia con β -bloccanti e depressione.

Allo stesso modo, nessun effetto dei β -bloccanti è stato riscontrato su altri PAE, con le possibili eccezioni dei disturbi legati al sonno. Di conseguenza, le preoccupazioni in merito all'impatto dei β -bloccanti sulla salute psicologica non dovrebbero influire sul loro utilizzo nella pratica clinica.

Commento

Questo studio fornisce una panoramica dettagliata dei PAE che si verificano durante la terapia con β -bloccanti in ambiente standardizzato di RCT in doppio cieco. I dati di 285 studi indicano che i PAE si verificano comunemente durante la terapia con β -bloccanti, con depressione, insonnia, sogni strani, disturbi del sonno, sonnolenza. I dati dello studio per lo più rispecchiano quelli documentati dai sistemi di sorveglianza postmarketing americano ed europeo.

Tra i possibili PAE dei β -bloccanti, la depressione è stata quella più studiata, ma gli studi sono spesso sottodimensionati, mentre sarebbero necessari studi su larga scala; e in ogni modo, già precedenti studi e metanalisi non avevano riscontrato un'associazione tra β -bloccanti e depressione. Uno studio danese ha persino riscontrato possibili effetti protettivi del propranololo, atenololo, bisoprololo, e carvedilolo.

Questa metanalisi è in linea con i precedenti report che non riscontrano un aumento della depressione con i β -bloccanti, che invece potrebbero avere degli effetti favorevoli sull'ansia, soprattutto i β -bloccanti senza attività simpaticomimetica intrinseca.

CARATTERISTICHE CHE DIFFERENZIANO LO STUDIO DAI PRECEDENTI STUDI.

1. Esamina una gamma più ampia di sintomi psichiatrici ed è notevolmente esteso rispetto a precedenti metanalisi
2. Sono state condotte diverse analisi di sensibilità e sottogruppi per testare la robustezza primaria dei risultati e di esplorare le fonti di eterogeneità, tra cui l'influenza degli sponsor, che, si sa, tendono a riportare soprattutto gli esiti favorevoli.
3. I β -bloccanti sono stati testati contro vari trattamenti attivi per convalidare risultati. Infatti anche nello studio in doppio cieco il medico può identificare il paziente che utilizza i β -bloccanti, mentre col trattamento attivo, per es, con calcioantagonisti non diidropiridinici, ciò può essere più difficile.
4. è stato utilizzato un noto evento avverso dei β -bloccanti come controllo positivo per convalidare ulteriormente i risultati.
5. Infine, sono stati raccolti dati sugli eventi avversi non pubblicati sia da studi pubblicati e che inediti per contrastare un possibile bias di pubblicazione. Infatti è stato dimostrato che gli studi pubblicati producono risultati più favorevoli rispetto a studi non pubblicati, e l'inclusione di dati non pubblicati può aiutare a ottenere una stima precisa dei veri rischi di eventi avversi.

LIMITAZIONI

1. In primo luogo, è stata condotta la maggior parte degli studi sui β -bloccanti di > 20 anni fa. Ciò ha diverse implicazioni:
 - Non era stato stabilito un linguaggio uniforme per descrivere gli eventi avversi, portando a una pleora di espressioni diverse PAE simili. Si è provato a modificare il linguaggio mettendo in comune PAE comparabili negli stessi cluster.
 - Nel caso di dati incompleti, gli AA non sono stati in grado di contattare gli investigatori originali.

2. In secondo luogo, anche in studi più recenti l'assenza di una relazione sugli eventi avversi è stata la ragione principale di esclusione nonostante i tentativi di ottenere queste informazioni.
3. Solo 127 studi hanno specificato come sono stati valutati gli eventi avversi e solo 53 studi hanno riportato di valutarli attivamente. I metodi di valutazione influenzano in modo significativo la rilevazione degli eventi avversi, con metodi di sorveglianza passiva che producono meno eventi rispetto alla sorveglianza attiva. La sorveglianza passiva può essere più incline a bias a causa della raccolta non standardizzata di dati AE. È stata eseguita un'analisi di sensibilità con restrizione agli studi che utilizzano la valutazione funzionale a affrontare questi problemi.
4. Un numero considerevole di studi aveva un rischio elevato o poco chiaro di bias in almeno una delle categorie dello strumento di rating Cochrane Risk of Bias. Questo è particolarmente importante, perché la qualità di una metanalisi dipende dalla qualità delle sue fonti. Sono stati ammessi per evitare queste distorsioni solo studi in doppio cieco a braccio parallelo.

NOTA FINALE

La maggior parte delle fonti di dati proveniva da studi sull'uso dei β -bloccanti nell'ipertensione, ma l'uso di β -bloccanti come terapia di prima linea in pazienti con ipertensione non complicata è stato messo in dubbio dalle ultime linee guida, fatto che può quindi portare a un minor utilizzo di β -bloccanti. Tuttavia, i β -bloccanti sono ancora importanti per la terapia dell'ipertensione con comorbidità cardiache, in situazioni cliniche specifiche, come la gravidanza, o nelle donne ipertese più giovani che pianificano una gravidanza.

Poiché la depressione può aumentare la morbilità e mortalità cardiovascolare, legate all'ipertensione, preoccupazioni sui β -bloccanti possono insorgere sia nei pazienti che nei medici. Per questo motivo, le intuizioni sulla sicurezza dei β -bloccanti sono di grande valore per la gestione dell'ipertensione. Inoltre, questi risultati sono importanti per il trattamento di HFrEF, in cui i β -bloccanti sono indispensabili, e anche per altre indicazioni cardiovascolari e non cardiovascolari della terapia con β -bloccanti.

Do β -Blockers Cause Depression?

Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During β -Blocker Therapy

Riemer e coll.

Hypertension. 2021;77:1539- 1548. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16590.

❖ 3. Clortalidone e Idroclorotiazide: sono intercambiabili?

Premessa

I diuretici tiazidici da almeno 4 decenni costituiscono gli agenti antipertensivi di prima linea per la maggior parte dei pazienti con ipertensione. Il clortalidone (CTL), considerato un simil-tiazidico, e l'idroclorotiazide (HCTZ), considerata il tiazidico-tipo, sono due di questi agenti. Sia HCTZ che CTL sono stati approvati dalla FDA più di 50 anni fa: l'efficacia di entrambi i preparati è stata documentata e considerata analoga ma a dosi molto più elevate di quelle attualmente usate. Ma diversi anni dopo, lo studio MRFIT raccomandò che ai pazienti dovesse essere somministrato esclusivamente CTL a causa dell'andamento sfavorevole della mortalità nei pazienti trattati con HCTZ.

Si pensa che molte delle differenze in termini di efficacia e sicurezza tra HCTZ e CTL siano dovute alla loro diversa farmacodinamica e farmacocinetica.

Fattori comuni

Come fattore comune hanno il gruppo sulfamidico che inibisce l'attività dell'anidrasi carbonica, ed è ciò che può essere associato a una minore contrattilità vascolare. Entrambi i farmaci vengono concentrati nel rene e secreti nel lume tubulare. Pertanto, il loro effetto diuretico/terapeutico si ottiene spesso con concentrazioni plasmatiche relativamente basse, che portano anche a una modesta natriuresi e diuresi, a causa dell'inibizione del cotrasportatore del cloruro di sodio nella membrana luminale del tubulo convoluto distale dell'ansa ascendente.

Fattori distintivi

Questi due farmaci hanno proprietà farmacocinetiche diverse in relazione alla loro durata d'azione.

L'HCTZ raggiunge il suo picco di azione dopo 4-6 ore e nonostante la sua breve durata d'azione - fino a 12 h - la sua risposta farmacodinamica può essere molto più lunga, il che consente il dosaggio una volta al giorno.

Il CTL ha un volume di distribuzione molto alto perché viene assorbito dai globuli rossi e blocca maggiormente l'anidrasi carbonica, fatto che può spiegare una durata d'azione più lunga. Questa potrebbe essere il risultato in un "serbatoio del farmaco" che ne mantiene livelli più alti per un tempo più lungo. Il CTL potrebbe ridurre il pH intracellulare e il volume cellulare a causa della sua più elevata capacità di inibire l'anidrasi carbonica rispetto all'HCTZ.

L'endpoint primario di questa metanalisi di rete era il confronto dell'efficacia del CTL e dell'HCTZ nella popolazione ipertesa.

Un endpoint secondario era quello di decifrare i cambiamenti nei livelli sierici di potassio causati da CTL e HCTZ: entrambi i farmaci aumentano gli ioni idrogeno e potassio e promuovono un maggiore riassorbimento del calcio attraverso una maggiore espressione di un canale di scambio sodio-calcio.

Il messaggio

Da questa metanalisi di rete risulta che sebbene l'HCTZ e il CTL siano considerati sostanzialmente equivalenti dalle linee guida sul trattamento dell'ipertensione, l'HCTZ è quella più comunemente usata. Questa analisi, tuttavia, dimostra una superiorità del CTL, significativa per quanto riguarda il controllo della SBP e non significativa per quanto riguarda il controllo della DBP. L'HCTZ provoca un po' meno deplezione di potassio ma nel complesso non ci sono significative differenze tra i profili di sicurezza dei due farmaci. In conclusione, il CTL e l'HCTZ sono da considerare intercambiabili ma il CTL dovrebbe essere applicato più ampiamente nella pratica clinica.

Il CTL è un po' meglio, anche se l'HCTZ provoca un po' meno ipopotassiemia

Per approfondire

Il CTL e l'HCTZ sono antipertensivi di prima linea per la maggior parte dei pazienti con ipertensione. Lo scopo di questa metanalisi consisteva nel confrontare l'efficacia e la sicurezza di entrambe le terapie in pazienti con ipertensione. Sono state eseguite ricerche di database elettronici PubMed, MEDLINE, Scopus, PsycInfo e eLIBRARY.ru. È stata utilizzata la metanalisi di rete per combinare evidenze dirette e indirette. Delle 1.289 fonti identificate, solo 37 sono state incluse nella metanalisi.

In totale, 6.045 pazienti hanno partecipato ai trial relativi a un confronto indiretto e 51.789 pazienti hanno partecipato ai trial relativi a confronti diretti. Sono stati inclusi i pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata di entrambi i sessi.

A causa di una grande varietà di dosi, è stato scelto di analizzare i dati per 12,5- 25 mg per entrambe le preparazioni.

CONFRONTI INDIRETTI

Confronti indiretti CTL /HCZ

Questa analisi ha dimostrato una leggera superiorità per il CTL per quanto riguarda la SBP (differenza media pesata WMD) pari a $-4,74$ mmHg* Sulla base di questa analisi, possiamo affermare che a queste dosi il CTL è più efficace dell'HCTZ e la differenza è considerata statisticamente significativa.

**95%CI da $-7,20$ a $-2,28$*

Confronti indiretti CTL/HCZ attraverso il confronto con placebo

L'analisi mostra che il CTL ha ridotto la DBP in media di meno di 1 mmHg rispetto all'HCTZ. WMD $-0,59^*$ mmHg differenza tra i due trattamenti statisticamente non significativa.

**95%CI da $-2,02$, a $0,84$*

Gli studi vs placebo sono di più con HCTZ.

CONFRONTI MISTI

Confronto diretto CTL/HCTZ e indiretto tramite placebo

SBP

L'analisi eseguita ha mostrato che il CTL ha ridotto la SBP in media tra 2 e 3 mmHg, rispetto all'HCTZ. Il calcolo WMD è $-2,35$ mmHg* indicando una differenza statisticamente non significativa.

**95%CI da $-5,52$ a $0,83$*

DBP

L'analisi mostra che il CTL ha ridotto la DBP in media di meno di 1 mmHg rispetto all'HCTZ. Il calcolo WMD è $-0,67$ mmHg* il che significa che la differenza viene

considerata statisticamente non significativa e non si è potuto concludere quale preparazione sia più efficace per la riduzione del DBP. *95%CI da -1,92 a 0,57

CONFRONTI RIGUARDO ALLA DOSE

Confronto indiretto tramite placebo CTL /HCZ

L'analisi mostra che il CTL ha ridotto i livelli sierici di potassio con WMD pari a $-0,28$ mEq/L* rispetto all'HCTZ, il che significa che la differenza tra i due trattamenti è statisticamente significativa e potremmo affermare che l'HCTZ ha profilo relativamente più sicuro in termini di livelli sierici di potassio *95%CI da $-0,41$ a $-0,15$

Confronto diretto e indiretto tramite placebo CTL /HCZ

L'analisi mostra che il clortalidone ha ridotto i livelli sierici di potassio con WMD pari a $-0,23$ mEq/L* rispetto all'HCTZ, il che significa che la differenza tra i due trattamenti è statisticamente significativa. Quindi, l'HCTZ sembra essere più sicuro per quanto riguarda i livelli sierici di potassio. *95%CI da $-0,27$ a $-0,19$

In conclusione questa analisi ha dimostrato una leggera superiorità del clortalidone per quanto riguarda la SBP e differenze non statisticamente significative per quanto riguarda la DBP. Contemporaneamente, l'idroclorotiazide sembra essere una scelta terapeutica più sicura, come evidenziato dai livelli sierici di potassio. I due diuretici possono comunque essere usati in modo intercambiabile.

Network meta-analysis of efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in hypertensive Patients

Dineva e coll.

Blood Pressure Monitoring 2021, Vol 26 No 2

❖ 4. La sindrome della tachicardia ortostatica posturale (POTS)

FC
Frequenza
Cardiaca

HUTT
Head-Up
Tilt table Test

NE
NorEpinephrine

POTS
Postural
Orthostatic
Tachycardia
Syndrome

La sindrome della tachicardia ortostatica posturale (POTS) è una condizione clinica complessa e di cui si conosce ancora poco, che colpisce soprattutto donne giovani e caucasiche. La sindrome, inoltre, sta recentemente emergendo come una delle manifestazioni cliniche del cosiddetto long-COVID. I pazienti con POTS presentano un ampio spettro di sintomi debilitanti (vedi avanti: definizioni). Nel complesso questa condizione causa un'astenia estrema che riduce la capacità dei pazienti di mantenersi in piedi e di svolgere le comuni attività quotidiane, al punto che il 25% di loro diviene inabile al lavoro. Il ritorno alla posizione supina allevia i sintomi ma ciò comporta una situazione tale per cui molti pazienti alla fine non si alzano più dal letto, anche perché le terapie a disposizione funzionano poco, creando ansia e depressione.

DEFINIZIONI

La POTS è un disturbo clinico classificato da:

- 1) sintomi in piedi come vertigini, palpitazioni, tremori, debolezza, visione offuscata, e stanchezza;
- 2) aumento della frequenza cardiaca > 30 battiti / min in caso di cambiamento posturale da posizione sdraiata a eretta entro 10 min;
- 3) assenza di ipotensione ortostatica

Si riconoscono 5 differenti sottotipi:

- 1) iperadrenergico
- 2) neuropatico
- 3) ipovolemico
- 4) legato all'iper mobilità articolare
- 5) immuno mediato.

Questi sottotipi sono in realtà spesso tra loro sovrapposti.

Il sottotipo iperadrenergico, che comprende fino al 50% di POTS, è caratterizzato da attivazione anormale del sistema nervoso simpatico. L'organismo è in una costante condizione di "scappa o combatti" che conduce ad un'elevata frequenza cardiaca e ad una ridotta perfusione degli organi. In questa forma i livelli di norepinefrina (NE) sia in clinico che in ortostatismo sono significativamente elevati, più del doppio, rispetto alla popolazione sana.

NE > 600 pg/ml in posizione eretta e aumento della pressione arteriosa sistolica > 10 mm Hg quando si sta in piedi per 10 minuti

NB.

In questo studio non sono stati utilizzati i criteri della pressione arteriosa sistolica, perché è stato riconosciuto clinicamente che molti pazienti avevano sottotipi sovrapposti (ad esempio, iperadrenergico e ipovolemico che provocavano la mancanza di aumento della pressione arteriosa sistolica).

Un test del tavolo inclinabile con testa in su positivo (HUTT: FC > 30 battiti / min) e NE > 600 pg / ml) era richiesta per l'iscrizione allo studio.

Il messaggio

La POTS è un disturbo clinico multifattoriale debilitante con una fisiopatologia complessa che altera in modo significativo lo stato funzionale e la qualità della vita. È caratterizzata dall'insorgenza, dopo assunzione della stazione eretta, di tachicardia e assenza di ipotensione ortostatica (ci può essere un aumento della pressione).

Gli attuali trattamenti farmacologici sono limitati e questo studio ha sperimentato utilizzo dell'ivabradina, che bloccando i canali I_{funny} del nodo del seno, è in grado di ridurre la FC senza ridurre la pressione arteriosa. Dai risultati dello studio si è visto che nei pazienti con POTS iperadrenergica determina notevoli miglioramenti della frequenza cardiaca, della qualità della vita e dei valori di NE.

Per approfondire

Il trattamento della POTS è deludente per la scarsità di opzioni terapeutiche a disposizione. Non vi sono infatti farmaci con raccomandazioni di classe I e quelli che vengono attualmente consigliati, come midodrina e fludrocortisone, sono solo in classe IIb.

Beta-bloccanti e calcio-antagonisti capaci di ridurre la FC sono spesso controindicati per il loro effetto ipotensivo, anche in considerazione della non trascurabile frequenza di episodi presincopali.

L'ivabradina è una possibile speranza di trattamento per questi pazienti in quanto ha la peculiare capacità, bloccando i canali I_{funny} *del nodo del seno, di ridurre la FC senza agire sulla pressione arteriosa. Al momento però tale farmaco, sebbene considerato in classe IIa per la terapia della tachicardia sinusale inappropriata, non è incluso nelle linee guida per il trattamento della POTS poiché le sue potenzialità in tale contesto clinico sono state mostrate solo da studi piccoli o da case reports.

** La corrente "funny", scoperta alla fine degli anni '70 nelle cellule del nodo SA, del nodo AV e delle fibre del Purkinje, controlla la frequenza dell'attività spontanea dei miociti senoatriali e quindi la frequenza cardiaca.*

OBIETTIVI Questo studio randomizzato ha esaminato l'effetto dell'ivabradina sulla frequenza cardiaca, sulla qualità della vita e sui livelli plasmatici di noradrenalina (NE) in pazienti con POTS iperadrenergica, definita da NE plasmatica > 600 pg / ml e test anormale del tavolo inclinabile.

In totale, 22 pazienti con POTS iperadrenergici come sottotipo predominante hanno completato uno studio crossover in doppio cieco, controllato con placebo, con ivabradina. I pazienti sono stati randomizzati per iniziare o ivabradina o placebo per 1 mese, quindi sono stati trasferiti all'altro trattamento per 1 mese.

Frequenza cardiaca, qualità della vita e NE plasmatica sono stati misurati al basale e alla fine di ogni mese di trattamento.

Criteri di esclusione dallo studio erano la presenza di una FC a riposo < 60 bpm, la presenza di fibrillazione atriale o tachicardia sopraventricolare, la gravidanza o l'allattamento.

Il precedente utilizzo di farmaci ad effetto cronotropo (beta-bloccanti e calcio-antagonisti) non era criterio di esclusione, ma tali farmaci dovevano essere sospesi almeno 7 giorni prima dell'arruolamento.

Al momento dell'inclusione nello studio si eseguiva la valutazione dei parametri vitali ortostatici (misurazione di FC e PA dopo 3 minuti di clinostatismo e 3 minuti di ortostatismo), un Tilt Test (considerato positivo se si verificava un incremento della FC di almeno 30 battiti e se comparivano sintomi di intolleranza ortostatica) ed il dosaggio della NE (sia dopo 15 minuti in posizione supina che dopo altrettanti minuti di ortostatismo). Tale dosaggio veniva poi ripetuto alla fine sia del ciclo di trattamento con l'ivabradina che con il placebo.

Dopo la randomizzazione i pazienti ricevevano 5 mg, due volte al giorno, di ivabradina o placebo per 4 settimane. Dopo 2 e 4 settimane si ripeteva la valutazione dei parametri vitali ortostatici. Al

termine delle 4 settimane i pazienti venivano sottoposti a 7 giorni di wash out per poi passare all'altro braccio di trattamento (da ivabradina a placebo o viceversa) per un ulteriore mese. Alla fine di ogni periodo di trattamento veniva valutata, mediante la compilazione di un questionario (SF-36) la qualità di vita.

RISULTATI

- L'età media era di 33,9 e 11,7 anni, il 95,5% erano donne (n = 21) e l'86,4% erano bianche (n = 23).
- C'è stata una significativa riduzione della FC con ivabradina rispetto al placebo (p <0,001).
- I pazienti hanno riportato miglioramenti significativi nella qualità della vita per la funzione fisica (p = 0,008) e sociale (p = 0,021).
- C'è stata una forte tendenza alla riduzione dei livelli di NE dopo aver sospeso l'ivabradina (p = 0,056).
- Con l'ivabradina i pazienti non hanno avuto effetti collaterali significativi, come bradicardia o ipotensione.
- I livelli di NE, infine, sia da sdraiati che in piedi, presentavano una riduzione ai limiti della significatività statistica, verosimile espressione di una downregulation del sistema nervoso simpatico

Limitazioni riconosciute dagli AA

- breve durata del trattamento (un mese)
- limitato numero dei pazienti arruolati (va però ricordato che la scarsa numerosità del campione è più incline a fornire risultati falsamente negativi piuttosto che positivi e che quindi il risultato del presente trial appare comunque attendibile)
- lo studio, inoltre, si è focalizzato sul solo sottotipo iperadrenergico della POTS e quindi i risultati non sono generalizzabili alle altre forme della malattia.

Conclusioni

Pur tenendo conto delle limitazioni succitate, lo studio merita particolare attenzione perché mostra la prima evidenza randomizzata dell'efficacia dell'ivabradina nei pazienti affetti da POTS, offrendo così una nuova opzione terapeutica destinata ad arricchire lo scarno armamentario disponibile per la gestione di questa patologia. L'altro aspetto di rilievo fornito dal trial, anche se necessitante di ulteriori conferme, è che il benefico effetto dell'ivabradina è ottenuto sia mediante un effetto cronotropo diretto che, forse, anche grazie a una downregulation del sistema nervoso simpatico, come mostrato dal calo dei livelli di NE. Tale downregulation è un possibile bersaglio terapeutico di questa condizione clinica.

In conclusione, l'ivabradina è sicura ed efficace nel migliorare significativamente la frequenza cardiaca e la qualità della vita nei pazienti con POTS iperadrenergica come sottotipo predominante.

Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

Taub e coll.

J Am Coll Cardiol 2021; 77: 861–71) © 2021 dell'American College of Cardiology

❖ 5. L'indice caviglia braccio con un nuovo score predice meglio la mortalità cardiovascolare e totale

L'indice caviglia-braccio (ABI) viene utilizzato da molti anni per confermare la diagnosi e valutare la gravità della malattia da occlusione dell'arteria periferica. Un ABI <0,9 si è dimostrato un utile parametro prognostico in diverse popolazioni di pazienti, come quelli con malattia renale cronica, con sindrome coronarica acuta, anziani, pazienti con TAVI ecc.

Di recente, la differenza ABI (ABID), calcolata anche come ABI destro meno ABI sinistro, si è dimostrata positivamente correlata con aumento della mortalità e eventi avversi cardiovascolari maggiori in pazienti sottoposti a emodialisi cronica e pazienti con ictus ischemico acuto. Tuttavia, nessuno studio ha valutato la capacità di combinazione di un ABI basso e di un ABID alto per predire la sopravvivenza.

Nel presente studio gli AA hanno creato un ABI score, (tabella)

ABI SCORE

1 punto per ABI < 0,9

1 punto per ABID ≥ 0,17

Lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare la capacità del punteggio ABI di prevedere complessivamente mortalità cardiovascolare e confrontare il punteggio ABI e altri parametri correlati sulla loro capacità di predire mortalità generale e cardiovascolare

Il messaggio

In questo studio si è visto che l'ABI score, uno score che somma un ABI <0,9 e un ABID ≥0,17 è superiore alla sola determinazione di 5 parametri relativi all'ABI nel predire la mortalità cardiovascolare e totale. Questo è avvenuto confrontando i modelli univariati e i 5 modelli multivariati (tabella 2).

Quindi, nell'ABI score, una combinazione di ABI <0,9 e ABID ≥ 0,17, dovrebbe essere calcolata per una migliore previsione della mortalità.

Per approfondire

Il valore ABI è stato valutato utilizzando un dispositivo in formato ABI (VP1000, Colin, Aichi, Giappone), che automaticamente e simultaneamente misura la pressione arteriosa in entrambe le braccia e le caviglie con metodo oscillometrico. L'ABI è stato calcolato come il rapporto tra la pressione arteriosa (BP) della caviglia rispetto alla più alta SBP delle due braccia. La misurazione ABI è stata eseguita una volta in ogni paziente. Dopo aver ottenuto ABI bilaterali, quello inferiore è stato utilizzato per analisi successive. Inoltre, l'ABID è stato calcolato come ABI destro meno ABI sinistro.

Parametri presi in considerazione	
1. ABI	base
2. ABID	ABI dx – ABI sin
3. ABI	<0,9
4. ABID	≥ 0,17
5. ABI score	<0,9 e ≥ 0,17



Tra 941 soggetti, esaminati la prevalenza di ABI < 0,9 e ABID ≥ 0,17 era del 6,1% e 6,8%, rispettivamente.

Il follow-up mediano della mortalità è stato di 93 mesi.

Ci sono stati 87 decessi cardiovascolari e 228 complessivi.

Tutti i parametri relativi all'ABI, che includevano ABI, ABID, ABI < 0.9, ABID ≥ 0.17, e ABI score erano significativamente correlati alla mortalità globale e cardiovascolare nell'analisi multivariata (P ≤ 0,009).

Inoltre, nel confronto diretto di modelli multivariabili, il modello base + ABI score era il migliore nel predire la mortalità complessiva e cardiovascolare tra i cinque modelli multivariabili relativi all'ABI (P ≤ 0,049).

Quindi, l'ABI score, una combinazione di ABI <0,9 e ABID ≥ 0,17, dovrebbe essere calcolato per una migliore previsione della mortalità.

Confronto delle caratteristiche al basale in rapporto all'ABI score

Dalla tabella 1, modificata

Caratteristiche	ABI score = 0 (n = 853)	ABI score = 1 (n = 55)	ABI score = 2 (n = 33)	P	Tutti I pazienti (n = 941)
ABI data					
ABI value	1.14 ± 0.08	0.92 ± 0.20*	0.75 ± 0.12*#	<0.001	1.11 ± 0.13
ABI < 0.9	0%	44%*	00%*#	<0.001	6.1%
ABID value	0.05 ± 0.04	0.17 ± 0.12*	0.30 ± 0.11*#	<0.001	0.06 ± 0.07
ABID ≥ 0.17	0%	56%*	100%*#	<0.001	6.8%

*P < 0.05 confrontato con ABI score = 0; #P < 0.05 confrontato con ABI score = 1

Combination of low ankle-brachial index and high ankle-brachial index difference for mortality prediction

Wei-Chung Tsai

Hypertension Research

<https://doi.org/10.1038/s41440-021-00636-y> Published online 11 march 2021

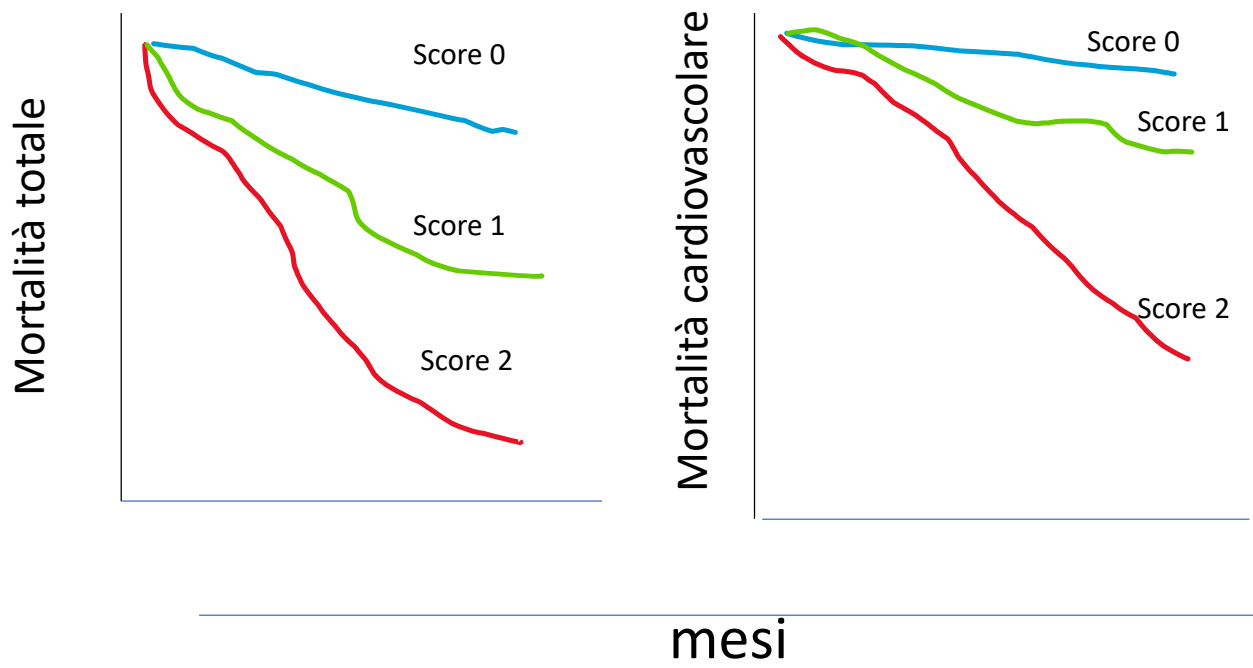


Figura liberamente tratta dal testo e puramente indicativa

❖ 6. Variazioni dell'ABPM dopo la restaurazione del ritmo sinusale con cardioversione elettrica in pazienti con fibrillazione atriale

Tante incertezze

Premessa

Nella fibrillazione atriale (FA) l'irregolarità del ritmo cardiaco porta a una variazione del tempo di riempimento ventricolare e del volume di stroke, provocando un aumento della variabilità pressoria battito a battito. Di conseguenza, la misurazione della pressione arteriosa (BP) in pazienti con FA viene percepita come più impegnativa rispetto al ritmo sinusale, tanto che i pazienti con FA sono stati costantemente esclusi dai grandi trial sull'ipertensione. Inoltre, non esiste un protocollo di validazione o standard di riferimento universalmente accettato per la misurazione della BP nella FA. Ne deriva che la validità delle attuali tecniche di misurazione della BP è meno certa per la FA rispetto al ritmo sinusale. A causa dell'aumento della variabilità beat-to-beat della BP, nella FA si verifica molto probabilmente un aumento della variazione della BP rilevata *intraosservatore* e *interosservatore*.¹

Difficoltà alla misurazione della BP nella FA

Nella pratica clinica, la cardioversione elettrica (ECV) viene comunemente usata per ripristinare il ritmo sinusale nei pazienti con FA persistente.

Iperensione e FA sono entrambe affezioni molto diffuse e l'ipertensione è il principale fattore di rischio per lo sviluppo della FA; di conseguenza le due condizioni coesistono frequentemente. Eppure, nonostante l'elevata prevalenza sia della FA sia dell'ipertensione, c'è una conoscenza limitata dei reali rapporti tra FA e BP. Conoscere bene questi rapporti sarebbe invece molto importante, perché ipertensione e FA provocano di per sé un aumento del rischio cardiovascolare e la misurazione della BP nella FA non è facile. E poi, dopo il ripristino del ritmo sinusale, come si modifica la pressione? Vista la superiorità dell'ABPM rispetto alle rilevazioni office questo studio si è posto lo scopo di indagare i cambiamenti nell'ABPM/24h dopo il ripristino del ritmo sinusale.

Il messaggio

In questo studio prospettico in pazienti con FA atriale persistente è stato associato il ripristino del ritmo sinusale ad un aumento significativo della SBP ambulatoria nelle 24 ore, mentre la pressione diastolica ambulatoria è diminuita significativamente. In contrasto, la pressione arteriosa nei pazienti con recidiva di FA è rimasta invariata.

Per approfondire

98 pazienti con FA atriale persistente sono stati esaminati con ABPM/24h prima e circa una settimana dopo la cardioversione elettrica.

Risultati:

- 62 pazienti sono rimasti in ritmo sinusale al secondo ABPM (gruppo FA-RS)

mentre

- 36 pazienti hanno recidivato la FA (gruppo FA-FA).

Nel gruppo FA-RS, c'è stato

- un aumento significativo della pressione sistolica media nelle 24 ore (5,6

¹ Utilizzando misurazioni ripetute, questo problema può in una certa misura essere superato, o almeno attenuato e in effetti le attuali linee guida consigliano di utilizzare una media da misurazioni triplicate per l'ABPM in pazienti con FA. Durante l'ABPM/24 ore, potenzialmente vengono effettuate numerose misurazioni ripetute rendendo questo approccio più appropriato per la misurazione della PA in pazienti con FA. La fattibilità dell'ABPM 24-h nella fibrillazione atriale è dibattuta ma è raccomandata da alcuni esperti.

- mmHg),
 - una diminuzione significativa della pressione diastolica media nelle 24 ore (-4,7 mmHg)
- e di conseguenza,
- un aumento significativo del 25% (10,4 mmHg) in media della pressione differenziale nelle 24h.

In conclusione, questi risultati possono riflettere le condizioni emodinamiche prevalenti nella FA, bias di misurazione dell'ABPM nella FA o una combinazione di entrambi i fattori.

Tante incertezze

Da un punto di vista clinico essi suggeriscono che una maggiore attenzione alla BP è necessaria quando il ritmo sinusale viene ripristinato, ma anche che una sottostante ipertensione può essere mascherata dalla variabilità della BP durante la FA.

Da un punto di vista generale, potrebbe essere ipotizzato che la BP, come indicato dalla relativamente alta pressione differenziale segnalata dopo il ripristino del ritmo sinusale, possa essere intrinsecamente diversa nella FA e possa quindi non essere interpretabile in modo equivalente alla BP rilevata durante il ritmo sinusale.

Changes in 24-h ambulatory blood pressure following restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation

Olber e coll

Journal of Hypertension 2021, 39:243–249

❖ 7. Impatto dei microsanguinamenti cerebrali nei pazienti con coronaropatia stabile

BP Blood Pressure

CAD Coronary Artery Disease

CMBs Cerebral Microbleeds

GRE Gradient Recalled Echo

ICH Intracerebral Haemorrhage

MACCE Major Adverse Cardiac And Cerebrovascular Events

ROC Receiver Operating Characteristic

La terapia antiplastrinica gioca un ruolo fondamentale nella gestione della prevenzione secondaria di varie malattie cardiovascolari, come la malattia coronarica (CAD). La duplice terapia antiplastrinica è diventata un regime standard durante e dopo l'impianto di stent coronarico. Inoltre, nei pazienti con CAD e fibrillazione atriale, storia di chirurgia valvolare o tromboembolia è necessario anche l'uso concomitante di agenti anticoagulanti.

Questi agenti antitrombotici sono perciò ampiamente utilizzati nei pazienti con malattie cardiovascolari e contribuiscono notevolmente a migliorare la loro prognosi, ma sono associati a rischi di sanguinamenti importanti, anche fatali, come può succedere per i sanguinamenti intracranici. Comunque, a parte questi episodi drammatici, sono frequenti i sanguinamenti cerebrali (CMB), depositi focali di emosiderina indotti da precedenti perdite vascolari silenziose, provenienti da piccoli vasi patologicamente fragili e che vengono rilevati come piccole lesioni ipointense con la MRI, che permette di ottenere tempi di ripetizione TR molto brevi, e quindi acquisire immagini in poco tempo.

I micro sanguinamenti cerebrali (CMB) sono depositi focali di emosiderina indotti da precedenti perdite vascolari silenziose provenienti da piccoli vasi patologicamente fragili

È stato dimostrato che la presenza di CMB può permettere di prevedere il futuro verificarsi e la ricorrenza di emorragie intracerebrali spontanee (ICH), fatto che desta grandi preoccupazioni sulla sicurezza degli agenti antitrombotici. Ma a complicare le cose, le analisi istopatologiche hanno dimostrato anche che i CMB riflettono lo stadio avanzato della aterosclerosi sistemica, suggerendo un rischio più elevato di eventi trombotici in questo tipo di pazienti. E ciò succede soprattutto nei pazienti colpiti da ictus, ma anche nella popolazione generale. Da queste considerazioni emerge che gli impatti clinici dei CMB nei pazienti con CAD accertata non sono completamente chiari. Lo studio di Uemura e coll. è stato finalizzato a indagare la prevalenza di CMB e sue associazioni con eventi coronarici e cerebrovascolari in pazienti con CAD sottoposti a trattamento antitrombotico.

Il messaggio

Questo studio giapponese eseguito in un singolo centro ha valutato gli effetti clinici dei CMB nei pazienti con CAD accertata che hanno assunto almeno un agente antitrombotico.

I principali risultati dello studio sono i seguenti:

- CMB sono stati identificati nel 18,7% dei pazienti con CAD;
- la presenza di CMB è significativamente associata all'incidenza di successivo MACCE;
- l'ipertensione, ma non l'uso di più agenti antitrombotici, era correlata alla presenza di CMB
- la curva ROC ha mostrato che i valori di cut-off di SBP e DBP per la previsione della presenza di CMB erano 132 e 74 mmHg, rispettivamente.

Per approfondire

Si è mirato a indagare l'effetto clinico della presenza di microsanguiamenti e cerebrali in pazienti con malattia coronarica che ricevono un trattamento antitrombotico.

Sono stati inclusi 447 pazienti con malattia coronarica che assumevano almeno un agente trombotico e che sono stati sottoposti a una risonanza magnetica cerebrale. È stata indagata l'associazione tra la presenza di microsanguiamenti cerebrali e incidenza di MACCE.

Risultati:

Microsanguiamenti cerebrali sono stati identificati nel 18,7% dei pazienti. La durata mediana del follow-up è stata di 1055 giorni (intervallo interquartile, 781–1172).

Analisi Kaplan – Meier di sopravvivenza hanno dimostrato che i pazienti con microsanguiamenti cerebrali hanno avuto una maggiore incidenza di MACCE rispetto a quelli senza (log-rank $P=0.003$).

Un'analisi di regressione di Cox multivariata ha rivelato che la presenza di microsanguiamenti cerebrali era correlata in modo indipendente con l'insorgenza di MACCE dopo aggiustamento per altri fattori di rischio classici di malattia coronarica*.

**HR 1,965, 95% CI da 1.086 a 3.556, P.0.026*

Anche l'ipertensione era associata alla presenza di microsanguiamenti cerebrali. I valori di cut-off per massimizzare la potenza predittiva di SBP e DBP erano 132 e 74 mmHg, rispettivamente ($P < 0,001$).

In conclusione, la presenza di microsanguiamenti cerebrali prevede MACCE in pazienti con malattia coronarica che ricevono un trattamento antitrombotico: la valutazione di microemorragie cerebrali e il trattamento dell'ipertensione conforme a quanto stabilito dalle linee guida possono essere utili nella gestione di pazienti con malattia coronarica.

Clinical impacts of cerebral microbleeds in patients with established coronary artery disease

Uemura e coll.

Journal of Hypertension 2021, 39:259–265

❖ **8. Rischio di scompenso cardiaco nell'anziano e variazioni pressorie in ortostatismo. Dobbiamo pensare solo all'ipotensione ortostatica?**

ACE
angiotensin-
converting
enzyme

BP Blood
Pressure

BRHS British
Regional Heart
Study

HDL high-
density
lipoprotein

HF Heart Failure

HR Hazard Ratio

SBP
Systolic Blood
Pressure

DBP Diastolic
Blood Pressure

NT-proBNP
N-terminal pro-
B-type natriuretic
peptide

Lo scompenso cardiaco (HF) è un grave problema di salute pubblica mondiale ed è un problema in crescita. I principali fattori di rischio sono età, ipertensione, infarto miocardico, valvulopatie, ipertrofia ventricolare sinistra, obesità e diabete. La prognosi dello scompenso cardiaco è infausta e paragonabile ad alcuni tipi di cancro, con tassi di sopravvivenza a 5 anni $\approx 57\%$; evidentemente l'identificazione di nuovi fattori di rischio può facilitare una diagnosi precoce e strategie informative preventive. Un fattore di rischio meno noto (non solo per lo HF ma anche per le malattie cardiovascolari in genere) sono le esagerate variazioni della pressione arteriosa (BP) in ortostatismo; questo perché l'alta variabilità della BP può contrassegnare uno squilibrio di adattamento del sistema nervoso autonomo ai cambiamenti posturali, e tali squilibri possono essere correlati a malattie del sistema cardiovascolare. Un aumento o una diminuzione della BP in piedi aumenta il rischio di infarto cerebrale, di ictus lacunari e di morte per malattie cerebrovascolari.

Ipotensione ortostatica

Nella mezza età vi è una forte associazione tra ipotensione ortostatica e rischio di HF. Tuttavia, il ruolo predittivo della ipotensione ortostatica negli anziani, in cui il peso sia dell'ipotensione ortostatica che dello scompenso cardiaco è maggiore, non è chiaro.

Ipertensione ortostatica

Qui il problema è più complesso e meno conosciuto. Sebbene l'ipertensione ortostatica sia stata associata a predittori biochimici e clinici di HF, come la troponina T ad alta sensibilità, l' NT-proBNP (frammento terminale del pro peptide natriuretico di tipo B), e l'ipertrofia ventricolare sinistra, paradossalmente due studi prospettici nella mezza età hanno segnalato che aumenti della BP in ortostatismo sono associati a un rischio *ridotto* di HF.

Per chiarire meglio questi aspetti, lo studio che vi proponiamo si è posto lo scopo di esaminare la potenziale associazione tra variazione della pressione arteriosa in ortostatismo e rischio di incidenza di scompenso cardiaco in uomini anziani, residenti in comunità.

Il messaggio

Gli studi precedenti hanno spesso indagato l'IPotensione ortostatica ma hanno trascurato l'IPERtensione ortostatica ($\geq 20/10$ mmHg per la SBP e DBP rispettivamente). Invece questo studio dimostra che non è solo un'eccessiva ipotensione ortostatica, ma anche un'eccessiva ipertensione ortostatica sistolica a provocare un aumentato rischio di HF in uomini anziani, indipendentemente da fattori di rischio cardiovascolare noti.

Per quanto riguarda la DBP invece, è solo l'ipotensione ortostatica (e non l'ipertensione) ad essere associata ad un aumento rischio di HF.

Quindi la prevalenza dell'ipertensione ortostatica nella comunità risulta sovrastimato se si include la DBP.

Attualmente non esiste un trattamento raccomandato per l'ipertensione ortostatica. Sono necessari ampi studi randomizzati per determinare l'approccio terapeutico.

Per approfondire

È stata valutata l'associazione tra variazioni ortostatiche eccessive della BP e rischio di incidenza di HF negli uomini anziani, residenti in comunità. Questo è stato uno studio prospettico di coorte su 3.505 uomini (età media, 68,5 anni), che non avevano HF, infarto miocardico o ictus. L'eccessiva variazione ortostatica della BP era definita in modo continuo e categorico come

- IPotensione ortostatica (diminuzione da seduti a in piedi della SBP ≥ 20 mm Hg o DBP ≥ 10 mm Hg),
- IPERtensione ortostatica sistolica (aumento della SBP ≥ 20 mm Hg, ipertensione ortostatica diastolica come DBP ≥ 10 mm Hg)
- NORMOtensione ortostatica (né ipotensione ortostatica né ipertensione ortostatica).

C'è stata un'associazione a forma di U tra i cambiamenti ortostatici in SBP e rischio di incidenza di HF; per la DBP, solo la sua caduta prediceva l' HF.

Dopo la correzione per possibili fattori di confondimento, l'hazard ratio (IC al 95%) per l'incidenza di HF era

- 1,65 (95%CI da 1,24 a 2,18) negli uomini con ipotensione ortostatica
- 0,90 (Ci 0,65 a 1,24) negli uomini con ipertensione ortostatica diastolica
- 1,88 (95%CI da 1,30 a 2,73) negli uomini con ipertensione ortostatica sistolica.

Sia la componente sistolica che diastolica dell'IPotensione ortostatica erano associati a un aumento del rischio, sebbene la componente sistolica fosse maggiormente predittiva rispetto alla componente diastolica.

Negli uomini anziani sia l'IPotensione ortostatica che l'IPERtensione ortostatica SISTOLICHE sono associate al rischio di incidenza di scompenso cardiaco.

Questi risultati suggeriscono che l'ipertensione ortostatica venga definita da un aumento oltre la soglia della sola pressione sistolica. Sono necessari ulteriori studi prospettici in diverse coorti per confermare i nostri risultati

Nell'anziano l'ipertensione ortostatica va definita solo in base alla SBP

Considerazioni conclusive

In questo studio su uomini anziani, residenti in comunità senza scompenso cardiaco, infarto miocardico, o ictus al basale, c'è stata una relazione a forma di U tra il cambiamento in ortostatismo della SBP e il rischio di scompenso cardiaco: rischio aumentato con l'aumento della variazione della SBP, indipendentemente dal fatto che si trattasse di un aumento o di un calo. Per quanto riguarda la DBP invece, solo il calo è stato associato ad un aumento del rischio.

Lo studio amplia la letteratura attuale dimostrando che entrambe le condizioni, a seconda dei componenti utilizzati per definirle, sono associate ad un aumento del rischio di sviluppo di HF negli uomini anziani e la componente sistolica del cambiamento della BP in ortostatismo appare più fortemente associata col rischio rispetto alla componente diastolica.

La DBP è stata in genere omessa nelle definizioni di ipertensione ortostatica e la correttezza di questi comportamenti è stata sostanzialmente confermata dai risultati di questo studio, che suggerisce che l'ipertensione ortostatica dovrebbe essere definita solo sulla base dell'aumento della SBP.

La prevalenza dell'ipertensione ortostatica dipende quindi da come viene definita, che va dal 6,9% sulla base di un aumento della sola pressione sistolica al 23,9% se viene inclusa anche la DBP.

Excessive Orthostatic Changes in Blood Pressure Are Associated With Incident Heart Failure in Older Men

A Prospective Analysis From the BRHS

Gilani e coll.

Hypertension. 2021;77:1481–1489. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15817.)

❖ 9. Fibrillazione atriale di nuova insorgenza in pre e postmenopausa

CKD chronic kidney disease

DBP Diastolic Blood Pressure

FA Fibrillazione atriale

ICD International Classification of Diseases

K-NHIS Korean National Health Insurance Service

SBP Systolic Blood Pressure

L'ipertensione, sia come presenza sia come durata, aumenta il rischio di fibrillazione atriale (FA) di nuova insorgenza tramite vari meccanismi tra cui allungamento atriale e fibrosi. Questo vale sia per gli uomini che per le donne, ma le caratteristiche dell'ipertensione nelle donne in pre- e postmenopausa sono diverse. La menopausa si associa alla diminuzione del rapporto estrogeni/testosterone, con conseguente disfunzione endoteliale e un aumento dell'indice di massa corporea, livello di renina, angiotensina e attivazione simpatica, fattori che portano all'aumento della pressione.

Sebbene l'elevata pressione atriale sinistra e la sua dilatazione dovute all'ipertrofia ventricolare sinistra indotta dall'ipertensione siano i meccanismi suggeriti dell'aumento del rischio di FA di nuova insorgenza nelle persone ipertese, hanno notevole importanza l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la ischemia miocardica e la disfunzione endoteliale, che sono tutti segni distintivi dell'ipertensione in postmenopausa. Pertanto, l'impatto della pressione alta sulla fibrillazione atriale di nuova insorgenza può essere diverso nelle donne in pre e postmenopausa, anche se le cose non sono ancora del tutto chiare.

In questo studio si è cercato di indagare se la menopausa influenzi l'impatto della pressione alta sulla fibrillazione atriale di nuova insorgenza utilizzando una coorte basata sulla popolazione nazionale in Corea.

Il messaggio

L'impatto dell'ipertensione sulla nuova insorgenza di FA differisce nelle donne in pre e post menopausa e le donne in premenopausa sono più vulnerabili all'effetto pericoloso dell'ipertensione. Questo perché i meccanismi dell'ipertensione in pre e postmenopausa potrebbero avere caratteristiche diverse. I principali risultati dello studio di cui vi riferiamo, effettuato su un ampio campione di donne coreane, possono essere riassunti come segue:

1. il rischio di fibrillazione atriale di nuova insorgenza è risultato legato all'aumento della pressione, ma in pratica solo nelle donne in pre menopausa, perché la pressione in postmenopausa non aumenta più in modo caratteristico;
2. l'associazione con un aumento del rischio di FA di nuova insorgenza era più forte per le donne con SBP elevata rispetto a quelle con DBP;
3. l'aumento del rischio di FA di nuova insorgenza attribuibile a SBP e DBP era più pronunciato nelle donne non in terapia antipertensiva; comunque tale interazione tra stato della menopausa e farmaci antipertensivi era più pronunciata nelle donne in premenopausa

Per approfondire

Questo studio ha cercato di capire se la menopausa influenzi l'impatto negativo dell'ipertensione sulla fibrillazione atriale di nuova insorgenza utilizzando un programma nazionale di coorte basata sulla popolazione in Corea. Sono state incluse nello studio persone che sono state sottoposte a un programma di controllo sanitario e di screening oncologico nazionale.

Un totale di 3.280.834 donne è stato valutato con 23.781.070 dati di follow-up anno.

La menopausa è stata osservata in 1.439.161 donne.

Il rischio di FA di nuova insorgenza e la pressione arteriosa hanno mostrato una relazione lineare in donne in premenopausa ($P < 0,001$ sia per la SBP che per la DBP).

Il rischio di FA di nuova insorgenza è aumentato del 58,8% se la SBP era ≥ 160 mm Hg rispetto al gruppo di riferimento (100-109 mmHg) HR = 1,588* nel gruppo premenopausa.

*95%CI da 1,383 a 1,823

Tuttavia, non c'è stata alcuna correlazione tra la BP e il rischio di FA di nuova insorgenza nelle donne in postmenopausa : HR 1.100** .

** 95%CI da 1.051 a 1.152

L'aumento del rischio di FA di nuova insorgenza attribuibile all'elevata BP era più pronunciato nelle pazienti che non assumevano farmaci antipertensivi ($P_{\text{per interazione}} < 0,001$).

In conclusione, la BP elevata, in particolare la SBP, era un fattore di rischio significativo di FA di nuova insorgenza nelle donne in premenopausa.

Le donne in postmenopausa hanno mostrato un'associazione significativamente minore.

La SBP elevata ha avuto un impatto maggiore sulla FA di nuova insorgenza nelle donne che non assumono farmaci per l'ipertensione.

Different Influence of Blood Pressure on New-Onset Atrial Fibrillation in Pre- and Postmenopausal Women. A Nationwide Population-Based Study

Kim e coll.

Hypertension. 2021;77:1500–1509. DOI: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.120.16513.)

❖ 10. Ancora su sodio e ipertensione. Una metanalisi

Premessa

Pochi medici non sarebbero d'accordo sul fatto che il sodio alimentare abbia un ruolo nella modulazione dei livelli di pressione arteriosa (BP).

L'OMS, le Società Scientifiche, le Agenzie governative e le Linee Guida raccomandano la riduzione dell'assunzione di sodio per la prevenzione e la gestione dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia, la forza della relazione sodio-BP è stata contestata da alcuni esperti, in particolare in soggetti non ipertesi e per la pressione diastolica (DBP). Ma nessuna metanalisi precedente è stata in grado di caratterizzare completamente la forma della relazione dose-risposta.

In questo numero di *Circulation*, Filippini e coll. riportano i risultati di una revisione sistematica completa e di una metanalisi di studi randomizzati che esaminano l'effetto di diversi livelli di assunzione di sodio sulla BP durante l'intera gamma di esposizione al sodio alimentare tenendo adeguatamente conto dell'eterogeneità degli studi.

Data l'importanza del problema per le sue implicazioni sulla salute pubblica, cioè il ruolo centrale dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio per CVD, in particolare ictus, malattia coronarica e scompenso cardiaco, è stata progettata una metanalisi dose-risposta di trial per esplorare l'effetto dell'assunzione di sodio sulla BP lungo un'ampia gamma di esposizioni.

Il messaggio

In questa analisi dose-risposta sulla riduzione del sodio in trial clinici, è stata identificata una relazione pressoché lineare tra assunzione di sodio e riduzione della BP sia sistolica che diastolica nell'intero intervallo dell'esposizione al sodio alimentare. Sebbene ciò sia avvenuto indipendentemente dalla BP basale, l'effetto della riduzione del sodio sui livelli di BP era più pronunciato in partecipanti con un livello pressori più elevati.

Questi risultati confermano, in studi sperimentali, una relazione positiva tra assunzione di sodio e pressione arteriosa media e indicano che in pratica non c'è una soglia: meno sodio, meno ipertensione, meno rischio cardiovascolare. A tutti i livelli. Anche al di sotto del limite di 2 g/die raccomandato dall'OMS.

I risultati suggeriscono anche che questa relazione è generalmente vera sia per la SBP che per la DBP, per adulti con e senza ipertensione e durante più brevi e più lunghi periodi di riduzione del sodio.

Le implicazioni cliniche di questa relazione positiva sostanzialmente lineare tra l'assunzione di sodio e la BP anche nei trial a lungo termine sono che con la riduzione del consumo di sodio ci si può aspettare una riduzione progressiva della pressione arteriosa, anche sotto i 2 g/die, anche fino a livelli di 1 a 1,5 g / die, senza evidenza di una soglia di beneficio.

Meno sodio, meno ipertensione, a tutti i livelli

Per approfondire

Dopo aver eseguito una ricerca bibliografica completa su RCT sperimentali che hanno studiato gli effetti dei cambiamenti della BP in base ai cambiamenti dell'assunzione di sodio, è stata condotta una metanalisi dose-risposta utilizzando il nuovo modello a effetti misti con spline cubica a 1 stadio*. Sono stati inclusi trial con almeno 4 settimane di follow-up, le misurazioni dell'escrezione urinaria di sodio nelle 24 ore, la manipolazione del sodio attraverso cambiamenti dietetici o integratori o entrambi e le misurazioni della SBP e DBP all'inizio e alla fine della trattamento.

L'interpolazione spline è un particolare metodo di interpolazione basato sulle funzioni spline. Si tratta di uno strumento dell'analisi numerica utilizzato in molti campi applicativi (ad esempio in fisica o statistica). A differenza dell'interpolazione polinomiale, che utilizza un unico polinomio per approssimare la funzione su tutto l'intervallo di definizione, l'interpolazione spline è ottenuta suddividendo l'intervallo in più sotto-intervalli ($I_k=[x_k, x_{k+1}]$ con $k=1, \dots, N-1$) e scegliendo per ciascuno di essi un polinomio di grado d (di solito piccolo). Verrà poi imposto che due polinomi successivi si saldino in modo liscio, cioè osservando la continuità delle prime $d-1$ derivate. La funzione che si ottiene con un procedimento di questo genere si chiama funzione spline. L'interpolazione lineare, che utilizza una funzione lineare, ossia un polinomio di grado 1, su ogni sotto-intervallo può essere considerata un caso particolare di interpolazione spline.

RISULTATI: Sono stati identificati 85 studi ammissibili con assunzione di sodio che andava da 0,4 a 7,6 g / die e follow-up da 4 settimane a 36 mesi. I trial erano condotti su partecipanti

- con ipertensione (n = 65)
- senza ipertensione (n = 11)
- una combinazione (n = 9).

Nel complesso, i dati aggregati erano compatibili con una relazione approssimativamente lineare tra l'assunzione di sodio raggiunta e la media della SBP e della DBP, senza indicazione di un appiattimento della curva ai livelli più bassi o più alti di esposizione al sodio.

I risultati erano simili per i partecipanti con o senza ipertensione, ma il gruppo degli ipertesi ha mostrato una diminuzione più ripida della BP dopo la riduzione del sodio. Durata dell'intervento (≥ 12 settimane contro 4-11 settimane), tipo di disegno dello studio (parallelo o crossover), uso di farmaci antipertensivi e genere dei partecipanti hanno avuto poca influenza sugli effetti della riduzione del sodio sulla pressione arteriosa.

Ulteriori analisi basate sull'effetto BP di differenza nell'esposizione al sodio tra i bracci dello studio alla fine dello studio hanno confermato i risultati sulla base dell'assunzione di sodio raggiunta.

I dati aggregati erano compatibili con una relazione approssimativamente lineare tra l'assunzione di sodio raggiunta e la media della SBP e della DBP, senza indicazione di un appiattimento della curva ai livelli più bassi o più alti di esposizione al sodio.

Blood Pressure Effects of Sodium Reduction

Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies

Circulation. 2021;143:1542-1567. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050371 April 20, 2021

COMMENTO EDITORIALE

Il principale elemento di differenziazione in questo rapporto, rispetto a quelli precedenti, è la metodologia statistica utilizzata. Gli effetti casuali, la metanalisi dose-risposta hanno consentito un uso più efficiente dei dati, analisi più flessibili, e un'interpretazione più sfumata delle evidenze. In particolare, la dimostrata costanza delle associazioni tra l'assunzione di sodio e la BP attraverso una gamma di sottogruppi di partecipanti e i dati che mostrano le associazioni tra sodio e BP a livelli molto bassi di assunzione di sodio sono punti chiave per la riduzione del sodio in tutta la popolazione.

Un presupposto ampiamente utilizzato nelle stime del carico sulla malattia del sodio alimentare è che il livello di assunzione di sodio unzione a cui il rischio è ridotto al minimo è, secondo l'OMS, di 2,0 g / die.

Un'associazione lineare tra assunzione di sodio e BP che si estende al di sotto di 2,0 g / d aggiungerà un notevole carico di malattia attribuibile al sodio, oltre ad aumentare la possibilità di significative ulteriori benefici per la salute provenienti dalle strategie di riduzione del sodio, mirando a livelli di consumo ancora più bassi.

Una considerazione aggiuntiva per quanto riguarda il peso della malattia attribuito al consumo di sodio nella dieta è l'impatto dell'esposizione cronica. Un progressivo aumento della BP con l'età viene osservato nella maggior parte delle Società, con livelli di BP che tipicamente in età avanzata aumentano dal 50% al 100% in più rispetto ai livelli osservati nell'adolescenza. Un aumento della BP con l'età, tuttavia non è inevitabile e non si osserva nelle società non acculturate, come la Yanamomo,

Particolare metodologia statistica

L'associazione lineare tra assunzione di sodio e BP si estende anche sotto i 2 g/die raccomandati dall'OMS

dove i livelli medi di BP all'età di 60 anni sono uguali ai livelli medi all'età di 20 anni. Livelli bassi nel corso della vita di assunzione di sale nella dieta sono una probabile spiegazione, anche se l'entità della differenza della BP tra Nordamericani di 60 anni e Yanamomo di 60 anni è molto più grande di quanto si possa spiegare con le differenze nell'assunzione di sodio a quell'età. Quasi certamente gli effetti dell'assunzione eccessiva di sodio sulla BP si accumulano nel tempo, più o meno allo stesso modo di quelli cumulativi dell'esposizione al consumo di tabacco sul rischio di cancro ai polmoni.

Un'incertezza più ampiamente citata sugli effetti del sodio alimentare riguarda gli effetti dei cambiamenti della BP sodio-mediati sul rischio cardiovascolare. Il dibattito è guidato dalle osservazioni di onda U tra assunzione di sodio e malattie cardiovascolari, tale che sembrano nocivi livelli di assunzione di sodio sia bassi che alti.

Queste ipotesi sono molto preoccupanti e pericolose e sono basate su studi molto vecchi e sulla causalità inversa. Se gli effetti del sodio alimentare sulla BP si accumulano con l'età, stime attuali dell'onere imputabile della malattia sottostimeranno l'entità del problema.

Se gli effetti si accumulano, allora l'eccesso di dieta del sodio non solo provoca un aumento immediato della BP ma determina anche un ulteriore piccolo aumento ogni successivo anno. Il corollario di questo è che se il sodio nella dieta è ridotto, ci sarà un calo acuto della BP, ma anche una riduzione della traiettoria dell'aumento della BP ogni anno dopo accumulandosi progressivamente vantaggio. Gli effetti cumulativi della riduzione del sodio richiederanno più tempo per evolversi, ma l'entità degli effetti a lungo termine sminuiranno il beneficio acuto.

Analisi più recenti implicano il metodo con cui l'esposizione al sodio viene misurata come una causa più probabile delle associazioni a forma di U. I campioni di urina delle 24 sono il metodo gold standard per la valutazione apporto dietetico di sodio ma sono gravosi per ricercatori e partecipanti allo studio. Campioni di urina spot sono stati sostituiti in diversi studi di grandi dimensioni con la stima equazioni utilizzate per calcolare i singoli livelli di esposizione. I problemi sono che le equazioni di stima sono state progettate per calcolare l'assunzione media di sodio di una (non il livello di esposizione negli individui) e gli output dell'equazione sono inappropriati per esplorare gli effetti del sodio sulla causa di malattia. Nello specifico, le stime dell'assunzione di sodio derivate dalle equazioni vengono effettuate utilizzando altre esposizioni multiple che sono associate separatamente al rischio di malattia rischio (età, sesso, peso corporeo e creatinina) e alcune delle associazioni con gli esiti della malattia non sono lineari. Il confronto diretto delle associazioni ha dimostrato rapporti diretti tra l'assunzione di sodio e gli esiti della malattia quando viene utilizzata la raccolta delle 24 ore come esposizione ma a forma di U quando le stime sono basate sui campioni spot.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda un massimo livello di assunzione di sodio nella dieta di 2 g / d. Un consumo globale medio di questo livello sarebbe molto probabilmente in grado di scongiurare ogni anno milioni di morti premature per cause cardiovascolari e in più decine di milioni di eventi non fatali. Ma livelli di consumo ancora più bassi probabilmente permetterebbero una prevenzione ancora maggiore.

Lo studio di Circulation serve ancora una volta a ricordarci quanto è alta la probabilità di trarre vantaggio dalla riduzione del sodio alimentare e quanto è bassa la probabilità di avere dai danni da questa riduzione.

NB

Quattro decessi su cinque attribuiti all'assunzione di sodio in eccesso si verificano nei paesi a basso e medio reddito, che meno possono permettersi di affrontarne le conseguenze.

“Ciò di cui il mondo ha bisogno ora è ...di fare qualcosa.”

La polemica sulla curva U

I campioni spot della sodiuria sono criticabili

Il confronto diretto delle associazioni ha dimostrato rapporti diretti tra l'assunzione di sodio e gli esiti della malattia quando viene utilizzata la raccolta delle 24 ore come esposizione ma a forma di U quando le stime sono basate sui campioni spot.

...ma livelli di consumo ancora più bassi probabilmente permetterebbero una prevenzione ancora maggiore.

Sodium, Blood Pressure, and the Likely Massive Avoidable Burden of Cardiovascular Disease

Editorial

Bruce Neal , MB ChB PhD Jason Wu , MSc, PhD

Circulation. 2021;143:1568–1570. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052654

Newsletter correlate

SODIO	
Formule di assunzione di Na quanto attendibili? Tanaka Kawasaki Interstalt	15.06.2018
Genetic Risk Score e risposta pressoria al sodio e al potassio alimentare	15.01.2018
Genica influenza nella differenza di genere per la sodiosensibilità.	15.02.2013
Guerra del sale	15.10.2017
Ipertensione e Sensibilità sodio e	15.07.2015
Pelle ed omeostasi del Na	15.05.2017
PURE (sodio)	15.10.2014
PURE grassi ecc	15.10.2017
Riduzione del sodio alimentare e benefici stimati sulla mortalità	15.04.2013
riduzione di sodio per un mese per ottenere risultati sulla pressione arteriosa	15.05.2013
3.1 Rigidità arteriosa e disfunzione ventricolare sinistra in soggetti con alto apporto di sale. 3.2 Il sale provoca (anche) obesità 3.3 Corrispondenza tra l'assunzione di sale e l'escrezione di sodio nelle 24 ore in un ambiente controllato.	15.10.2015
Sodiuria spot: affidabile?	15.01.2019
Sodio: associazione a forma tra l'escrezione urinaria di sodio e gli eventi e la mortalità cardiovascolare (PURE, EPIDREAM, and ONTARGET/TRANSCEND)	15.09.2016
Sodio e immunità	15.09.2018
Sodio: Anche lievi riduzioni dell'apporto giornaliero di sodio provocano diminuzione del peso, della pressione e del numero di farmaci	15.09.2018
sodio e rischio cardiovascolare	15.04.2014
Sodio 2018 brutte notizie	15.02.2018
Sodio e ipertensione	15.02.2021
TRIAL	
EPOGH: sodio e rischio cardiovascolare	15.04.2014
FLAMENGHO: sodio e rischio CV	15.04.2014
PREVEND Sodio e CHD	15.04.2014
PURE, EPIDREAM, and ONTARGET/TRANSCEND: associazione tra l'escrezione urinaria di sodio e gli eventi e la mortalità cardiovascolare	15.09.2016
TOHP I e II Ancora sodio e rischio CV	15.04.2014

