

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.06.2021

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Aldo Pende

1	Riduzione farmacologica della pressione arteriosa per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari attraverso diversi livelli di pressione: una meta-analisi dei dati a livello di singolo partecipante	2
2	Differenze di genere nell'ipertensione arteriosa lungo il corso della vita	6
3	Eseguire uno screening per l'iperaldosteronismo primario nei pazienti con OSA	8
4	Ipertensione mascherata nel sonno. Un nuovo fenotipo?	10
5	Funzione sistolica ventricolare sinistra e incidenza di scompenso cardiaco in età avanzata	12
6	Uromodulina: una nuova proteina secreta dal rene. Può influenzare la pressione arteriosa?	15
7	Picco sistolico nel test da sforzo: male se troppo alta, ma peggio se troppo bassa	17
8	Pressione centrale non invasiva automatizzata. Misurazioni mediante analisi oscillometrica dell'onda di impulso radiale: Risultati degli studi di convalida MEASURE-cBP	19
9	Associazione tra ABPM e score del calcio coronarico	21
10	Screening per l'ipertensione negli adulti: US Preventive Services Task Force	23

❖ 1. Riduzione farmacologica della pressione arteriosa per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari attraverso diversi livelli di pressione al basale: una metanalisi dei dati a livello di singolo partecipante

Su proposta di Claudio Pascale

La riduzione farmacologica della pressione arteriosa (BP) è una strategia efficace per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione a rischio. Tuttavia rimangono domande ed incertezze, anche clinicamente importanti, come è evidente dalle contrastanti raccomandazioni delle linee guida. Parliamo soprattutto di due controversie, sostanziali ma correlate, che coinvolgono l'abbassamento della BP:

- quanto deve influire sul trattamento la presenza o l'assenza di una precedente storia di malattie cardiovascolari (CVD)?
- Come comportarci di fronte a una BP in range cosiddetto normale o solo leggermente elevato?

Gli studi a nostra disposizione arrivano a conclusioni contrastanti, come per es. sull'esistenza di una curva J, o sul fatto che in certe condizioni cardiometaboliche, nei soggetti ad alto rischio, la BP più bassa non è necessariamente l'obiettivo ottimale.

L'attuale Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) fornisce la più ampia raccolta di informazioni per singoli partecipanti dei trial sull'abbassamento della BP attualmente disponibili. Esso offre l'opportunità di indagare in profondità e con dettagli molto maggiori di quanto fosse stato possibile in precedenza sul problema della riduzione pressoria in base alle diverse soglie al baseline e ad un precedente stato di malattia cardiovascolare.

Importanza di una preesistente malattia cardiovascolare e dei valori basali sui quali intervenire

Il messaggio

In questa amplissima metanalisi di trial randomizzati sugli effetti della riduzione della BP sulle malattie cardiovascolari e sulla morte, gli AA hanno riscontrato una proporzionalità tra riduzione pressoria ed outcome cardiovascolari, e risultati simili nelle persone con o senza precedenti malattie cardiovascolari *in tutte le categorie di SBP fino a meno di 120 mmHg*. In media, una riduzione di 5 mm Hg della SBP ha ridotto il rischio di un evento cardiovascolare maggiore di circa il 10%. In particolare, le corrispondenti riduzioni proporzionali del rischio erano, per

Fino a meno di 120 mmHg di SBP c'è una proporzionale diminuzione del rischio CV, indipendentemente dalla presenza o meno di malattie cardiovascolari

- ictus 13%
- scompenso cardiaco 13%
- cardiopatia ischemica 8%
- morte cardiovascolare 5%

Per approfondire

È stata effettuata una metanalisi dei dati a livello di singolo partecipante da 48 trial randomizzati sulla terapia farmacologica per abbassare la BP rispetto al placebo o tra le varie classi di farmaci, o tra regimi di trattamento più intensivi vs. meno intensivi, che hanno avuto almeno 1000 anni-persona di follow-up in ciascun gruppo. I trial eseguiti

esclusivamente su partecipanti con scompenso cardiaco od interventi a breve termine in partecipanti con infarto miocardico acuto od altri contesti acuti sono stati esclusi. I dati di 51 studi pubblicati tra il 1972 e il 2013 sono stati ottenuti dal BPLTTC.

Sette categorie di SBP, da <120 a ≥ 170 mmHg

Per studiare gli effetti stratificati del trattamento antipertensivo nei partecipanti con e senza malattie cardiovascolari (cioè, qualsiasi segnalazione di ictus, infarto miocardico o ischemia cardiaca prima della randomizzazione), si sono complessivamente create sette categorie di SBP (da <120 a ≥ 170 mm Hg).

L' outcome primario era un evento cardiovascolare maggiore (definito come un composito di ictus fatale e non fatale, infarto miocardico fatale o non fatale o cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco che causa la morte o che richiede il ricovero in ospedale), con un' analisi "intention to treat".

Risultati

Erano disponibili per questa analisi i dati di 344.716 partecipanti da 48 trial clinici randomizzati.

La BP sistolica / diastolica media pre-randomizzazione era

- 146/84 mmHg nei partecipanti *con* precedenti malattie cardiovascolari (n = 157.728)
- 157/89 mmHg in partecipanti *senza* precedenti malattie cardiovascolari (n = 186 988).

Vi era una sostanziale differenza nella BP dei partecipanti al basale, con

- 31. 239 (19,8%) partecipanti con precedenti malattie cardiovascolari
- 14.928 (8,0%) partecipanti senza precedenti malattie cardiovascolari,

che avevano una SBP inferiore a 130 mmHg.

Gli effetti relativi dell' abbassamento della BP erano proporzionali all' intensità della riduzione della SBP. Dopo un follow-up mediano di 4-15 anni (Q1-Q3 2,97-4,96), 42.324 partecipanti (12,3%) hanno avuto almeno un evento cardiovascolare maggiore. Nei partecipanti senza precedente malattia cardiovascolare al basale, il tasso di incidenza di sviluppo di un evento cardiovascolare maggiore per 1000 persone-anno era

- 31,9 nel gruppo di confronto 95%CI da 31,3 a 32,5
- 25,9 nel gruppo di intervento 95%CI da 25,4 a 26,4

Nei partecipanti con precedente malattia cardiovascolare al basale, i tassi corrispondenti erano

- 39,7 nei gruppi di confronto 95%CI da 39,0 a 40,5
- 36,0 nei gruppi di intervento. 95%CI da 35,3 a 36,7

Gli HR associati a una riduzione della SBP di 5 mm Hg per un evento cardiovascolare maggiore erano

- 0,91 per i partecipanti *senza* precedenti malattie cardiovascolari e 95%CI da 0,89 a 0,94
- 0,89 per i partecipanti con precedente malattia cardiovascolare. 95%CI da 0,86° 0,92

Nelle analisi stratificate, non vi erano evidenze affidabili di eterogeneità degli effetti del trattamento sui principali eventi cardiovascolari in base allo stato di malattia

cardiovascolare al basale od alle categorie di SBP.

Interpretazione

In questa analisi su larga scala di studi randomizzati, una riduzione di 5 mm Hg della SBP ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari maggiori di circa il 10%, indipendentemente da precedenti diagnosi di malattia cardiovascolare ed anche a valori di SBP normali o normali alti. Questi risultati suggeriscono che un grado fisso di abbassamento farmacologico della BP è altrettanto efficace per la prevenzione primaria e secondaria delle principali malattie cardiovascolari, anche a livelli di pressione arteriosa attualmente non presi in considerazione per il trattamento.

Da questo studio emerge che la decisione di prescrivere i farmaci antipertensivi non dovrebbe essere basata semplicemente su una precedente diagnosi di malattia cardiovascolare o di una BP attuale; piuttosto, i farmaci antipertensivi dovrebbero essere visti come uno strumento efficace per la prevenzione delle malattie cardiovascolari quando il rischio cardiovascolare di un individuo è elevato. Le raccomandazioni che specificano una soglia minima di pressione per l'inizio o l'intensificazione del trattamento od un livello minimo per la riduzione della BP non sono suffragate da questo studio.

Le raccomandazioni che specificano una soglia minima di pressione per l'inizio o l'intensificazione del trattamento o un livello minimo per la riduzione della BP non sono suffragate da questo studio.

Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis

Rahimi e coll: The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration
Lancet 2021; 397: 1625–36

DAL COMMENTO EDITORIALE

Lo studio del BPLTTC rappresenta la più grande metanalisi finora a disposizione dei dati a livello di singolo partecipante per gli effetti del trattamento antipertensivo stratificato per BP iniziale e prevalenza di malattie cardiovascolari. I risultati hanno mostrato che il beneficio del trattamento farmacologico antipertensivo è proporzionale all'intensità della riduzione della BP e che l'entità della riduzione del rischio relativo (ed assoluto) è simile a tutti i livelli basali di pressione arteriosa sistolica da meno di 120 mm Hg a più di 170 mm Hg. In accordo con i report precedenti, il trattamento antipertensivo sembra ridurre l'incidenza di ictus e di scompenso cardiaco in misura maggiore rispetto alla cardiopatia ischemica. Tuttavia il beneficio riportato per una bassa pressione arteriosa sistolica all'ingresso in pazienti con un'alta percentuale (75%) di cardiopatia ischemica suggerisce che il rischio di un abbassamento della BP in questo gruppo di pazienti (cioè una curva J per il rischio) potrebbe non essere un problema nella maggior parte dei pazienti.

Da notare, questa revisione sistematica non poteva includere tutti gli studi ammissibili, una limitazione intrinseca di tutte le metanalisi dei dati dei singoli partecipanti. Tuttavia i ricercatori hanno valutato il rischio di bias di acquisizione ed hanno anche effettuato analisi di sensibilità escludendo gli studi senza effetti importanti sui loro risultati. I risultati potrebbero non essere generalizzabili a gruppi di pazienti con condizioni concomitanti non studiate in queste analisi (p. es. scompenso cardiaco).

I benefici relativi, simili, del trattamento nella prevenzione primaria e secondaria presentati nello studio dal BPLTTC indicano che il rischio cardiovascolare di un individuo sarà un determinante importante del beneficio assoluto del trattamento, confermando l'importanza della valutazione del rischio nei singoli pazienti. Questi risultati hanno importanti implicazioni per la pratica clinica e suggeriscono che un trattamento antipertensivo potrebbe essere preso in considerazione per qualsiasi persona

La curva J non sembra essere un problema (si parla della SBP ndr)

Focalizzarsi sul rischio CV e su strumenti di previsione in tal senso

per la quale il rischio assoluto di un futuro evento cardiovascolare sia sufficientemente alto. Questo suggerimento richiede strumenti di previsione del rischio multivariati semplici ed affidabili, resi prontamente disponibili nei sistemi di cartelle cliniche elettroniche utilizzati dagli operatori sanitari. L'uso di dati anamnestici computerizzati auto-riferiti dal paziente potrebbe facilitare tale sviluppo. Nel loro insieme, le decisioni sull'offerta di un trattamento antipertensivo alle persone dovrebbero focalizzarsi sulla riduzione del rischio cardiovascolare.

Editoriale

Decisions about antihypertensive treatment should focus on reducing cardiovascular risk

Kahan

❖ 2. Differenze di genere nell'ipertensione arteriosa lungo il corso della vita

Premessa

FHS Framingham Heart Study
Hypertension 2012

ARIC Atherosclerosis Risk in Communities Study
Am J Epidemiol 1989

CARDIA Coronary Artery Risk Development in young adults study
JAMA cardiol 2017

MESA: Multi Ethnic Study of Atherosclerosis
Am J Epidemiol. 2002

IHD
ischemic
heart disease

MAP
mean arterial
pressure

PP pulse pressure

Negli ultimi 2 decenni prove crescenti hanno evidenziato differenze tra donne e uomini nella manifestazione di comuni malattie cardiovascolari (CVD). La percezione prevalente è che le donne siano affette dagli stessi tipi di CVD che colpiscono gli uomini, ma con insorgenza ritardata e sintomi spesso atipici. Tuttavia, per quanto riguarda la cardiopatia ischemica (IHD) e lo scompenso cardiaco (HF), ora viene sempre più riconosciuto che le donne siano più propense degli uomini a sviluppare la disfunzione microvascolare coronarica (CMD) e l' HF con frazione di eiezione preservata (HFpEF), soprattutto in un pattern di rischio cardiovascolare come l' ipertensione. In effetti, la crescente esperienza clinica sulla gestione delle malattie cardiovascolari che si manifestano in modo diverso tra donne e uomini, insieme all' accumulo di dati sulle presentazioni di CVD specifiche per sesso, suggeriscono che la fisiopatologia cardiovascolare sia probabilmente diversa tra i sessi. Ma se ciò è vero, le differenze della fisiologia cardiovascolare intrinseche al sesso, e che si esplicheranno nel corso della vita come differenze fisiopatologiche e come manifestazioni di malattia possono essere rilevate molto precocemente. In questo studio Ji e coll. hanno utilizzato dati multicoorti basati sulla popolazione per condurre un' esauriente analisi sesso-specifica delle traiettorie della pressione arteriosa (BP) nel corso della vita, visto che la misura del progressivo aumento della BP rappresenta il parametro più accessibile dell' invecchiamento vascolare, nonché il più grande contributo al rischio di IHD e HF sia nelle donne che negli uomini.

Il messaggio

È noto ormai che le donne presentano più frequentemente coronaropatie e scompenso cardiaco a funzione preservata (HFpEF) rispetto agli uomini, soprattutto se si considerano i fattori di rischio quali l' ipertensione arteriosa. Ciò suggerisce che la fisiopatologia cardiovascolare differisca tra i due generi. In effetti, da questo studio, che ha analizzato le traiettorie della BP nel corso della vita in modo stratificato per sesso, risulta che un aumento progressivo della BP si osserva più rapidamente nelle donne che negli uomini, *già nella terza decade di vita*. In pratica le differenze di genere nelle traiettorie della BP, che iniziano presto e persistono con l' invecchiamento, possono porre le basi per le malattie cardiovascolari in età avanzata. Che, tra l' altro, spesso si presentano in modo diverso nelle donne rispetto agli uomini.

un aumento progressivo della BP si osserva più rapidamente nelle donne che negli uomini, già nella terza decade di vita

Per approfondire

Ji e coll. riportano dati aggregati per genere, esaminando le misurazioni della BP dei partecipanti di 4 coorti (per un totale di 32.833 individui) da altrettanti studi (FHS, ARIC, CARDIA, MESA) nel periodo 1971-2004.

Donne: 54%

Età: 5.98 aa

Durante le 4 decadi di follow up, il 24.8% dei partecipanti (8130) ha manifestato nuovi episodi CV.

In particolare, in relazione all'età, le donne a partire dalla 3° decade di vita presentavano una maggiore quota di valori pressori elevati* (likelihood ratio) e tali valori permanevano anche aggiustando i dati con analisi multi-variata**.

Inoltre le donne riportavano valori di MAP più elevati e ciò potrebbe riflettere la ridotta compliance arteriosa e la maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari nelle donne. I più elevati livelli di PP riscontrati nelle donne riflettono la maggiore rigidità arteriosa e si associano con il rimodellamento concentrico del ventricolo sx che può contribuire al maggiore rischio di HFpEF nella donna. Le stesse osservazioni si palesavano analizzando i dati stratificati per razza, etnia, per coorte e tipo di antipertensivo.

Infine, si assisteva ad un'incidenza cumulativa di nuovi eventi CVD più elevata nei maschi nel corso della vita: uomini 20.5% donne 20,5%*.

Quindi, comparando i valori pressori seriali con i valori basali, le donne presentano un incremento dei valori pressori a partire dalla 3° decade di vita. Aggiustando i dati per i fattori di rischio cardiovascolare, tali differenze by gender si riducevano.

Il likelihood ratio, o rapporto di verosimiglianza, è un indice di accuratezza dei test, che combina il risultato del test nei soggetti con una data malattia con il risultato del test nei soggetti senza quella malattia.

Likelihood ratio
test χ^2

*SBP 531
DBP 123
MAP 325
PP 572
P per tutti <0.001

** SBP 314
DBP 31
MAP 129
PP 485
P per tutti <0.001

*HR, 1.61;
95%CI da 1.54 a
1.69; P <0.001;
log rank P
<0.001

Le differenze di genere osservate nei valori pressori contribuiscono allo stress ossidativo ed all'infiammazione micro-vascolare, che possono contribuire a loro volta alla disfunzione endoteliale e che rappresentano il precursore preclinico delle malattie cardiovascolari e dello HFpEF. Diverse possono essere le motivazioni che delineano tali differenze. Tra queste le differenze ormonali, fattori cromosomiali ed espressioni geniche non cromosomiali, cui si aggiungono componenti sociali ed economiche.

Limitazioni

- Diverso metodo di valutazione dei valori pressori
- Range di età
- Diverse etnia e razze
- Probabile sottotrattamento nelle donne

Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course

Hongwei Ji e coll.

JAMACardiology 2020 5(3):255-262.

❖ 3. Eseguire uno screening per l'iperaldosteronismo primario nei pazienti con OSA?

ABPM
Ambulatory Blood
Pressure Monitoring

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è un fattore di rischio ben noto di ipertensione e colpisce fino all' 83% di pazienti con ipertensione resistente.

L'aldosterone, inducendo ritenzione di sodio produce espansione del volume intravascolare, probabilmente causando una redistribuzione dei liquidi in eccesso dalle gambe verso il collo e il tessuto periferico durante decubito; e quindi esacerbando l'OSA

ARR
Aldosterone:Renin
Ratio

Un' altra causa comune, ma meno riconosciuta, di ipertensione secondaria è l' iperaldosteronismo primario (PA), che si caratterizza per l' autonoma produzione di aldosterone dalle ghiandole surrenali nonostante una renina soppressa. Il PA colpisce fino al 20-30% dei pazienti con ipertensione resistente ma è sostanzialmente sotto-diagnosticato.

BP
Blood Pressure

DRC
Direct Renin
Concentration

Ad oggi, molteplici studi hanno dimostrato una positiva associazione tra i livelli di aldosterone e la gravità dell' OSA. Inoltre è stato segnalato che un trattamento mirato del PA con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (spironolattone od eplerenone) migliora in modo significativo l' indice di apnea-ipopnea (AHI), un marker di gravità dell' OSA, in pazienti sia con OSA che con ipertensione resistente. L' ipotesi è che l' aldosterone induca ritenzione di sodio con espansione del volume intravascolare causando una redistribuzione dei liquidi in eccesso dalle gambe verso il collo ed il tessuto periferico durante il decubito, esacerbando quindi l' OSA.

OSA
Obstructive Sleep
Apnea

PA
Primary
Aldosteronism

Il potenziale contributo dell' eccesso di aldosterone all' ipertensione nei pazienti con OSA è riconosciuto dall' Endocrine Society le cui linee guida per la gestione del PA consigliano ai pazienti con ipertensione ed OSA di sottoporsi a screening per PA. Ma questa raccomandazione è stata contestata dopo lo studio HYPNOS, che non ha riscontrato un maggiore rischio di PA nei pazienti affetti da OSA, e ciò può essere dovuto a vari fattori, tra cui quello che, quando viene utilizzato come strumento di screening principale il cut-off ARR, viene diagnosticata solo una frazione dei casi di PA.

PAC
Plasma Aldosterone
Concentration

Lo studio che vi proponiamo ha valutato pazienti consecutivi che erano stati indirizzati per uno studio diagnostico del sonno senza selezionarli per una nota diagnosi di ipertensione od OSA. L' outcome primario era di determinare la prevalenza del PA in tutti i pazienti indicati per la valutazione OSA. Gli outcome secondari erano di valutare la relazione tra i parametri di screening per il PA, compresi l' aldosterone, la renina e l' ARR e la gravità dell' OSA, la pressione arteriosa e lo spostamento del fluido rostrale.

Il messaggio

In questo studio su pazienti inviati per indagare disturbi del sonno non selezionati per ipertensione nota od OSA, l' uso di un test di screening ARR ha identificato il 14% dei pazienti con probabile o possibile PA. La prevalenza stimata è aumentata al 30% nel sottogruppo con OSA e ipertensione.

Vi è stata una relazione significativa tra l' aumento dell' ARR, anche nel range normale, ed il carico diastolico di BP durante la veglia. Tuttavia, non è stata identificata alcuna relazione tra l' entità dell' aumento dei valori dell' aldosterone, della renina o dell' ARR e la severità dell' OSA.

Per approfondire

Diversi studi hanno dimostrato una relazione bidirezionale tra OSA e PA; tuttavia molti di questi studi sono limitati a pazienti con OSA nota, ipertensione o PA. Gli AA. hanno valutato il ruolo dello screening per il PA in tutti i pazienti inviati per uno studio diagnostico del sonno non selezionati per diagnosi precedenti con queste condizioni. La concentrazione plasmatica di aldosterone e renina è stata misurata dopo una poli-

Esiste un alto potenziale di PA anche tra i pazienti senza una precedente diagnosi di ipertensione; molti

sonnografia. La BP è stata misurata al centro del periodo del sonno in tutti i pazienti, mentre una percentuale è stata sottoposta ad ABPM 24h. Degli 85 partecipanti, 2 (2,4%) sono stati identificati per avere un probabile PA sulla base di un elevato ARR e/o caratteristiche cliniche. Altri 10 (11,8%) sono stati identificati per avere un possibile PA basato sulla loro bassa o normale concentrazione plasmatica di renina nonostante l'assunzione di farmaci antipertensivi noti per aumentare la renina.

sono stati diagnosticati di recente solo su screening sistematico con ABPM

Nei partecipanti con OSA ed ipertensione (n = 40), la prevalenza di PA probabile o possibile era del 30%. Tuttavia non vi era relazione tra aldosterone, renina o ARR ed indice apnea-ipopnea utilizzando l'analisi di regressione multipla aggiustata per farmaci interferenti e stato dell'ipertensione.

Un confronto tra età, sonno, BP, circonferenza del collo e del polpaccio, AHI, elettroliti, funzione renale e ABPM 24 ore non ha mostrato alcuna tendenza significativa con l'AHI, ma una differenza significativa è stata osservata nel carico diastolico di BP da svegli nei terzili di ARR (P = 0,035). Nel terzo terzile (ARR > 17), il carico diastolico della BP da svegli era del 22% rispetto al 7% del primo e del secondo terzile. Anche un aumento clinicamente significativo della BP sistolica è stato osservato con l'aumento dell'ARR, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa. Non sono state trovate differenze in questi parametri quando i partecipanti sono stati divisi in terzili per PAC e DRC.

Per quanto riguarda lo spostamento dei liquidi, erano disponibili misurazioni della circonferenza del collo e del polpaccio in 76 pazienti. Durante la notte è stata registrata una piccola ma significativa diminuzione della circonferenza mediana del polpaccio (-0,75 cm, P < 0,001) in tutti i partecipanti, ma non un significativo aumento della circonferenza del collo.

In conclusione, l'alta prevalenza di un possibile PA nei pazienti con ipertensione e OSA suggerisce che questi pazienti dovrebbero essere regolarmente sottoposti a screening per PA.

Prospective Screening for Primary Aldosteronism in Patients With Suspected Obstructive Sleep Apnea

Chee e coll.

Hypertension. 2021;77:00-00.

❖ 4. Ipertensione mascherata nel sonno. Un nuovo fenotipo?

L'ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring) può identificare i fenotipi della pressione arteriosa (BP) non rilevati utilizzando solo misurazioni cliniche; tra questi fenotipi c'è l'ipertensione durante il sonno, definita come pressione arteriosa elevata durante il sonno, con o senza ipertensione clinica (office) e che è associata ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Tuttavia la maggior parte dei grandi studi di coorte statunitensi basati sulla popolazione ed indagini sanitarie nazionali non hanno eseguito l'ABPM ed una stima nazionale per l'ipertensione durante il sonno attualmente manca. Con tale metodica è emersa una nuova possibile condizione, assai poco indagata: l'ipertensione mascherata durante il sonno. L'obiettivo principale di questo studio è stato proprio quello di stimare la prevalenza dell'ipertensione mascherata durante il sonno (ipertensione durante il sonno profondo senza ipertensione clinica) tra gli adulti statunitensi, definiti secondo le soglie BP stabilite dal JNC7 e dalle linee guida 2017 ACC-AHA.

Ci si è concentrati sull'ipertensione mascherata nel sonno perché i soggetti con questo fenotipo non hanno clinicamente un'elevata pressione arteriosa, che non verrà rilevata quindi dalle misurazioni office.

Gli AA. hanno assemblato un pool di partecipanti dai seguenti 4 studi con ABPM/24h

- Coronary Artery Risk Development in Young Adults
- Jackson Heart Study
- Masked Hypertension Study
- Improving the Detection of Hypertension

Hanno quindi combinato questo pool con i partecipanti al 2011-2016 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), in cui l'ABPM 24 non era stato raccolto, per evidenziare una condizione di ipertensione mascherata nel sonno in una popolazione nordamericana.

Il messaggio

Per valutare la prevalenza dell'ipertensione mascherata durante il sonno questo studio di coorte ha combinato i dati di 3.000 partecipanti con ABPM/24h ed i dati da 17.969 partecipanti al National Health and Nutrition Examination Survey, che non avevano eseguito l'ABPM.

Dallo studio è risultato che la prevalenza di ipertensione mascherata nel sonno era intorno al 20% (18,8% utilizzando le soglie JNC7 e 22,7% utilizzando le soglie più severe ACC-AHA 2017)

Secondo i due diversi criteri, è stato inoltre stimato che gli adulti statunitensi avevano un'ipertensione mascherata isolata durante il sonno rispettivamente dell'11,9% e del 13,3% a seconda dei criteri delle diverse linee guida

Questi risultati sottolineano la potenziale importanza dell'utilizzo di ABPM non solo per confermare una diagnosi di ipertensione ma per identificarne un altro fenotipo di pressione ad alto rischio. La ricerca futura dovrebbe indagare la possibile riduzione del rischio cardiovascolare ed i benefici economici del trattamento dell'ipertensione nel sonno.

Per approfondire

Lo stato di ipertensione mascherata nel sonno nel NHANES è stato ricavato utilizzando un processo di assegnazione multipla in 2 fasi. I dati sono stati raccolti dal 2000 al 2016 e analizzati dal 4 marzo 2019 al 29 giugno 2020.

OUTCOME

L' elevata PA clinica è stata definita come pressione sistolica clinica (SBP) / pressione diastolica (DBP) di

- almeno 140/90 mmHg utilizzando JNC7 e
- almeno 130/80 mmHg utilizzando le linee guida ACC-AHA del 2017.

L' ipertensione durante il sonno è stata definita come SBP / DBP media nel sonno di almeno

- 120 / 70 mmHg per il JNC7
- 110 / 65 mmHg per le linee guida ACC-AHA 2017.

L' ipertensione mascherata nel sonno è stata definita come alta pressione arteriosa durante il sonno senza alta pressione arteriosa clinica.

RISULTATI

Sui 3000 partecipanti dei 4 studi, l'età media (DS) era di 52,0 (12,0) anni, e il 62,6% erano donne.

Per i 17.969 partecipanti NHANES, l'età media (DS) era 46,7 (17,5) anni e il 51,8% (ponderato) erano donne.

La prevalenza stimata dell' ipertensione mascherata nel sonno tra gli adulti statunitensi era del

- | | |
|--|-----------------------|
| • 18,8% (44,4 milioni) utilizzando i criteri JNC7 | 95%CI da 16,7 a 20,8% |
| • 22,7% (53,7 milioni) utilizzando i criteri ACC-AHA 2017. | 95%CI da 20,6 a 24,8% |

Utilizzando le linee guida ACC-AHA del 2017, la prevalenza dell' ipertensione mascherata nel sonno era più alta tra

- | | | |
|---|-------|-----------------------|
| • gli anziani, età ≥ 65 anni, | 24,4% | 95%CI da 20,7 a 28,0% |
| • gli uomini | 27,0% | 95%CI da 24,1 a 29,9% |
| • i neri non ispanici | 28,7% | 95%CI da 25,4 a 32,0% |
| • coloro che assumevano antipertensivi | 24,4% | 95%CI da 21,1 a 27,8% |
| • coloro che avevano ipertensione diurna mascherata | 44,7% | 95%CI da 40,1 a 49,3% |
| • quelli con diabete | 27,6% | 95%CI da 23,5 a 31,8% |
| • quelli con obesità | 24,3% | 95%CI da 21,8 a 26,9% |
| • malattia renale cronica | 21,5% | 95%CI da 17,3 a 25,6% |

l'11,9% (28,2 milioni) degli adulti degli US utilizzando i criteri JNC7 e il 13,3% (31,5 milioni) utilizzando i criteri delle linee guida ACC-AHA del 2017 avevano un' ipertensione mascherata isolata.

Estimated Prevalence of Masked Asleep Hypertension in USA adults

Siling Li, e coll.

JAMA Cardiol. 2021;6(5):568-573.

❖ 5. Funzione sistolica ventricolare sinistra e incidenza di scompenso cardiaco in età avanzata

Premessa

ARIC
Atherosclerosis
Risk in
Communities

CS
circumferential
strain

LS
Longitudinal
Strain

LVEF
Left Ventricular
Ejection
Fraction

La prevalenza e l'incidenza dello scompenso cardiaco (HF) aumenta con l'età, e con l'invecchiamento si assiste ad un aumento della massa ventricolare sinistra (VS), alla diminuzione delle dimensioni della camera ed a livello della camera ad aumenti dei parametri della funzione sistolica, come la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e l'accorciamento frazionale. Lo strain ventricolare sinistro svela disfunzioni nella deformazione sistolica nonostante una LVEF conservata, ed anche l'età avanzata si associa a disfunzioni della deformazione sistolica e della riserva nonostante la LVEF più alta. Queste disfunzioni sono collegate con l'incidenza di HF nella popolazione generale e condizionano le popolazioni con HF.

Quindi in pratica la valutazione della LVEF da sola, in particolare quando si utilizzano i limiti inferiori di normalità esistenti, derivati in gran parte da campioni di popolazione non molto anziana (52% per gli uomini e 54% per le donne sulla base delle linee guida dell'American Society of Echocardiography), possono sottostimare la prevalenza della disfunzione sistolica clinicamente rilevante negli anziani.

Lo strain è un parametro (adimensionale) che rappresenta la deformazione di un oggetto relativamente alle proprie dimensioni originarie

Per un oggetto tridimensionale (come il cuore) lo strain miocardico è definito per ciascuna di queste dimensioni:

- 1. strain longitudinale (y axis)*
- 2. strain circonferenziale (x axis)*
- 3. strain radiale (z axis)*

In questo studio Reimer Jensen e coll., in anziani senza scompenso cardiaco partecipanti allo studio ARIC, hanno valutato l'associazione indipendente di alterazioni subcliniche della funzione sistolica con la comparsa nella vita futura di scompenso cardiaco. I soggetti sono stati sottoposti ad ecocardiografia completa alla quinta visita dello studio per valutare LVEF, LS, CS e le loro associazioni col fenotipo HF e l'incidenza di HF negli anni a venire.

Il messaggio

Lievi diminuzioni nella funzione sistolica, sulla base della frazione di eiezione ventricolare sinistra e strain, sono associati al rischio di HF in età avanzata? In questo studio di coorte basato su comunità, su 3.552 partecipanti anziani, 983 (27,7%) avevano una o più delle seguenti alterazioni:

- LVEF inferiore al 60%
- LS inferiore al 16,0%

e / o

- CS inferiore al 23,7%, sebbene la LVEF fosse meno del 50% solo nell'1,4%.

Con una media di 5,5 anni di follow-up, i valori di LVEF, LS e CS al di sotto di queste soglie erano associati ad un'incidenza di HF e HF con frazione di eiezione ridotta indipendentemente dalle comorbidità, dalla funzione diastolica e da entrambe.

Come abbiamo accennato sopra, le linee guida si basano solo su una FE <52% per gli uomini e <54% per le donne per valutare una riduzione della funzione ventricolare sinistra, ma questo potrebbe portare ad una sottovalutazione di elementi (che invece prende in considerazione questo studio) che si riveleranno invece importanti per la funzione sistolica nella tarda età.

Per approfondire

Lo studio si è posto l'obiettivo di valutare le associazioni indipendenti di disfunzioni sistoliche subcliniche con l'incidenza dello scompenso cardiaco in tarda età.

Si tratta di un'analisi dei partecipanti time-to-event senza scompenso cardiaco nell'ARIC (uno studio prospettico, di coorte basato su comunità, sottoposti ad ecocardiografia di protocollo alla quinta visita (dal 1 gennaio 2011 al 31 dicembre 2013)). I risultati sono stati convalidati indipendentemente nei partecipanti al Copenhagen City Heart Study (CCHS). L'analisi dei dati è stata effettuata dall'1 giugno 2018 al 28 febbraio 2020.

Sono stati misurati mediante ecocardiografia bidimensionale e strain:

- LVEF
- LS
- CS

Outcome primario: incidenza di HF e HFpEF e HFrEF ad un follow-up mediano di 5,5 anni (range interquartile, 5,0-5,8 anni).

I modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox, aggiustati per i dati demografici, ipertensione, diabete, obesità, fumo, malattia coronarica, filtrazione glomerulare stimata, frequenza cardiaca, indice di massa VS, e', E/e', indice del volume atriale sinistro. I limiti inferiori del 10° percentile sono stati determinati in 374 partecipanti senza malattie cardiovascolari o fattori di rischio

RISULTATI

Su 4.960 partecipanti all'ARIC la LVEF era inferiore al 50% solo in 76 (1,5%).

<i>età media</i>	75 anni (DS:5)
<i>donne</i>	2.933 (59,0%)
<i>neri</i>	965 (19%)

Dei 3.552 partecipanti con la valutazione completa di LVEF, LS e CS,

- 983 (27,7%) avevano uno o più dei seguenti reperti:
 - LVEF inferiore al 60%
 - LS inferiore al 16,0%
 - CS inferiore al 23,7%.

Modellati in modo continuo o dicotomizzato, i peggiori LVEF, LS e CS erano, ciascuno, associati in modo indipendente con l'incidenza di HF.

L'HR aggiustato per diminuzione della DS nella LVEF è stato di 1,41*

l'HR per la LVEF inferiore al 60% era 2,59**

Risultati simili sono stati osservati per LS continuo e

LS dicotomizzato e per CS continuo e CS dicotomizzato.

*95%CI da 1,29 a 1,55

**95%CI da 1,99 a 3,3.

LS continuo: HR, 1,37; 95%CI da 1,22 a 1,53

LS dicotomizzato: HR, 1,93; 95%CI da 1,46 a 2,55

CS continuo: HR, 1,39; 95%CI da 1,2 a 1,57

CS dicotomizzato: HR, 2,30; 95%CI da 1,64 a 3,22

ENTITA' DEL RISCHIO

Linee guida HR, 2,99; 95%CI da 2,19 a 4,09

ARIC HR, 1,88; 95%CI da 1,58 a 2,25

NUMERO DEI PARTECIPANTI COMPROMESSI

**Linee guida: 104 (2,1%)*

***LVEF <60%: 692 (13,9%)*

Con questi diversi valori di riferimento tra le linee guida e l'ARIC (le prime stimando i valori patologici della LVEF <52-54% ed il secondo attenzionando già sotto il 60%), è evidente che utilizzando i parametri delle linee guida

- l'entità del rischio di scompenso o morte fosse maggiore, ma che
- il numero di soggetti compromessi fosse minore.

Se utilizzo valori di riferimento più duri avrò meno pazienti compromessi ma più gravi

Il rischio attribuibile alla popolazione associato alla LVEF inferiore al 60% era dell'11% rispetto al 5% utilizzando i limiti basati sulle linee guida, un risultato replicato nel 908 partecipanti al CCHS.

CONCLUSIONI

Questi risultati suggeriscono che le menomazioni pur lievi della funzione sistolica (rilevata in base alla LVEF o allo strain) è associata in modo indipendente all'incidenza di HF ed HF_{rEF} in tarda età. Le valutazioni attuali, basate solo sui limiti di LVEF raccomandati dalle linee guida possono sottovalutare l'insorgenza futura di uno scompenso cardiaco.

Association of Left Ventricular Systolic Function With Incident Heart Failure in Late Life

Reimer Jensen e coll

JAMA Cardiol. 2021;6(5):509-520

Dal commento editoriale

La misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra è ancora preminente? - Nuove misure per quantificare la disfunzione sistolica subclinica

“Le implicazioni di questo lavoro sono importanti: la LVEF rimane una misura pertinente ma non a sé stante.... La LVEF è una funzione continua piuttosto che un punto di taglio netto, e la definizione di LVEF normale è ancora una volta incerta.... Le considerazioni cliniche utilizzabili riguardano il modo migliore per identificare il rischio futuro di HF. Qualsiasi calcolo che affronta la prevenzione deve ora incorporare importanti aspetti clinici variabili, in particolare età, ipertensione, obesità e cardiopatia ischemica, biomarcatori e misure globali della funzione ventricolare compreso lo sforzo. Anche la definizione dell'American College of Cardiology/American Heart Association merita di essere riconsiderata.

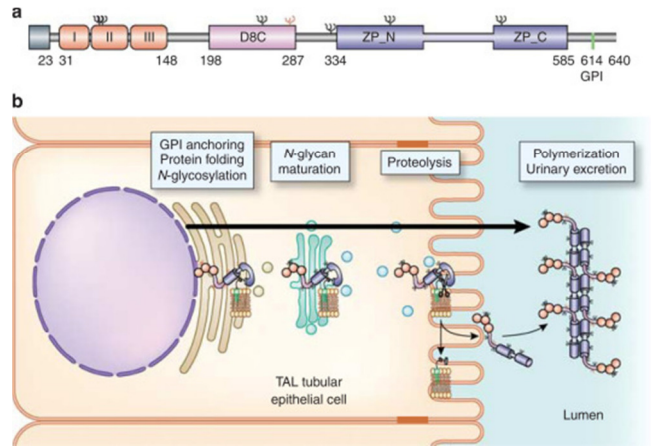
❖ 6. Uromodulina: una nuova proteina secreta dal rene. Può influenzare la pressione arteriosa?

PKA
Protein
Kinase A

TAL
Thick
Ascending
Limb

UTI
Urinary Tract
Infection

L' uromodulina (glicoproteina di Tamm-Horsfall), una specifica proteina renale, ha suscitato grande interesse per i suoi molteplici ruoli fisiologici/patologici nelle urine e nel rene. L' uromodulina è sintetizzata dal tratto spesso ascendente (TAL) dell' ansa di Henle ed è secreta come la proteina più abbondante nelle urine. Studi di associazione Genome-wide ne hanno evidenziato l' importanza funzionale.



Varianti comuni del Gene UMOD, che determinano una maggiore espressione di uromodulina, sono associati a un minor rischio di infezioni del tratto urinario (IVU) e di calcoli renali, ma l' accumulo intracellulare di uromodulina potrebbe causare ipersensibilità al sale, ipertensione e malattia renale cronica. Pertanto è cruciale capire il meccanismo che regola la secrezione di uromodulina nell' urina. Tuttavia gli stimoli fisiologici per la secrezione dell' uromodulina urinaria sono in gran parte sconosciuti. È importante sottolineare che il livello di secrezione di uromodulina fluttua ampiamente, fatto che implica una regolazione dinamica sconosciuta da parte di fattori endocrini. La vasopressina gioca un ruolo chiave nella concentrazione dell' uromodulina aumentando i livelli di AMPc intracellulare nel TAL e nel tubulo collettore, ma l' effetto della via vasopressina/cAMP sulla secrezione di uromodulina è stato segnalato da solo 2 lavori, con controversi risultati, anche perché è noto che la vasopressina può manifestare diversi effetti nel trattamento acuto e cronico, e la comprensione del ruolo in acuto è importante per apprezzarne la funzione fisiologica.

In questo studio, per la prima volta è stato esaminato l'effetto acuto della vasopressina (in realtà è stata utilizzata la desmopressina, un agonista del recettore 2 della vasopressina) sulla secrezione urinaria di uromodulina. Sono state quindi studiate cellule dell' epitelio renale che esprimono stabilmente l' uromodulina per chiarire i meccanismi molecolari.

Il messaggio

L' uromodulina è coinvolta nel rischio di ipertensione nel topo e nell' uomo. Il presente studio, concentrandosi sulla regolazione dell' espressione di uromodulina attraverso l' escrezione nelle vie urinarie, può fornire nuove informazioni sulla regolazione dell' ipertensione.

La desmopressina, in questo studio, ha aumentato in acuto la secrezione urinaria di uromodulina ed ha ridotto la quantità di uromodulina renale in vivo. Lo studio dimostra il ruolo del segnale vasopressina/cAMP/PKA come stimolo fisiologico per la secrezione urinaria di uromodulina.

Data la molteplicità dei ruoli fisiologici e patologici dell' uromodulina, questa scoperta può fornire la base per nuove strategie di trattamento per infezioni del tratto urinario, calcoli renali e potenzialmente ipertensione e malattia renale cronica

[Per approfondire](#)

Questo studio ha dimostrato che la desmopressina, un agonista del recettore della vasopressina di tipo 2, ha aumentato notevolmente la secrezione tubulare di uromodulina a breve termine nei topi.

Studi di immunofluorescenza e test di polimerizzazione basati sull' ultracentrifugazione hanno suggerito che la desmopressina induce filamenti polimerici intraluminari di uromodulina, che indicano un' attività di secrezione fisiologica. Come risultato di una maggiore escrezione urinaria, la quantità di uromodulina nel rene del topo è stata chiaramente ridotta dalla desmopressina. Sono state indagate le cellule epiteliali renali che esprimono stabilmente uromodulina per chiarire il meccanismo molecolare.

La secrezione apicale di uromodulina era chiaramente aumentata in risposta al segnale vasopressina/cAMP, coerentemente con gli esperimenti in vivo. Gli AA. hanno anche dimostrato che la risposta dipendeva dalla polarità delle cellule epiteliali e dal segnale della PKA (protein chinasi A) dipendente dall' AMP ciclico.

Al contrario, la secrezione basolaterale di uromodulina era indipendente dal segnale di cAMP.

In conclusione il lavoro ha evidenziato il ruolo del segnale vasopressina/cAMP/PKA come stimolo fisiologico per la secrezione uromodulinica urinaria. Questa scoperta può fornire la base per nuove strategie di trattamento per le infezioni del tratto urinario, dei calcoli renali e *potenzialmente dell' ipertensione* e della malattia renale cronica.

*Ruolo della
desmopressina*

Vasopressin Induces Urinary Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A)

Nanamatsu e coll.

Hypertension. 2021;77:00–00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.une.2021

❖ 7. Picco sistolico nel test da sforzo: male se troppo alta, ma peggio se troppo bassa

CRF
Cardiorespiratory
Fitness

Il test da sforzo graduato (GXT) viene regolarmente utilizzato per rilevare la malattia coronarica, predire gli eventi cardiovascolari e la mortalità totale e la stima della fitness cardiorespiratoria (CRF). Tuttavia è in corso un dibattito sui valori di riferimento della pressione sistolica (SBP) durante l' esercizio ed il suo significato in termini di rischio cardiovascolare.

*Dannosi un picco
basso e un picco
alto*

GXT
graded exercise test

HR
Hazard Ratio

SBP
Systolic Blood
Pressure

Una revisione ed una metanalisi di studi precedenti conclude che una bassa risposta della SBP durante un GXT è associata a prognosi sfavorevole per disfunzione ventricolare, eventi cardiovascolari e mortalità, ma bisogna dire che la maggior parte dei soggetti in questi studi aveva al basale una malattia cardiovascolare. Una risposta sistolica esagerata all' esercizio, o l' ipertensione da sforzo più in generale, sono state associate a futura ipertensione e, in alcuni studi, ad aumento della mortalità cardiovascolare; ma dopo analisi multivariate questi dati non sono stati confermati. Per chiarire questi concetti si è programmato questo studio, proprio al fine di fornire ulteriori aggiornamenti sui valori di riferimento della pressione da sforzo e stabilire il significato prognostico del picco sistolico sia basso che alto in un' ampia coorte di soggetti in prevenzione primaria

Il messaggio

In termini di dimensione della popolazione, questo è lo studio più ampio che esamina i valori di riferimento del picco della pressione sistolica durante l' esercizio per età e sesso e che determina l' associazione di picchi più alti e più bassi con la mortalità per un lungo periodo di follow-up.

Il risultato dello studio è che esiste una relazione tipo curva J tra il picco della SBP durante l' esercizio e la mortalità totale e cardiovascolare.

- Un picco di SBP da sforzo basso (<10° percentile per età-sesso) predice una mortalità totale e cardiovascolare più elevata nei modelli di Cox aggiustati completamente o per età/sesso
- Un picco basso/borderline di SBP da sforzo (10°-25° percentile) predice una mortalità cardiovascolare più elevata nei modelli completamente aggiustati.
- Un picco elevato di SBP (>90° percentile) è stato associato ad una mortalità totale più elevata solo in un modello aggiustato per età-sesso, ma non in un modello completamente aggiustato

Per approfondire

Gli AA hanno cercato di aggiornare i valori di riferimento per il picco sistolico nel test da sforzo graduato e di esaminare il suo valore prognostico in pazienti senza malattia cardiovascolare al basale. I dati del test da sforzo graduato Mayo (1993-2010) sono stati

esaminati per esami secondo il protocollo Bruce, selezionando i residenti del Minnesota (30-79 anni) senza malattia cardiovascolare. È stata formata una coorte di pazienti selezionata, senza fattori che influenzano in modo significativo il picco della SBP, per determinare i valori di riferimento percentili di SBP per età e sesso. Quindi l'intera coorte di pazienti è stata divisa in 5 gruppi di percentili in base al picco di SBP:

- basso <math><10^\circ</math>
- basso borderline $10^\circ - 25^\circ$
- di riferimento $25^\circ - 75^\circ$
- alto borderline $75^\circ - 90^\circ$
- alto $> 90^\circ$

La relazione tra il picco di SBP e la mortalità è stata testata utilizzando la regressione di Cox aggiustata per età, sesso e comorbidità che influenzano il picco della SBP o la mortalità.

Sono stati identificati 20.760 pazienti idonei con 7.313 donne (35%) e età media $51,5 \pm 10,7$ anni.

La coorte comprendeva 7.810 pazienti. In $12,5 \pm 5,0$ anni di follow-up, ci sono stati 1.582 decessi, di cui 541 morti cardiovascolari.

Nel modello completamente aggiustato,

il picco del percentile più basso della SBP era associato ad un

- | | |
|---|---|
| • aumento della mortalità totale | <i>HR: 1,41</i>
<i>95%CI da 1,19 a 1,66</i>
<i>P <0,0001</i> |
| • aumento della mortalità cardiovascolare | <i>HR, 1,54</i>
<i>95%CI da 1,16 a 2,03</i>
<i>P = 0,001</i> |

Il picco del percentile basso borderline della SBP era associato solo ad un aumento della mortalità cardiovascolare	<i>HR: 1,36</i> <i>95%CI da 1,02 a 1,81</i> <i>P = 0,027</i>
--	--

Il picco del percentile più elevato della SBP era associato ad un aumento della mortalità totale solo nel modello aggiustato per età-sesso, ma non dopo aggiustamento completo.	<i>HR, 1,18</i> <i>95%CI da 1,02 a 1,36</i> <i>P = 0,026</i>
--	--

Peak Systolic Blood Pressure During the Exercise Test

Assaf e coll.

Hypertension. 2021;77:00–00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16570.)

❖ **8. Pressione centrale non invasiva automatizzata. Misurazioni mediante analisi oscillometrica dell'onda di impulso radiale:**

Risultati degli studi di convalida MEASURE-cBP

Premessa

Le pressioni brachiali sono state misurate nella routine quotidiana da oltre un secolo. Negli ultimi anni, tuttavia, c'è stato un crescente interesse per la pressione arteriosa centrale (cBP) come strumento diagnostico e terapeutico nella gestione delle malattie cardiovascolari. Sono sempre maggiori le evidenze che la cBP non è solo più fortemente correlata con i marcatori di danno da ipertensione negli organi bersaglio come l'aterosclerosi carotidea e l'ipertrofia ventricolare sinistra, ma predice anche gli outcome cardiovascolari. Importanti differenze sono state trovate anche tra le classi di farmaci antipertensivi nel loro effetto sulla cBP, nonostante il loro impatto simile sulle pressioni brachiali.

La determinazione della pressione della radice aortica durante il cateterismo del cuore sinistro è considerata il gold standard per la misurazione della cBP. A causa della sua invasività, tuttavia, la tecnica non è adatta per le misurazioni di follow-up nella pratica clinica quotidiana. Diverse tecniche non invasive per la stima della CBP sono state quindi sviluppate negli ultimi anni e per la maggior parte si basano sull'analisi delle onde di polso periferiche (PWA) mediante tonometria ad appianazione. In generale, una registrazione grezza dell'onda di polso è calibrata sulla BP misurata in maniera invasiva o non invasiva. I valori centrali vengono quindi stimati dalla forma dell'onda della pressione periferica. La maggior parte degli studi pubblicati fino ad oggi è stata eseguita utilizzando il dispositivo SphygmoCor che può quindi essere considerato una metodica clinica standard. Tuttavia, sono note le principali difficoltà della tecnica: misurazioni imprecise del bracciale utilizzate per la calibrazione della forma d'onda, e l'addestramento dell'operatore per l'acquisizione corretta del segnale. Per superare questi problemi, di recente è stato proposto un nuovo approccio: il dispositivo VascAssist 2 utilizza PWA oscillometrica radiale ed è basato sul perfezionamento del "Westerhof multicompartiment model" dell'albero arterioso.

Nel MEASURE-cBP 1 gli AA. hanno mirato a valutare prospetticamente l'accuratezza di VascAssist 2 rispetto ai valori di riferimento invasivi. Nel MEASURE-cBP 2 si è deciso di confrontare il riferimento non invasivo derivato da VascAssist 2 ai valori di SphygmoCor in un contesto che assomiglia alle condizioni cliniche della vita reale.

[Il messaggio](#)

Lo studio ha rilevato risultati complessivamente promettenti con VascAssist 2, un nuovo dispositivo di PWA oscillometrico radiale, rispetto alle tecniche invasive e non invasive consolidate. Esso ha permesso di eseguire analisi approfondite dei sottogruppi e dei fattori che potenzialmente influenzano l'accuratezza della misurazione.

Nell'analisi multivariata uno scostamento dalle tecniche classiche è stato osservato solo con la BP più bassa e nei diabetici, leggermente sovrastimando i valori sistolici centrali determinati col metodo invasivo.

Per approfondire

Sono stati arruolati prospetticamente 225 pazienti.

Le misurazioni invasive della radice aortica sono servite come riferimento al **MEASUREcBP1** (n = 106) mentre la tonometria ad applanazione (SphygmoCor) è servita come riferimento al **MEASURE-cBP 2** (n = 119).

MEASURE-cBP1
*Confronto con le
tecniche invasive*

MEASURE-cBP2
*Confronto con la
tonometria ad
applanazione*

RISULTATI

Nel **MEASURE-cBP 1** (*riferimento con misurazioni invasive*), è stata riscontrata una sovrastima media

- 4 ± 12 mmHg ($3 \pm 10\%$) per i valori sistolici
- 6 ± 10 mmHg ($9 \pm 14\%$) per i valori diastolici.

Il diabete mellito e la BP bassa erano associati con variazioni maggiori.

nel **MEASURE-cBP 2**, (*riferimento tonometria ad applanazione*) la sovrastima media dei valori era

- 4 ± 4 mmHg ($4 \pm 4\%$) per i valori sistolici
- 1 ± 4 mmHg ($1 \pm 7\%$) per i valori diastolici

In presenza di aritmie la qualità era più bassa con lo Sphgmo.Cor che con VascAssist 2 (61 contro 18%, $P < 0,0001$).

CONCLUSIONI

È possibile prendere in considerazione le stime della pressione arteriosa centrale ottenute con VascAssist 2: tali misure sono accurate almeno tanto quanto le tecniche finora disponibili. Questo vale anche per i diabetici. Al confronto diretto la misurazione automatizzata facilita considerevolmente l'acquisizione, in quanto non richiede la formazione dell'operatore e può essere affidabile anche nei pazienti con aritmie.

Automated Noninvasive Central Blood Pressure Measurements by Oscillometric Radial Pulse Wave Analysis: Results of the MEASURE-cBP Validation Studies

Trinkmann e coll.

American Journal of Hypertension 34(4) APRIL 2021

❖ 9. Associazione tra ABPM e score del calcio coronarico

ABPM
Ambulatory Blood Pressure
Monitoring

BP
Blood Pressure

CAC
Coronary Artery
Calcification

CT
Computed Tomography

CVD
CardioVascular Disease

DBP
Diastolic Blood Pressure

JHS
Jackson Heart Study

SBP
Systolic Blood Pressure

Ormai moltissimi studi hanno dimostrato che la pressione arteriosa (BP) misurata con ABPM è più fortemente associata al rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla BP misurata in ambulatorio (office). Lo score di calcificazione dell'arteria coronaria (CAC), misurato con la tomografia computerizzata (TC), identifica la presenza ed il livello della placca calcifica ed è una misura affidabile dell'aterosclerosi subclinica.

Gli score CAC migliorano la previsione del rischio per eventi e mortalità cardiovascolari oltre i tradizionali fattori di rischio ed altri marcatori di rischio, compreso lo spessore intima-media carotideo. Un'alta BP è stata associata alla presenza ed al carico complessivo di CAC in diversi studi. In effetti uno studio effettuato sulla popolazione bianca negli US ha dimostrato l'associazione tra pressione media all'ABPM e CAC, ma questa associazione non si sa se sia un carattere universale: per es. non è nota negli afroamericani, che pure hanno valori diurni e notturni ed un rischio cardiovascolare associato all'ipertensione maggiore rispetto alla popolazione bianca. E dai dati che abbiamo a disposizione si può ipotizzare che l'associazione tra CAC e ABPM non sia la stessa tra la popolazione bianca ed afroamericana.

Questo è stato il motivo dello studio: utilizzando i dati del JHS (Jackson Heart Study), una coorte di adulti afroamericani, si è valutata l'associazione tra BP ambulatoria, sia durante la veglia, il sonno e nelle 24 ore, con la presenza e l'entità del CAC.

Dai dati che abbiamo a disposizione si può ipotizzare che l'associazione tra CAC e ABPM non sia la stessa tra la popolazione bianca e afroamericana

Il messaggio

In questo studio basato su una comunità di adulti afroamericani senza una storia di CVD, una SBP media durante il sonno più alta ed una DBP media più alta durante la veglia e durante il sonno erano associate con la presenza ed il grado di aterosclerosi subclinica come definito dal CAC, anche dopo l'adeguamento per la BP office. Le associazioni erano presenti solo nei soggetti che non assumevano farmaci antipertensivi. Questi risultati suggeriscono che l'ABPM è un fattore di rischio per l'aterosclerosi subclinica e sottolineano il suo potenziale ruolo nell'identificazione di soggetti ad alto rischio di malattia coronarica.

ASSOCIAZIONE
SBP durante il sonno
DBP durante il sonno
e durante la veglia

Per approfondire

Una pressione arteriosa elevata basata su misurazioni "office" è stata associata con la presenza ed il livello di calcificazione delle arterie coronariche (CAC), una misura dell'aterosclerosi subclinica.

Questo studio ha indagato sull'associazione tra BP "out of office" e CAC in 557 adulti afroamericani sottoponendoli ad ABPM/24 ore, alla visita 1 nel 2000-2004 e ad una tomografia computerizzata alla visita 2 nel 2005-2008 come parte del JHS (Jackson Heart Study).

Sono stati calcolati i valori medi di veglia, sonno e 24 ore su ogni partecipante. Tra i partecipanti inclusi in questa analisi, 279 (50%) avevano un CAC definito da un

punteggio Agatston > 0.

Dopo aggiustamento multivariato per la SBP ambulatoria, i rapporti di prevalenza per ogni CAC confrontando i quartili più alti e più bassi della SBP sull' ABPM erano

• 1,08 per SBP da svegli	95%CI da 0,84 a 1,39
• 1,32 per la SBP nel sonno	95%CI da 1,01 a 1,74
• 1,19 per la SBP nelle 24 ore.	95%CI da 0,91 a 1,55

Dopo la regolazione multivariata per la DBP ambulatoria, i rapporti di prevalenza per qualsiasi CAC confrontando il quartile più alto con il quartile più basso erano

• 1,27 per DBP da svegli	95%CI da 1,02 a 1,59
• 1,29 per DBP da addormentati	95%CI da 1,02 a 1,64
• 1,25 per DBP 24 h	95%CI da 0,99 a 1,59

I risultati attuali suggeriscono che una più alta SBP registrata durante il sonno ed una più alta DBP registrata durante la veglia ed il sonno possono essere fattori di rischio per aterosclerosi subclinica e sottolineano il ruolo potenziale dell' ABPM nell' identificazione degli individui ad alto livello di rischio di malattia coronarica.

Una più alta SBP registrata durante il sonno e una più alta DBP registrata durante la veglia e il sonno possono essere fattori di rischio per aterosclerosi subclinica.

Il meccanismo alla base dell' associazione più forte tra BP durante il sonno ed aterosclerosi rispetto alla BP da svegli non è completamente chiaro, ma potrebbero essere coinvolti diversi fattori: la BP è più variabile durante il giorno a causa dell' attività fisica e mentale, così come per la posizione del corpo; durante il sonno la BP è meno influenzata da fattori scatenanti ambientali casuali ed è probabile che sia più stabile e meglio standardizzata. Inoltre la BP durante il sonno può essere una misura migliore della BP a riposo o basale e valori più alti possono riflettere condizioni fisiopatologiche come la disfunzione del baroriflesso, la rigidità arteriosa o l' apnea notturna. Tuttavia la qualità del sonno e le minzioni notturne sono importanti e possono influire sulla BP.

Perché la DBP durante il sonno?

Parecchi potenziali meccanismi possono essere alla base dei livelli più alti delle misure ambulatorie della BP negli afroamericani. Fattori socioeconomici, apnea notturna e sensibilità al sodio sono stati tutti associati a fenotipi ABPM anormali e sono più comuni negli afroamericani rispetto ai bianchi. Inoltre, differenze intrinseche nella funzione autonoma, sensibilità del baroriflesso e pattern circadiano di escrezione del sodio possono anche contribuire alla differenza razziale nelle misurazioni ambulatorie della BP durante il sonno.

Perché gli afroamericani sono più suscettibili?

Association Between Ambulatory Blood Pressure and Coronary Artery Calcification. The JHS
Zhang e coll.

Hypertension. 2021;77:00–00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17064

❖ 10. Screening per l'ipertensione negli adulti: US Preventive Services Task Force

L'ipertensione è una condizione frequente che colpisce approssimativamente il 45% della popolazione adulta degli Stati Uniti ed è la condizione diagnostica più comunemente diagnosticata durante le visite ambulatoriali. L'ipertensione è un fattore importante di rischio per scompenso cardiaco, infarto miocardico, ictus e malattia renale cronica.

Per riaffermare la sua raccomandazione del 2015, la US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha commissionato una revisione sistematica per valutare i benefici e i rischi dello screening per l'ipertensione negli adulti, l'accuratezza della misurazione della pressione arteriosa (BP) **office** per lo screening iniziale e l'accuratezza di vari metodi di misurazione di conferma dell'ipertensione.

La revisione sistematica si è rivolta ad adulti di età pari o superiore a 18 anni senza ipertensione nota.

Utilizzando un processo di deliberazione di riaffermazione (“deliberation reaffirmation process”), l'USPSTF conclude con grande certezza che lo screening per l'ipertensione negli adulti ha un vantaggio netto sostanziale.

L'USPSTF raccomanda lo screening per l'ipertensione negli adulti di 18 anni o più con misurazione della BP **office**. L'USPSTF consiglia di eseguire misurazioni della BP al di fuori del contesto clinico per la conferma diagnostica prima di iniziare il trattamento

SOMMARIO DELLE RACCOMANDAZIONI

Cosa consiglia USPSTF?	Esaminare gli adulti per l'ipertensione. Grado: A
A chi si applica la raccomandazione?	Adulti di età pari o superiore a 18 anni senza ipertensione nota.
Cosa c'è di nuovo?	Questa raccomandazione è coerente con la raccomandazione USPSTF del 2015. L'USPSTF continua a consigliare lo screening per l'ipertensione negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.
Come implementare la raccomandazione?	<p>1. Screening: misurare la BP col metodo office</p> <p>2. Conferma: effettuare misurazioni della BP al di fuori del contesto clinico per confermare una diagnosi di ipertensione prima di iniziare il trattamento.</p> <p>I modi per misurare la BP al di fuori del contesto clinico includono:</p> <ul style="list-style-type: none">• ABPM, tipicamente con intervalli di 20-30 minuti su 12-24 ore mentre i pazienti svolgono la normale attività o dormono.• HBPM: Monitoraggio della BP domiciliare: i pazienti misurano la propria BP a casa con un dispositivo automatizzato. <p>Le misurazioni vengono effettuate molto meno frequentemente rispetto alla ABPM (p. es. da 1 a 2 volte un giorno od una settimana, sebbene possano essere distribuiti su più tempo).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Le misurazioni della BP devono essere effettuate a livello dell'arteria brachiale (parte superiore del braccio) con un dispositivo validato ed accurato in posizione seduta dopo 5 minuti di riposo.
Quante volte?	<p>Sebbene le evidenze sugli intervalli di screening ottimali siano limitate, le opzioni ragionevoli includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening per l'ipertensione ogni anno negli adulti di età pari o superiore a 40 anni e negli adulti a maggior rischio di ipertensione (come persone di colore, persone con BP normale o persone in sovrappeso od obese). • Screening meno frequentemente (cioè ogni 3-5 anni) per gli adulti di età compresa tra 18 e 39 anni non a rischio di ipertensione e con una precedente lettura della BP normale
Quali sono le altre raccomandazioni USPSTF pertinenti?	<p>L'USPSTF esprime diverse raccomandazioni riguardanti la salute cardiovascolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione del rischio per malattie cardiovascolari con fattori di rischio non tradizionali • Screening per la fibrillazione atriale con elettrocardiografia • Interventi di consulenza comportamentale per promuovere una dieta sana ed un'attività fisica per la prevenzione delle malattie cardiovascolari: <ul style="list-style-type: none"> • negli adulti con fattori di rischio cardiovascolare • negli adulti senza fattori di rischio cardiovascolare noti • Uso di statine per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari negli adulti • Uso di aspirina per prevenire malattie cardiovascolari e cancro del colon-retto • Screening per l'ipertensione nei bambini e negli adolescenti.
Dove leggere per intero le raccomandazioni?	<p>Visitare il sito Web USPSTF (https://www.uspreventiveservicestaskforce.org) per leggere l'intera dichiarazione di raccomandazione. Sono inclusi maggiori dettagli sul rationale della raccomandazione, inclusi vantaggi e danni; prove a sostegno e raccomandazioni di altre autorità.</p>

L'USPSTF riconosce che le decisioni cliniche implicano più considerazioni cliniche rispetto alle sole evidenze. I medici dovrebbero conoscere le evidenze ma individualizzare il processo decisionale per il paziente o la situazione specifica.

Screening for Hypertension in Adults

US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement

JAMA. 2021;325(16):1650-1656. doi:10.1001/jama.2021.4987

Dal commento editoriale

L' USPSTF del 2021 ha esaminato l' accuratezza della rilevazione office (OBPM) durante un' unica visita rispetto alla misura di riferimento, l' ABPM, ed ha trovato una sensibilità di solo 0,54 (IC 95%, 0,37-0,70) e una specificità di 0,90 (95% CI, 0,84-0,95) quando si utilizza una soglia OBPM di 140/90 mm Hg o superiore rispetto a un ABPM di riferimento nelle 24 ore di 130/80 mm Hg o superiore o rispetto a un ABPM diurno di 135/85 mmHg o superiore. Una sensibilità così bassa indica che molti individui con ipertensione vengono persi dall' OBPM a visita singola.

Non esiste una definizione standard unica che utilizzi l' ABPM per la diagnosi di ipertensione "out of office", pur con i cospicui dati provenienti da numerose registrazioni della BP diurne e notturne.

Molti adulti senza alti livelli di pressione arteriosa diurna hanno alti livelli notturni di BP con ABPM. Esiste una forte associazione tra livelli di BP notturna elevati e maggior rischio di eventi CV, indipendentemente dai livelli di pressione arteriosa "office" o diurna. Questi dati suggeriscono che utilizzare solo il livello di BP diurna come standard diagnostico può comportare un mancato rilevamento di un' elevata percentuale di adulti con un rischio CVD più elevato. Comprendere il livello di BP durante il sonno nei criteri diagnostici può essere particolarmente rilevante per gli adulti neri, un gruppo con livelli di BP notturna più elevati e rischio di CVD rispetto a altri gruppi razziali/etnici negli Stati Uniti. In effetti, utilizzando dati da studi di coorte negli Stati Uniti, è stato recentemente dimostrato in modo sostanziale la maggiore prevalenza di ipertensione mascherata quando sono stati inclusi i valori ABPM notturni ed i risultati sono stati ancora più notevole nei neri.

Limiti della misurazione office rispetto all'ABPM, soprattutto notturna

I dati disponibili suggeriscono che i danni diretti di una strategia di screening sono minimi. Tuttavia, il potenziale danno di una strategia di screening che richiede una rilevazione "office" tale da fare scattare il meccanismo delle misurazioni fuori sede non è banale perché non cattura le persone con ipertensione mascherata, cioè livelli normali di pressione arteriosa "office" ma elevati livelli di pressione arteriosa al di fuori dell' ambulatorio. La prevalenza dell' ipertensione mascherata è stimata tra il 10% e il 26% negli studi basati su popolazione e dal 14% al 30% in campioni di pazienti con livelli normali di pressione arteriosa. L' ipertensione mascherata è associata ad un rischio significativo, 2 volte più alto di eventi CVD rispetto ai normotesi stabili.

Al contrario, l' ipertensione da camice bianco (livello di pressione arteriosa elevato in ambulatorio con livello di PA fuori sede persistentemente normale) viene rilevata dalle strategie di screening basate sull' OBPM ed è associato ad un rischio (! Ndr) assente o solo minimamente più alto di eventi CVD.

La rilevazione office può sottostimare l'ipertensione mascherata e sovrastimare l'ipertensione da camice bianco

Limitazioni

Le raccomandazioni USPSTF sono molto rigorose, ma una serie di limitazioni sono evidenti perché si basano sull'OBPM per la diagnosi di ipertensione.

1. I soggetti che provengono da strati sociali svantaggiati avranno meno possibilità di accedere ai processi di screening (ricordiamo che siamo in USA -NdR)
2. Con la strategia OBPM si rischiano di perdere molte ipertensioni mascherate, che non sono poche, lasciando questi adulti con un elevato rischio CV non rilevato e non trattato; al contrario, molte persone con ipertensione da camice bianco riceverebbero cure inutilmente.

Mancano dati sui migliori approcci alla gestione di camice bianco ed ipertensione mascherata; nel frattempo i medici farebbero bene ad essere consapevoli di questa condizione e cercarla utilizzando l' HBPM o (se disponibile e non costoso) l' ABPM tra i soggetti con maggiori probabilità di avere ipertensione mascherata:

- quelli con livelli di pressione arteriosa vicini alla soglia per la diagnosi di ipertensione, nonostante l'intervento sullo stile di vita;
- quelli con obesità, diabete, o livelli più elevati di attività fisica, stress lavorativo o ansia;
- quelli con danno inspiegabile a un organo bersaglio (p. es. ipertrofia del ventricolo sinistro, malattia renale cronica, retinopatia ipertensiva).

Conclusioni

Tutte le linee guida di pratica clinica richiedono una maggiore ricerca nell'uso appropriato della misurazione della pressione arteriosa “out of office” per il rilevamento, la gestione ed il trattamento, in particolare dell'ipertensione mascherata. È probabile che la ricerca clinica sull'ipertensione per il prossimo decennio si concentrerà fortemente sulla storia di ipertensione mascherata ed i medici dovrebbero essere pronti ad adottare strategie di monitoraggio e interventistiche più intense man mano che questi dati diventeranno disponibili. Allo stesso modo, dobbiamo adattare i sistemi sanitari per incorporare i dati di HBPM e ABPM, così come quelli delle tecnologie “indossabili”, per una migliore cura dei pazienti e per ridurre il rischio di ipertensione associata ad outcome avversi (inclusi un trattamento eccessivo o insufficiente con i farmaci). Nel frattempo, una migliore identificazione di pazienti con ipertensione da camice bianco e ipertensione mascherata utilizzando HBPM e ABPM possono portare non solo ad un più deciso monitoraggio della BP da parte di pazienti e medici, ma anche ad una più precoce rilevazione del danno d'organo o delle sue complicazioni e ad interventi sullo stile di vita. È tempo di smascherare i veri rischi dell'ipertensione con un uso più diffuso di strategie di misurazione fuori sede.

USPSTF Recommendations for Screening for Hypertension in Adults. It Is Time to Unmask Hypertensive Risk

Yuichiro Yano; Donald M. Lloyd-Jones

JAMA Cardiology Published online April 27, 2021