

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.12.2021

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Antonio Ferrero

SOMMARIO		
1	Meccanismi neurali simpatici sottostanti alla misurazione della pressione arteriosa presidiata e non presidiata	2
2	Confronto efficacia sicurezza degli ACE inibitori vs ARB come farmaci di prima linea	5
3	La diversità microbica e l'abbondanza di Parabacteroides media l'associazione tra l'alto introito di alimenti ricchi di flavonoidi e pressione più bassa.	9
4	Associazione genere-specifica dei fattori di rischio in pazienti sottoposti ad ablazione con catetere nella fibrillazione atriale	13
5	Rischio cardiovascolare nei lunghi periodi dopo disordini ipertensivi in gravidanza	15
6	I diuretici tiazidici. Quali rischi?	19
7	Il test dell'albuminuria nell'ipertensione e nel diabete: un test largamente sottoutilizzato.	21
8	GSTM1 gene, dieta e malattia renale: Implicazioni per una Medicina di Precisione	24
9	Funzione diastolica e ipertensione ambulatoria (ABPM) nei bambini con malattia renale cronica	27
10	Linee guida ESC 2021 sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica	29

## ❖ 1. Meccanismi neurali simpatici sottostanti alla misurazione della pressione arteriosa presidiata e non presidiata.

	Premessa
<b>BP</b> Blood Pressure	A seguito del suo utilizzo nello <i>SPRINT</i> la misurazione della BP <i>non presidiata</i> , cioè l'automisurazione in cui il paziente viene lasciato solo nella stanza, senza personale sanitario, è stata oggetto di attenzione e polemiche da parte della Comunità Scientifica sulla ricerca cardiovascolare. Un aspetto piuttosto controverso è sapere se questo tipo di misurazione della BP fornisca valori inferiori a quelli associati alle misure tradizionali, cioè di quelle ottenute in presenza di personale medico. Anche se negata dai ricercatori dello <i>SPRINT</i> , questa opinione è supportata dai risultati degli studi che hanno dimostrato che la presenza del medico ( <i>misurazione presidiata</i> ) è associata ad un aumento della BP, che invece non sembra cambiare se viene misurata automaticamente o semiautomaticamente col paziente da solo nella stanza: la misurazione della BP <i>non presidiata</i> risulta inferiore alla BP tradizionalmente misurata <i>office</i> anche se le differenze variano molto secondo gli studi.
<b>DBP</b> Diastolic BP	
<b>HR</b> Heart Rate	
<b>MSNA</b> Muscle Sympathetic Nerve Traffic	
<b>SBP</b> systolic BP	
<b>SPRINT</b> Systolic Blood Pressure Intervention Trial	
<b>SSNA</b> Skin Sympathetic Nerve Traffic	Non è questione da poco, perché correlata al problema clinico su quale sia la pressione normale incidendo così sulla previsione del rischio cardiovascolare per il singolo paziente. Ora l'indagine di Grassi e coll. pubblicata nel numero di ottobre di <i>Hypertension</i> ha cercato di chiarire le basi fisiopatologiche di queste discordanze, mirando a fornire informazioni sui meccanismi neurogeni alla base dei cambiamenti della BP rilevati durante le misurazioni in presenza o in assenza del medico. Lo studio, eseguito su 18 ipertesi essenziali, da lievi a moderati, non trattati, ha analizzato le variazioni del traffico nervoso simpatico muscolare (MSNA), del traffico nervoso simpatico cutaneo (SSNA) e della frequenza cardiaca (HR) in queste due situazioni

### Il messaggio

In 18 pazienti ipertesi essenziali non trattati la valutazione automatica dei valori pressori in presenza di un medico (*misurazione presidiata*) è stata associata ad un aumento di SBP e DBP, tachicardia, del traffico del nervo simpatico nel distretto vascolare cutaneo e a una riduzione del traffico nervoso simpatico nella circolazione del muscolo scheletrico. La novità dello studio, tuttavia, è che la risposta cardiovascolare e neurale era sorprendentemente diversa da quella vista quando la BP veniva misurata in assenza di un medico (cioè, quando le misurazioni della BP venivano ottenute automaticamente con il paziente solo nella stanza).

Questo studio per la prima volta ha fornito la prova che i meccanismi simpatici sostengono i cambiamenti della BP associati alla misurazione *presidiata e non presidiata*. Tuttavia queste alterazioni simpatiche sono di natura eterogenea, perché provocano eccitazione in un distretto cardiovascolare (cutaneo) e inibizione in un altro distretto (muscolare).

## Per approfondire

Grassi e coll. hanno valutato la SBP e la DBP battito a battito, la frequenza cardiaca, il traffico muscolare e nervoso (microneurografia) prima e durante la misurazione della BP con un dispositivo automatico in presenza o assenza di un medico.

Lo studio è stato eseguito su 18 pazienti ipertesi essenziali da lievi a moderati non trattati (età, 40,2  $\pm$ 2,8 anni, media  $\pm$ SEM).

Durante la misurazione della BP *presidiata* si è verificato un aumento della SBP, DBP HR, SSNA e una diminuzione dell' MSNA, essendo le variazioni di picco:

- SBP +5,3%
- DBP +8,4%
- HR +9,4%
- traffico del SSNA +30,9%
- MSNA -15,2% (P<0,05 per tutti).

In contrasto, durante la misurazione della BP *non presidiata* la SBP, DBP HR, SSNA erano moderatamente, anche se significativamente, ridotte, mentre l' MSNA rimaneva praticamente invariato.

- ❖ il picco SBP era 14,1 mmHg più basso
- ❖ il picco dell'HR era 10.6 bpm più basso
- ❖ il picco SSNA era 8,5 burst/min più basso dei valori di picco riscontrati durante le misurazioni presidiate.

In conclusione,

le risposte simpatico cardiovascolare e neurale alla reazione di allerta suscitata dalla misurazione della BP in presenza di un medico sono quasi assenti durante la misurazione non presidiate della BP, durante la quale, semmai, si verifica una modesta simpatoinibizione cardiovascolare. Ciò ha importanti implicazioni sul confronto di studi che utilizzano questi diversi approcci di misurazione della BP, nonché sulla decisione relativa alla soglia e al target pressorio per il trattamento. Dallo studio emerge che *“le procedure di misurazione della PA presidiate e non presidiate non sono in alcun modo sovrapponibili per il loro effetto sul sistema cardiovascolare e l'attività del simpatico postgangliare. Cioè, i trigger di misurazione della BP presentano risposte cardiovascolari eccitatorie e alterazioni del sistema simpatico simili a quelle che caratterizzano negli animali la reazione di lotta o fuga, originariamente descritta da Cannon e confermata in seguito da altri investigatori, e, nell'uomo, il coinvolgimento emotivo.*

Tutto ciò è completamente assente durante la misurazione non presidiate della BP che al contrario sembra essere associata con effetti inibitori sia sul sistema cardiovascolare che sul sistema nervoso simpatico, anche se di minore entità o consistenza rispetto agli effetti eccitatori associati alla misurazione della BP in presenza del medico.

Di interesse è l'osservazione che le variazioni della pressione battito a battito già menzionate sembrano essere legate nella loro occorrenza temporale più all' 'inizio della misurazione automatica della BP piuttosto che alla presenza/assenza del medico”

.....

L'aumento di SBP, DBP e HR verificatosi durante la misurazione della BP *presidiata* non lascia dubbi sulla sua origine di una risposta di allerta del paziente e giustifica la definizione popolare di questo fenomeno come WCH. Nel presente studio, questo è ulteriormente supportato dal concomitante aumento del SSNA, perché il traffico nervoso simpatico nel distretto vascolare cutaneo è stato dimostrato rispondere agli stimoli

emotivi.

Ma perché la riduzione dell'MSNA? è possibile che il baroriflesso “si autonomizzi”, cioè eserciti un controllo della circolazione del muscolo scheletrico che può ignorare un comando centrale contrario, ma è più probabile, tuttavia, è che *la riduzione dell'MSNA faccia parte della risposta integrata del sistema nervoso centrale allo stimolo emotivo* perché sia nelle reazioni di difesa degli animali da esperimento che degli stati emotivi dell'uomo, l'eccitazione cardiaca simpaticamente mediata e la vasocostrizione sono accompagnate da dilatazione del muscolo scheletrico.

**Sympathetic Neural Mechanisms Underlying Attended and Unattended Blood Pressure Measurement**

Guido Grassi , Fosca Quarti-Trevano, Gino Seravalle , Raffaella Dell'Oro, Jennifer Vanoli, Gianluca Perseghin , Giuseppe Mancia  
Hypertension. 2021;78:1126–1133. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17657

## ❖ 2. Confronto efficacia sicurezza degli ACE inibitori vs ARB come farmaci di prima linea

### Premessa

**ACE**  
angiotensin-  
converting enzyme

**ACE-i**  
ACE-inhibitors

**ALLHAT**  
Antihypertensive  
and Lipid-  
Lowering  
Treatment to  
Prevent Heart  
Attack  
Trial

**AMI** acute  
myocardial  
infarction

**ARB** angiotensin  
receptor blocker

**BP** blood pressure

**CVE**  
cardiovascular  
event

**HF** heart failure

**HOPE** Heart  
Outcomes  
Prevention  
Evaluation

**HR** hazard ratio

**LEGEND-HTN**  
Large-scale  
Evidence  
Generation  
and Evaluation  
across a Network  
of Databases for  
Hypertension

**PS** propensity  
score

**RCT** randomized  
controlled trial

**REACH**  
Reduction of  
Atherothrombosis  
for  
Continued Health

Gli ACE-i e gli ARB abbassano in modo efficace la pressione arteriosa (BP) attraverso l'inibizione del sistema renina - angiotensina e sono ugualmente raccomandati come farmaci di prima linea nel trattamento dell'ipertensione.

Le linee guida 2017 dell' American College of Cardiology- American Heart Association e nel 2018 della Società Europea dell'ipertensione raccomandano (raccomandazione forte, classe I ) gli ACE-i e gli ARB come agenti di prima linea per l'inizio della terapia antipertensiva basata sul più alto livello di evidenza (A). Vi sono ampie prove che l'abbassamento della BP mediante inibizione del sistema renina-angiotensina con entrambe queste classi di farmaci migliora gli outcome cardiovascolari, come mostrato dallo ALLHAT così come da varie metanalisi e revisioni sistematiche.

Tuttavia, ci sono limitati confronti diretti in letteratura, che riportano risultati contrastanti: revisioni sistematiche di alta qualità e metanalisi in generale concludono che gli ARB hanno una efficacia simile e una tollerabilità migliore con minori effetti collaterali rispetto agli ACE-i, ma sono limitati dal fatto che gli RCT che si sono occupati di questi confronti non sono più di 4, e la maggior parte conteneva meno di 500 pazienti e meno di 10 eventi in ciascuna coorte. Inoltre, a differenza della maggior parte dei pazienti che iniziano la terapia antipertensiva nella pratica clinica, questi RCT sono stati spesso eseguiti in popolazioni ad alto rischio con malattia vascolare preesistente, diabete o in anziani. Come esempio di dati contrastanti, il REACH ha concluso che i pazienti in terapia con ARB hanno avuto il 10% in meno di eventi cardiovascolari mentre un altro studio ha riscontrato che gli ARB hanno aumentato il rischio di AMI. Di conseguenza, la Agency of Healthcare Research and Quality nel 2011 ha dato la priorità a nuovi studi comparativi di efficacia con outcome cardiovascolari a lungo termine tra ACE-i e ARB, ma poche nuove evidenze sono state generate da quel momento. Nonostante le limitazioni, entrambe le classi sono raccomandate come trattamento di prima linea, e gli ACE-i continuano ad essere molto più comunemente prescritti nel trattamento dell'ipertensione rispetto agli ARB, con il lisinopril che è l'antipertensivo più usato nel mondo.

Pertanto, come parte del LEGEND- HTN si è cercato di confrontare l'efficacia e la sicurezza nel mondo reale di ACE-i e ARB per il trattamento di prima linea dell'ipertensione attraverso una rete globale di 8 grandi banche dati.

## Il messaggio

Questo studio su larga scala di rete abbinata al propensity score rappresenta il più grande confronto testa a testa degli ACE-i con gli ARB per il trattamento di prima linea dell'ipertensione.

Gli ARB, rispetto agli ACE-i, non sono significativamente diversi per efficacia per quanto riguarda gli outcome cardiovascolari, cioè rischio di AMI, HF, e CVE compositi, ma hanno mostrato un profilo di sicurezza significativamente migliore, con minor rischio di angioedema, tosse, pancreatite e sanguinamento gastrointestinale.

Pertanto, nonostante la loro parità nelle linee guida come terapie di prima linea raccomandate, medici e pazienti dovrebbero considerare preferenzialmente di iniziare ARB piuttosto che ACE-inibitori all'inizio del trattamento per l'ipertensione.

## Per approfondire

Progetto di coorte comparativo retrospettivo su nuovi utenti per stimare i rapporti di rischio utilizzando tecniche per ridurre al minimo i bias, in particolare aggiustamento del PS su larga scala, calibrazione empirica e piena trasparenza. Sono stati inclusi tutti i pazienti con ipertensione che hanno iniziato la monoterapia con un ACE-i o ARB tra il 1996 e il 2018 attraverso 8 database da Stati Uniti, Germania e Corea del Sud. Gli outcome primari erano IMA, HF, ictus ed eventi cardiovascolari compositi. Sono stati anche studiati 51 outcome secondari e di sicurezza, tra cui angioedema, tosse, sincope e anomalie elettrolitiche.

In 8 database, gli AA hanno identificato 2.297.881 pazienti che iniziavano il trattamento con ACE-i e 673.938 pazienti con ARB. Non sono state trovate differenze statisticamente significative nell'outcome primario.

Per ACE-I rispetto ARB

AMI	HR	1,11	<i>95%CI da 0,95 a 1,32</i>
HF	HR	1,03	<i>95%CI da ,87 a 1,24</i>
ictus	HR	1,07	<i>95%CI da 0,91 a 1,27</i>

CVE compositi

HR	1,06	<i>95%CI da 0,90 a 1,25</i>
----	------	-----------------------------

Tra gli esiti secondari e di sicurezza, i pazienti trattati con ARB avevano un rischio significativamente inferiore di angioedema, tosse, pancreatite e sanguinamento gastrointestinale (tabella).

In conclusione,

in questo studio di rete osservazionale su larga scala, gli ARB non differiscono in modo statisticamente significativo in efficacia a livello di classe rispetto agli ACE inibitori come trattamento di prima linea per l'ipertensione ma presentano un maggiore profilo di sicurezza. Questi risultati supportano la prescrizione preferenziale di

ARB rispetto agli ACE-i quando si inizia il trattamento per l'ipertensione

### Outcome secondari di sicurezza ACE-i vs ARB (dalla tabella 3 modificata)

	HR 95%CI	Pvalue	HR calibrato 95%CI	Pvalue calibrato
Pancreatite acuta	1,32 (1,09-1,60)	<0,01	1,32 (1,04-1,70)	0,02
Insufficienza renale acuta	1,13 (1,08-1,18)	<0,01	1,14 (0,98-1,35)	0,10
Reazione anafilattoide	1,31 (1,00-1,72)	0,05	1,31 (0,98-1,79)	0,07
Anemia	0,96 (0,92-0,99)	0,02	0,97 (0,84-1,14)	0,76
Angioedema	3,53 (2,99-4,16)	<0,01	3,31 (2,55-4,51)	<0,01
Ansia	0,98 (0,95-1,00)	0,03	0,99 (0,86-1,16)	0,91
Bradycardia	0,96 (0,86-1,08)	0,52	0,98 (0,82-1,18)	0,84
Aritmia cardiaca	0,96 (0,91-1,02)	0,22	0,98 (0,84-1,15)	0,82
Dolore toracico o angina	0,99 (0,97-1,01)	0,23	1,00 (0,87-1,17)	0,92
Malattia renale cronica	1,00 (0,93-1,08)	0,98	1,01 (0,87-1,20)	0,84
Tosse	1,32 (1,23-1,42)	<0,01	1,32 (1,11-1,59)	<0,01
Diminuzione della libido	0,96 (0,90-1,03)	0,29	0,98 (0,84-1,16)	0,83
Demenza	1,12 (1,06-1,18)	<0,01	1,13 (0,97-1,34)	0,14
Depressione	1,02 (0,99-1,05)	0,20	1,03 (0,90-1,21)	0,65
Diarrea	1,06 (1,02-1,09)	<0,01	1,07 (0,92-1,25)	0,40
Malattia renale allo stadio terminale	0,87 (0,62-1,20)	0,39	0,88 (0,63-1,25)	0,50
Cadute	1,03 (0,96-1,10)	0,46	1,04 (0,89-1,23)	0,64
Sanguinamento GI	1,18 (1,11-1,25)	<0,01	1,18 (1,01-1,41)	0,04
Gotta	1,00 (0,97-1,04)	0,83	1,02 (0,88-1,19)	0,81
Cefalea	0,97 (0,94-1,00)	0,04	0,98 (0,86-1,15)	0,87
Ospedalizzazione con sindrome preinfartuale	1,02 (0,90-1,15)	0,77	1,03 (0,86-1,25)	0,74
Ipokaliemia	0,95 (0,89-1,03)	0,21	0,97 (0,83-1,15)	0,74
Ipomagnesemia	0,96 (0,89-1,04)	0,36	0,98 (0,84-1,16)	0,83
Iponatriemia	1,12 (1,06-1,19)	<0,01	1,13 (0,97-1,34)	0,13
Ipotensione	1,13 (1,09-1,17)	<0,01	1,14 (0,98-1,35)	0,10
Impotenza	1,06 (1,01-1,12)	0,02	1,07 (0,92-1,27)	0,37
Tumore maligno	0,97 (0,89-1,05)	0,39	0,98 (0,84-1,16)	0,85
Disfunzione renale misurata	0,87 (0,66-1,14)	0,31	0,88 (0,66-1,20)	0,44
Nausea	1,10 (1,06-1,13)	<0,01	1,11 (0,95-1,30)	0,20

Neutropenia o agranulocitosi	0,96 (0,89–1,02)	0,18	0,97 (0,84–1,15)	0,76
Eruzione cutanea	0,96 (0,93–1,00)	0,04	0,98 (0,85–1,15)	0,82
Rabdomiolisi	1,10 (0,91–1,34)	0,32	1,11 (0,88–1,43)	0,37
Sincope	1,02 (0,96–1,07)	0,56	1,03 (0,89–1,21)	0,71
Trombocitopenia	1,01 (0,96–1,06)	0,69	1,02 (0,88–1,20)	0,76
Diabete di tipo 2	1,04 (0,99–1,08)	0,12	1,05 (0,90–1,24)	0,54
Vasculite	1,01 (0,85–1,20)	0,88	1,03 (0,83–1,29)	0,80
Tromboembolismo venoso	0,97 (0,90–1,04)	0,35	0,98 (0,84–1,16)	0,84
Vertigini	0,95 (0,92–0,99)	0,01	0,97 (0,84–1,13)	0,73
Vomito	1,15 (1,11–1,19)	<0,01	1,15 (0,99–1,36)	0,07

Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. A Multinational Cohort Study

Chen e coll.

Hypertension. 2021;78:591–603. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.



### ❖ 3. La diversità microbica e l'abbondanza di Parabacteroides media l'associazione tra l'alto introito di alimenti ricchi di flavonoidi e pressione più bassa.

I flavonoidi alimentari, un ampio gruppo di polifenoli di origine vegetale, si trovano comunemente nella frutta, nelle verdure, tè, cioccolato e vino rosso. I flavonoidi sono classificati in 6 sottoclassi principali in base alla loro struttura chimica

- |                                                                                                                                                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. flavonoli</li><li>2. flavoni</li><li>3. flavanoni</li><li>4. flavano-3-oli</li><li>5. antociani</li><li>6. polimeri flavonoidi [procianidine e altri polimeri])</li></ol> | FLAVONOIDI |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

Le sottoclassi differiscono per biodisponibilità e attività biologica.

Dopo l'ingestione, la maggior parte dei flavonoidi interagisce con il microbioma intestinale, risultando nella modulazione sia del microbioma intestinale che delle strutture flavonoidi, che vengono catabolizzate in metaboliti con una maggiore bioattività. Sia nel modello animale che negli studi di intervento umano a breve termine, l'assunzione di bacche ricche di antociani\* aumenta, ad esempio, in modo significativo l'abbondanza di *Bifidobacterium*. Successivamente, alti livelli di *Bifidobacterium* sono stati associati a aumento delle concentrazioni urinarie di metaboliti degli antociani, acido sirringico, acido p-cumarico, 4-idrossibenzoico acido e acido omovanillico. Questi metaboliti hanno dimostrato di essere più cardioprotettivi rispetto ai composti progenitori, migliorando i profili lipidici e sovregolando l'eme ossigenasi-1, una proteina antiossidante associata alla diminuzione della pressione arteriosa (BP)

*\*Le fonti naturali più ricche di ANTOCIANI sono i [frutti di bosco](#), le [melanzane](#), l'[uva](#) scura e la [bietola rossa](#). Gli antociani abbondano anche nei fiori della [malva](#) e del [carcadè](#), così come nelle [arance](#), nelle [ciliege](#), nelle [mele](#), nelle [fragole](#) e nelle [pere](#). In linea generale tanto più il loro colorito (rossastro o bluaceo) è intenso e tanto maggiore è il prezioso carico di antociani.*

Ci sono prove crescenti che la composizione del microbioma intestinale può in parte spiegare l'associazione tra flavonoidi alimentari e salute cardiometabolica. In una precedente analisi nel presente campione, gli AA hanno dimostrato che fino al 18,5% dell'associazione tra assunzione abituale di cibi ricchi di antociani e il grasso viscerale addominale potrebbe essere spiegato dalla diversità microbica e abbondanza di taxa specifici nell'ordine Clostridiales.

In uno studio controllato randomizzato, il consumo di una bevanda ad alto contenuto di cacao flavan-3-ol per 4 settimane ha provocato significativamente una maggiore abbondanza di *Lactobacillus* in volontari sani; questo cambiamento nell'abbondanza batterica era direttamente correlato con la diminuzione della proteina c-reattiva plasmatica nel corso dell'intervento. Inoltre, la diversità e la qualità delle diete a base vegetale si sono dimostrate particolarmente prevedibili dal microbioma.

Sebbene non ancora completamente esplorata, la variabilità interindividuale nel microbioma intestinale potrebbe anche spiegare parte delle le associazioni tra assunzione abituale di flavonoidi e pressione sistolica e diastolica, importanti fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, gli AA hanno cercato di esplorare, per la prima volta, il potenziale effetto di mediazione del microbioma intestinale sulle associazioni tra assunzione di flavonoidi nella dieta, cibi ricchi di flavonoidi- e BP in un campione della comunità.

Nello specifico, si sono esaminate

- le associazioni tra assunzioni di diverse sottoclassi di flavonoidi (flavanoni, antociani, flavan-3-oli, flavonoli, flavoni, polimerici flavonoidi [e pro-antocianidine separatamente]) e loro principali fonti alimentari abituali con BP sistolica e diastolica (SBP e DBP);
- diversità del microbioma intestinale e abbondanza di taxa.

In secondo luogo, è stata studiata quanta varianza del microbioma intestinale spieghi le associazioni proposte tra assunzione di sottoclassi/alimenti di flavonoidi e BP.

A priori sono state ipotizzate associazioni significative con la sottoclasse degli antociani associate a un maggiore apporto basale di antociani con un rischio di ipertensione ridotto dell'8% oltre i 14 anni di follow-up, una SBP centrale e periferica ridotta di 3-4 mmHg e superiore diversità microbica e abbondanza di taxa nell'ordine dei Clostridiales.

### Il messaggio

Una maggiore assunzione di cibi ricchi di flavonoidi, come bacche, vino rosso e mele/pere sono associate con più basse pressioni sistoliche e differenziali pressione, maggiore diversità microbica, minore abbondanza di Parabacteroides e generi non assegnati appartenenti alla famiglia delle Ruminococcaceae.

Lo studio evidenzia il ruolo chiave del microbioma intestinale nelle associazioni tra alimenti ricchi di flavonoidi e BP (fino al 15,2% dell'associazione tra cibi ricchi di flavonoidi, tra cui frutti di bosco, vino rosso e mele/pere, e SBP potrebbe essere spiegato dal microbioma intestinale. In particolare, maggiore assunzione di frutti di bosco (equivalente a 1,6 porzioni al giorno, contenente una stima di 112 mg di antociani) è stata associata a SBP inferiore di 4,1 mm Hg, e l'11,6% di questa associazione potrebbe essere spiegato da una maggiore diversità alfa e beta e minore abbondanza relativa di Parabacteroides. Per il vino rosso, l'assunzione di 2,8 bicchieri (250 ml) a settimana era associata a SBP inferiore di 3,7 mm Hg di cui 15,2% potrebbe essere spiegato da una combinazione di diversità alfa e maggiore abbondanza relativa di Ruminococcacee non classificate.

### Per approfondire

È stato valutato, per la prima volta, fino a che punto la composizione del microbioma intestinale possa spiegare l'associazione di un'assunzione abituale di alimenti ricchi di flavonoidi e di flavonoidi con la SBP e DBP in un campione basato sulla comunità (N=904) della Germania settentrionale.

La composizione del microbioma intestinale è stata sequenziata da 16S geni dell'RNA ribosomiale.

Assunzioni totali più elevate di flavonoidi e in particolare la sottoclasse dei polimeri sono state associate a una minore pressione sistolica

### SBP; coefficiente $\beta$ T3-T1:

-2,9% assunzioni più elevate di flavonoidi	95%CI da -5,1 a -0,7	P=0,01
-3,7% assunzioni più elevate di polimero	95%CI da -5,4 a -1,0	P=0,01

In un'analisi basata sul cibo, erano associati a BP e pressione differenziale (PP) inferiori

❖ una maggiore assunzione di frutti di bosco negli alimenti

○ SBP	coefficiente $\beta$ Q4-Q1: -2,9%	95%CI da -5,2 a -0,6	P=0,01
○ PP	“ “ -5,5%	95%CI da -9,6 a -1,2	P=0,0

❖ il vino rosso (250 ml la settimana)

○ SBP, coefficiente $\beta$ Q4-Q1: -2,6%	95%CI da -4,8 a -0,3	P=0,03
○ PP, “ “ -6,1%	95%CI da -10,1 a -2,0	P<0,01

Non c'erano associazioni con pressione diastolica.

Nelle analisi basate sugli alimenti, maggiori assunzioni di bacche ricche di antociani e vino rosso sono state associate a maggiore diversità alfa

NB: L'uso del metodo Bonferroni tradizionale per correggere i confronti multipli è troppo prudente, poiché la prevenzione del verificarsi di falsi positivi porterà a molti risultati mancati. Per essere in grado di identificare il maggior numero possibile di confronti significativi pur mantenendo un basso tasso di falsi positivi, vengono utilizzati il False Discovery Rate (FDR) e il suo analogo il valore Q

coefficiente $\beta$ Q4-Q1: 0,03 bacche	95%CI da 0,0 a 0,1	P=0,04
0,1 vino rosso	95%CI da 0,03 a 0,1	P<0,01
Assunzioni maggiori di bacche e mele/pere erano associate a una minore abbondanza di Parabacteroides		
○ coefficiente $\beta$ Q4-Q1: -0,2	95%CI da -0,4 a -0,1	P<0,01
○ Q=0,07 e -03	95%CI da -0,4 a -0,1	P<0,01
○ Q=0,04		

Modellazioni di equazioni strutturali di questi nuovi dati suggeriscono che i fattori microbici hanno spiegato il 15,2% dell'associazione tra alimenti ricchi di flavonoidi e inferiori clinicamente rilevanti SBP. Ulteriori ricerche dovrebbero concentrarsi sulla variabilità interindividuale nel microbioma intestinale nel mediare gli effetti cardiovascolari di cibi ricchi di flavonoidi.

Cibo, porzione/g

	Q1	Q2	Q3	Q4	Valore P
<b>Pressione arteriosa sistolica, mm Hg</b>					
Mele/pere	[Rif]	-0,3 (da -2,8 a 2,3)	-2,4 (da -4,7 a -0,1)	-1,9 (da -4,4 a 0,6)	0,05
Bacche	[Rif]	-3,3 (da -5,5 a -1,1)	-3,5 (da -5,7 a -1,3)	-2,9 (da -5,2 a -0,6)	0,01
Uva	[Rif]	-1,3 (da -3,5 a 1,0)	-2,2 (da -4,3 a -0,1)	-1,6 (da -3,8 a 0,7)	0,10
Vino rosso	[Rif]	-1,9 (da -4,0 a 0,3)	-2,4 (da -4,8 a 0,1)	-2,6 (da -4,8 a -0,3)	0,03
Tè	[Rif]	0,0 (da -2,4 a 2,5)	-1,3 (da -3,6 a 1,0)	0,2 (da -2,0 a 2,5)	0,93
Peperoni	[Rif]	-1,5 (da -4,2 a 1,3)	-2,4 (da -5,1 a 0,4)	-2,2 (da -4,8 a 0,6)	0,13

**Pressione diastolica, mm Hg**

Mele/pere	[Rif]	2,0 (da -0,2 a 4,3)	0,1 (da -1,8 a 2,1)	0,8 (da -1,4 a 3,0)	0,94
Bacche	[Rif]	-1,6 (da -3,5 a 0,4)	-1,2 (da -3,1 a 0,7)	-0,9 (da -2,9 a 1,1)	0,40
Uva	[Rif]	-0,7 (da -2,6 a 1,2)	-0,5 (da -2,4 a 1,3)	0,2 (da -1,8 a 2,1)	0,92
Vino rosso	[Rif]	-1,8 (da -3,6 a 0,0)	-0,8 (da -2,9 a 1,3)	-0,2 (da -2,1 a 1,7)	0,78
Tè	[Rif]	0,3 (da -1,8 a 2,4)	-0,6 (da -2,5 a 1,4)	-0,2 (da -2,0 a 1,8)	0,70
Peperoni	[Rif]	-0,4 (da -2,8 a 1,9)	-0,2 (da -2,5 a 2,2)	-0,2 (da -2,5 a 2,1)	0,99

**Pressione differenziale mm Hg**

Mele/pere	[Rif]	-3,7 (da -8,2 a 1,1)	-6,2 (da -10,2 a -1,9)	-5,7 (da -10,1 a -1,1)	0,01
Bacche	[Rif]	-5,6 (da -9,6 a -1,4)	-6,5 (da -10,5 a -2,5)	-5,5 (da -9,6 a -1,2)	0,01
Uva	[Rif]	-1,9 (da -6,1 a 2,4)	-4,0 (da -7,8 a 0,0)	-3,6 (da -7,7 a 0,7)	0,05
Vino rosso	[Rif]	-1,8 (da -5,8 a 2,3)	4,4 (da -8,7 a 0,2)	-6,1 (da -10,1 a -2,0)	<0,01
Tè	[Rif]	-0,6 (da -5,0 a 4,1)	-2,5 (da -6,6 a 1,8)	0,5 (da 3,6 a 4,9)	0,97
Peperoni	[Rif]	-2,7 (da -7,7 a 2,5)	-5,7 (da -10,6 a -0,7)	-5,3 (da -10,0 a -0,3)	0,03

**Microbial Diversity and Abundance of Parabacteroides Mediate the Associations Between Higher Intake of Flavonoid-Rich Foods and Lower Blood Pressure**

Jennings e coll.

Hypertension. 2021;78:1016–1026. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17441.)

#### ❖ 4. Associazione genere-specifica dei fattori di rischio in pazienti sottoposti ad ablazione con catetere nella fibrillazione atriale

Premessa

La fibrillazione atriale (FA) è una delle principali cause di ictus ed è significativamente associata a mortalità e morbilità. La prevalenza delle diagnosi di FA aumenta con l'età ed è maggiore negli uomini rispetto alle donne con rapporti legati alle differenze di genere nella sua presentazione: le donne sono più anziane, a rischio di ictus più elevato e più sintomatico, ma nonostante la più frequente sintomatologia, solo un terzo dei pazienti sottoposti alle procedure di ablazione con catetere è costituito da donne.

*Solo un terzo dei pazienti sottoposti alle procedure di ablazione con catetere sono donne*

Nei pazienti con FA e in quelli refrattari ai farmaci, l'ipertensione è la comorbilità più frequente.

##### *Ruolo dell'ipertensione*

L'ipertensione è il quarto fattore di rischio per FA, dopo lo scompenso cardiaco, l'invecchiamento e le malattie valvolari, ma essendo la più diffusa di queste condizioni, contribuisce in modo determinante alla casistica.

##### *Ruolo dell'obesità*

L'obesità è un fattore di rischio significativamente associato a diabete mellito, dislipidemia e ipertensione, che sono predittori di rischio cardiovascolare. La prevalenza dei soggetti con un alto BMI è in aumento in tutto il mondo e sappiamo che l'obesità predispone alla FA. Quindi, tra i principali rischi per la salute, un elevato BMI ha uno dei più alti tassi di incremento che possono contribuire a spiegare perché la FA è in aumento.

##### *Ruolo dell'invecchiamento*

La FA è l'aritmia cardiaca più comune diagnosticata nella pratica clinica ma, nonostante sia fortemente associata con l'età, il rapido aumento della prevalenza potrebbe non essere interamente spiegata dall'invecchiamento della popolazione. Il tasso annuo di FA di nuova insorgenza è aumentato nel tempo secondo recenti dati a livello nazionale, con differenze di tassi standardizzati per sesso e per età anche nei pazienti giovani.

##### *Ruolo del genere*

L'associazione sesso-specifica con la FA non è ben caratterizzata e la dinamica del rischio è incerta. Ecco perché Troisi e coll. hanno condotto un'analisi dei dati basati sulla popolazione con l'obiettivo di

1. valutare le differenze tra uomini e donne nelle associazioni con invecchiamento, obesità e ipertensione come i fattori che contribuiscono maggiormente all'insorgenza della FA e alla sua progressione;
2. valutare l'esistenza di differenze di genere

## Il messaggio

Le peculiarità di genere sono ben note nella FA ma meno indagate nella popolazione con FA destinate all'ablazione con catetere.

Questo studio mette in evidenza le differenze di genere nell'ampiezza dell'associazione di importanti fattori che contribuiscono all'insorgenza e alla progressione delle più comuni aritmie. Rispetto alla popolazione generale, la FA refrattaria ai farmaci è caratterizzata da un'associazione genere-specifica con invecchiamento, ipertensione e obesità. Differenze di genere tra FA parossistica e non parossistica suggeriscono un ritardo nell'insorgenza dei sintomi quando l'aritmia diventa persistente, *soprattutto negli uomini, ma l'età e l'obesità sono maggiormente correlate con lo sviluppo di FA nelle donne, mentre l'ipertensione è maggiormente correlata negli uomini*. Obesità e ipertensione sono entrambi fattori di rischio modificabili che potrebbero essere mirati a ridurre l'onere crescente della FA. Programmi su misura di salute pubblica specifici per genere devono essere progettati per contrastare la crescente epidemia di FA e la sua progressione in forme più resistenti.

## Per approfondire

Pazienti con FA programmati per l'ablazione con catetere e controlli, selezionati da una recente indagine nazionale italiana sulle condizioni di salute della popolazione, sono stati analizzati per quantificare la forza dell'associazione e per valutare l'esistenza di differenze di genere. Per ridurre l'effetto di possibili fattori confondenti, i casi e i controlli sono stati selezionati senza comorbidità preesistenti a parte l'ipertensione.

Risultati.

- All'analisi di regressione logistica multivariata, rispetto ai controlli (17.983 soggetti, 9.409 donne), i casi di FA (534 pazienti, 166 donne) erano significativamente associati

con

- genere maschile
  - età più avanzata
  - obesità
  - ipertensione
- Alle analisi stratificate per genere, l'età e l'obesità hanno mostrato un'associazione significativamente più alta nelle donne rispetto agli uomini.
  - Al contrario, l'ipertensione era relativamente più frequente negli uomini rispetto alle donne.

Conclusione.

Sebbene i meccanismi che collegano i fattori di rischio e la FA siano complessi, questo studio suggerisce l'esistenza di differenze mediate dal genere nella FA refrattaria ai farmaci di pazienti destinati all'ablazione con catetere. Deve essere progettata una sanità pubblica su misura programma per ridurre il crescente onere della FA per prevenire e contrastare la crescente epidemia dell'aritmia cardiaca più comune così come la sua progressione in forme più resistenti.

## Gender-specific association of risk factors in patients who underwent to catheter ablation of atrial fibrillation

Troisi e coll. J Cardiovasc Med 2021, 22:000–000

### ❖ 5. Rischio cardiovascolare nei lunghi periodi dopo disordini ipertensivi in gravidanza

Premessa

**BP Blood Pressure**

**CHTN Chronic hypertension**

**CVD Cardiovascular Disease**

**HDP Hypertensive Disorders Of Pregnancy**

Una morte su 4 per cause cardiovascolari nelle donne è prevenibile; tuttavia le malattie cardiovascolari (CVD) rimangono ancora la principale causa di morte, anche tra le donne. La gravidanza svolge un ruolo fondamentale nella vita di una donna, e per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, le modificazioni fisiologiche che si verificano durante la gravidanza possono smascherare una CVD asintomatica, oppure un'ipertensione cronica o un prediabete. Considerando inoltre che l'assistenza intorno al parto potrebbe essere la prima volta che una donna interagisce con un medico, il periodo peripartum può rappresentare un'importante occasione per identificare donne a rischio di future malattie cardiovascolari e offrire la possibilità di una prevenzione.

I disturbi ipertensivi della gravidanza (HDP) includono ipertensione gestazionale, ipertensione cronica (CHTN), preeclampsia e preeclampsia sovrapposta, e interessano ≈10% di tutte le gravidanze negli Stati Uniti (tabella 1).

L'ipertensione gestazionale e la preeclampsia sono le più comuni, caratterizzate da ipertensione dopo 20 settimane di gestazione. La preeclampsia è la causa principale di prematurità ed è al terzo posto tra le cause di mortalità materna in tutto il mondo.

Da notare che nelle donne con HDP gli eventi cardiovascolari si verificano più precocemente e aumentano il rischio di mortalità cardiaca. Per mitigare questo rischio l'American College of Cardiology e American Heart Association hanno aggiornato le linee guida, includendo la storia di HDP come uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di CVD. Nel 2017 hanno chiesto urgentemente la collaborazione tra gli specialisti per promuovere l'identificazione precoce e la modifica della CVD nelle donne in età riproduttiva.

Questa recensione ha discusso l'epidemiologia, la fisiopatologia, e gli esiti della CVD associata all'HDP, con attenzione all'ipertensione di nuova insorgenza in gravidanza (ipertensione gestazionale e preeclampsia). Sono state evidenziate le disuguaglianze di salute in corso, come per es. il fatto che i tassi più alti di HDP si verificano tra le donne di etnia nere che in genere hanno un accesso limitato all'assistenza sanitaria di qualità. Infine, è stato proposto un modello per sfruttare l'assistenza postpartum come occasione per affrontare i fattori di rischio CVD e l'integrazione di una storia di HDP nella gestione del rischio CVD nel lungo termine (tabella 2)

Tabella 1

#### Criteria diagnostici

**Iipertensione cronica**

Iipertensione diagnosticata prima delle 20 settimane di gestazione e persistenza oltre le 6 settimane dopo il parto

**Preeclampsia**            Ipertensione diagnosticata dopo 20 settimane di gestazione  
in presenza di proteinuria  
Oppure (in assenza di proteinuria) altri segni di disfunzione d'organo  
(come descritto di seguito)

**Preeclampsia  
con danni severi**            Ipertensione grave  
Convulsioni (eclampsia)  
Trombocitopenia (conta piastrinica  $<100$   
 $000 \times 10^9/L$ )  
Transaminasi elevate ( $\geq 2$  volte superiori a  
limite superiore della norma)  
Insufficienza renale (creatinina sierica  $>1,1$   
mg/dL)  
Edema polmonare  
Mal di testa o disturbi visivi

<b>Ipertensione gestazionale</b>	Ipertensione diagnosticata dopo 20 settimane di gestazione in assenza di proteinuria e altri segni di disfunzione d'organo
<b>Ipertensione cronica con sovrapposta preeclampsia</b>	Ipertensione cronica preesistente che successivamente soddisfa i criteri per la preeclampsia

## Sintesi

L'HDP è associato ad un aumentato rischio di CVD precoce. Sebbene il meccanismo non sia chiaro, la gravidanza potrebbe smascherare fattori di rischio subclinici, latenti, sotto forma di complicazioni della gravidanza come l'HDP.

Prove emergenti suggeriscono che l'HDP indipendentemente induce disfunzioni cardiovascolari.

Lo sviluppo dei fattori di rischio associati a CVD si verifica subito dopo il parto e il periodo più vulnerabile per lo sviluppo di eventi CV si verifica nel decennio successivo al parto, prima di quanto affermino le attuali linee guida per lo screening del rischio cardiovascolare. Le strategie di prevenzione CV devono essere avviate il prima possibile dopo il parto e prima dello screening tradizionale indicato nella popolazione generale.

La riduzione del rischio cardiovascolare a seguito di HDP dovrebbe comportare

- una maggiore educazione, responsabilizzazione e consapevolezza tra le pazienti e i loro medici;
- una diagnosi di CVD precoce o stratificazione del rischio;
- una cura postpartum standardizzata e un migliore controllo della pressione arteriosa;
- interventi basati sull'evidenza per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari e la mortalità postpartum

Queste strategie devono essere focalizzate sull'equità di trattamento etnico e socioeconomico per diminuire il carico cardiovascolare postpartum. Inoltre, la ricerca è necessaria per chiarire la fisiopatologia della CVD dopo HDP, identificare obiettivi BP appropriati dopo il parto, creare strumenti di stratificazione del rischio CVD che includono la storia di gravidanza e biomarcatori e identificare interventi preventivi



Tabella 2

## **PREVENZIONE PRIMARIA DELLA CVD DOPO HDP**

### **IMMEDIATAMENTE DOPO IL PARTO**

- Ipertensione: follow-up (linee guida)
- Normotensione: seguire lo step successivo

### **6-12 SETTIMANE DOPO IL PARTO**

- Stadiazione del rischio CVD (BMI, fumo, attività fisica, BP)
- Modificazioni dello stile di vita

### **1 ANNO DOPO IL PARTO**

- Stadiazione rischio CVD esteso (di base + storia familiare, lipidi glicemia)
- Modificazioni dello stile di vita e se necessario supporti

### **OGNI ANNO FINO A 50 ANNI**

- Stadiazione del rischio CVD di base
- Modificazioni dello stile di vita e se necessario supporti

### **DOPO I 50 ANNI**

- Stadiazione del rischio CVD esteso e scoring del rischio
- Modificazioni dello stile di vita e se necessario supporti
- valutare la necessità di terapia
- Visite di follow-up secondo le linee guida

### **Long-Term Cardiovascular Disease Risk in Women After Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Advances in Hypertension**

Khosla e coll.

Hypertension. 2021;78:927–935. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16506 October 2021 927

Numeri della NL correlati

NL	
ACEI nel primo trimestre	15.02.2017
Autogestione PA peripartum e controllo PA da distanza SNAP-HT	15.10.2021

Antipertensivi e possibili danni fetali	15.11.2017
Antipertensivi in gravidanza: sintesi delle linee guida al 2014	15.03.2014
Apparecchi in gravidanza,	15.03.2015
Autoanticorpi agonisti-like nella preeclampsia	15.03.2016
I Betabloccanti sono pericolosi nel primo trimestre di gravidanza	15.08.2013
Biomarkers di facile esecuzione per predire precocemente un'ipertensione gestazionale?	15.12.2013
Biomarcatori combinati per predire le complicazioni della gravidanza e ridefinire la preeclampsia	15.07.2020
Complemento nelle urine e preeclampsia	15.12.2013
Danno cardiovascolare e metabolico dopo 40 anni da una gravidanza complicata da ipertensione	31.03.2013
Rischio cardiovascolare nei lunghi periodi dopo disordini ipertensivi in gravidanza	15.12.2021
Densità capillare cutanee delle donne gravide marker di predizione di preeclampsia → Pen	15.09.2013
Diabete gestazionale e ipertensione nella vita: dieta	15.06.2016
Displasia fibromuscolare e gravidanza	15.04.2018
Donne con storia di severa preeclampsia e sodiosensibilità in età premenopausale	15.10.2013
Esercizio fisico nelle ipertese croniche con sovrapposta preeclampsia	15.12.2013
Farmaci in gravidanza	15.06.2017
Beta bloccanti e rischio di malformazioni	15.12.2018
Fattori in gravidanza predittivi di un'ipertensione futura?	15.04.2106
Fattori infiammatori predittivi di preeclampsia ricorrente	15.04.2014
Iipertensione in gravidanza: un controllo più o meno stretto?	15.03.2015
Iipertensione postpartum, epidemiologia, meccanismi	15.12.2015
Iposia prenatale provoca nei maschi un'alterata risposta all'endotelina durante la vita? Una nuova indicazione del viagra	15.10.2013
Labetalolo e Nifedipina in gravidanza	15.12.2107
Liddle sindrome in gravidanza	15.06.2016
Mascherata in gravidanza	15.01.2017
Metildopa, idralazina, clonidina e labetalolo nell'ipertensione in gravidanza: possibili meccanismi di azione	15.07.2014
Misurazione della pressione in gravidanza e devices.	15.02.2018
Parto prematuro e futura ipertensione materna, infiammazione e intimal-media thickness. Lo studio CARDIA	28.02.13
Relazione tra $\beta$ -hCG e Preeclampsia	28.02.2013
Rischio di danni nell'ipertensione in gravidanza per il futuro	15.09.2013
Sovraccarico VS in gravidanza	15.05.2015
SPAR (gravidanza aa spirali)	15.09.2016
Troponina ad alta sensibilità in gravidanza, come indice di ipertensione	15.04.2019

## ❖ **6. I diuretici tiazidici: quali rischi?**

Premessa

I diuretici tiazidici o simil tiazidici (idroclorotiazide, indapamide, clortalidone e metolazone) sono farmaci comunemente prescritti e sono considerati un caposaldo nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, ma sono classicamente associati a iponatriemia e ipokaliemia. E anche ad ipomagnesiemia. In particolare l'associazione con l'iponatriemia è stata al centro della ricerca negli ultimi anni. Tuttavia, i meccanismi che portano all'iponatriemia dei diuretici tiazidici sembrano essere complessi e finora non ben compresi. Infatti:

1. un'aumentata assunzione di acqua libera si verifica in pazienti con anamnesi di iponatriemia tiazidico-associata rispetto ai controlli che pure assumevano tiazidici ma che non sviluppavano iponatriemia.
2. la capacità del rene di espellere adeguatamente acqua senza elettroliti è compromessa dalla ridotta escrezione distale del filtrato, una inibizione diretta del cotrasportatore sodio cloruro nel tubulo distale provocata dal farmaco, e un ridotto carico di soluti (urea) causando una riduzione nella capacità massima di espellere acqua libera.
3. la perdita di sodio e potassio è evidente attraverso l'effetto natriuretico dei diuretici tiazidici.

Dati i meccanismi d'azione citati, non c'è da stupirsi che l'uso di tiazidici sia associato a disturbi elettrolitici.

Il rapporto ipokaliemia -tiazidici invece è meno studiato. Inoltre, le prove riguardanti le politerapie, che possono influenzare la presenza di disturbi elettrolitici durante la terapia con tiazidici, sono scarse. Siccome l'uso di diuretici tiazidici è comunemente associato a discreta deplezione di volume e iponatriemia, si può presumere l'associazione con la sincope ortostatica e con le cadute. Quindi, Ravioli e coll. hanno mirato a indagare:

1. la prevalenza e i fattori di rischio di iponatriemia e ipokaliemia in pazienti che assumono tiazidici;
2. rischi specifici della sostanza per i disturbi elettrolitici;
3. se l'uso di tiazidici è associato ad un aumento del rischio di sincope e di cadute.

### [Il messaggio](#)

In quest'analisi di un ampio studio di pazienti ricoverati in un dipartimento di emergenza interdisciplinare in Svizzera, i diuretici tiazidici sono risultati essere comunemente prescritti con una prevalenza complessiva di circa l'8%. I pazienti che assumevano tiazidici erano significativamente e in modo rilevante più anziani dei pazienti che non li assumevano e assumevano più farmaci antipertensivi, per lo più inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone. La prevalenza di iponatriemia era elevata nei pazienti che assumevano tiazidici, con più di 1 su 5 pazienti che la presentavano. Con una prevalenza del 19%, l'ipokaliemia era frequente quasi quanto l'iponatriemia.

Inoltre, è stato dimostrato che la probabilità di iponatriemia e ipokaliemia erano dose

dependenti, ma si è vista notevole differenza nella probabilità di incorrere in iponatriemia e ipokaliemia tra i vari tipi di tiazidici, con la minima probabilità per l'idroclorotiazide e la massima per il clortalidone.

Sincope e cadute al momento del ricovero in PS erano significativamente più comuni nei pazienti che assumevano i tiazidici e nell'analisi di regressione multivariata erano anche predittori indipendenti anche dopo correzione per la presenza di iponatriemia e ipokaliemia.

L'aumento dell'età era un fattore di rischio indipendente per la presenza di sincope e cadute, e si è vista una tendenza protettiva nel sesso maschile.

#### Per approfondire

In quest' analisi trasversale sono stati inclusi tutti i pazienti ricoverati in un pronto soccorso interdisciplinare in Svizzera tra il 1° gennaio 2017 e il 31 dicembre 2018, in possesso delle misurazioni di sodio e potassio. I dati relativi agli elettroliti sierici e alla creatinina sono stati analizzati per classificare per disnatriemia, diskalemia e il danno renale acuto.

Le revisioni dei grafici sono state screenate per sincope o cadute.

Un totale di 1604 pazienti (7,9%) ha assunto tiazidici.

<ul style="list-style-type: none"> <li>Il danno renale acuto era significativamente più comune negli utilizzatori di tiazidici</li> </ul>	<p>22,1 vs 7%, P &lt; 0,0001</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Iponatriemia *e ipokaliemia **erano più frequenti con i tiazidici.</li> </ul>	<p>*IPONATRIEMIA 22,1 vs 9,8%, P &lt; 0,0001 ** IPOKALIEMIA 19 vs 11%, P &lt; 0,0001</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>L'uso di tiazidici insieme all' età avanzata e al genere femminile era un predittore indipendente di iponatriemia e ipokaliemia.</li> </ul>	<p>ETA' OR 1,03 95%CI da 0,20 a 1,035 P &lt; 0,0001 GENERE MASCHILE OR 0,76 95%CI da 0,67 a 0,84 P &lt; 0,0001</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Un effetto dose-dipendente è stato trovato per disturbi elettrolitici, e si è vista una varianza nel rischio tra le sostanze indagate con il clortalidone che presentava il rischio più elevato e l'idroclorotiazide il rischio più basso.</li> </ul>	<p>IPONATRIEMIA OR 7.63 95% CI da 3.46 a 16.84 IPOKALIEMIA OR 22.7 95%CI da 9.26 a 55.79</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>I pazienti che assumevano diuretici tiazidici avevano significativamente più episodi di sincope e cadute</li> </ul>	<p>OR 1.03, 95% da 1.03 a 1.03 P &lt; 0.0001</p>

#### CONCLUSIONI:

L'uso di tiazidici è un chiaro fattore di rischio per l'iponatriemia e l'ipokaliemia. L'effetto sembra essere dose-dipendente e molto variabile a seconda della sostanza. La sincope e le cadute sembrano essere causalmente correlate all'uso di tiazidici. Soprattutto nei pazienti anziani, di sesso femminile e inclini alle cadute, l'uso di diuretici tiazidici dovrebbe essere valutato a fondo.

#### Risk of Electrolyte Disorders, Syncope, and Falls in Patients Taking Thiazide Diuretics: Results of a Cross-Sectional Study

Ravioli e coll. The American Journal of Medicine (2021) 134:1148–1154

Articoli correlati NL

Clortalidone e idroclorotiazide sono intercambiabili?	15.05.2021
Diuretici e betabloccanti nello scompenso cardiaco a FE preservata	15.03.2019
Diuretici e cancro	15.12.2019
Diuretici e ipertensione	15.04.2019

HCTZ e diuretici alternativi vs RAS inibitori nella regressione IVS	15.07.2018
HCTZ e cancro della cute	15.06.2018
HCTZ e Indapamide	15.05.2015
I tiazidici non sono tutti uguali	15.05.2015
Terapia diuretica ed effetti positiva sulla demenza.	15.06.2016

## ❖ **7. Il test dell'albuminuria nell'ipertensione e nel diabete: un test largamente sottoutilizzato.**

Una metanalisi individuale in un consorzio globale

Premessa

L'albuminuria, più comunemente misurata come rapporto albumina/ creatinina urinaria sulle urine del primo mattino (ACR), è un componente chiave per la definizione, stadiazione e prognosi della malattia renale cronica (CKD), su eventi cardiovascolari e morte. La presenza di livelli patologici di albuminuria guida la terapia: le linee guida American Heart Association, Kidney Disease Improving Global Outcomes e l'American Diabetes Association raccomandano il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con un inibitore dell'ACE o un ARB per tutti i pazienti con diabete e  $ACR \geq 30$  mg/g e tutti i pazienti con ipertensione e  $ACR \geq 300$  mg/g. Livelli elevati di albuminuria sono anche un'indicazione per gli SGLT2 inibitori in pazienti con e senza diabete. Pertanto, una diagnosi precoce di CKD con  $ACR \geq 30$  mg/g (CKD stadio A2+) è importante per istituire terapie preventive efficaci.

Nonostante i significativi progressi nelle terapie per i pazienti con l'albuminuria, le linee guida non concordano sull'utilità della sua misurazione.

- Le principali linee guida sul diabete raccomandano un test annuale ACR con maggiore frequenza nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 30 a 60 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ , ma le Linee guida per l'ipertensione sono incoerenti.
  - Le linee guida ESC/ESH 2018 raccomandano lo screening ACR per tutti i pazienti con ipertensione con test ACR annuali nei pazienti con CKD.
  - le linee guida ACC/AHA 2017 e le linee guida ISH 2020 raccomandano test di routine con strisce reattive per le urine, notando che i test seriali per ACR possono aggiungere valore come parte delle cure ottimali.
  - Al contrario, le linee guida dell'American College of Physicians sconsigliano i test di routine o il monitoraggio dell'albuminuria negli adulti con diabete che stanno attualmente assumendo un ACE inibitore o ARB. Viste le nuove cure cardiovascolari e i benefici renali per i pazienti con albuminuria, bassi tassi di albuminuria dello screening possono impedire un trattamento ottimale.

*Le linee guida sul diabete concordano sull'opportunità di uno screening periodico dell'ACR, ma quelle per l'ipertensione sono discordanti*

**ACR**  
albumin-to-creatinine ratio

**ARB**  
angiotensin II-receptor blocker

**CKD**  
chronic kidney disease

**HbA1c**  
hemoglobin A1c

**RAAS**  
renin-angiotensin-aldosterone system

**SBP**  
systolic blood pressure

**SGLT2**  
sodium-glucose cotransporter 2

### Il messaggio

In questo studio, che abbraccia più coorti internazionali e include più di 3 milioni di

partecipanti con diabete o ipertensione, si dimostra che i test ACR nel diabete (35,1%) e nell'ipertensione (4,1%) vengono complessivamente eseguiti troppo poco frequentemente. Invece proprio questi risultati suggeriscono che lo screening regolare dell'albuminuria dovrebbe essere enfatizzato per consentire la diagnosi precoce della malattia renale cronica e l'inizio del trattamento con conseguenti benefici cardiovascolari e renali. Visto che abbiamo a disposizione un numero crescente di terapie efficaci per prevenire le complicanze legate alla malattia renale cronica, come gli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio 2 (glifozine), uno screening più frequente costituisce una sostanziale opportunità per migliorare la diagnosi precoce della malattia renale cronica e le sue conseguenze.

### Per approfondire

Separatamente tra 1.344.594 adulti con diabete e 2.334.461 adulti non diabetici con ipertensione dal CKD Prognosis Consortium, è stato valutato il test ACR, stimata la prevalenza e l'incidenza di ACR  $\geq 30$  mg/g e sviluppato i modelli di rischio per ACR  $\geq 30$  mg/g.

Il tasso di screening ACR (intervallo di coorte) è stato del

- 35,1% (12,3%-74,5%) nel diabete
- 4,1% (1,3%-20,7%) nell'ipertensione.

*Lo screening non era in gran parte correlato al rischio previsto di prevalenza di albuminuria.*

La prevalenza media di ACR  $\geq 30$  mg/g nelle coorti era del

- 32,1% nel diabete
- 21,8% nell'ipertensione.

La SBP più alta era associata a una maggiore prevalenza di albuminuria

Odds ratio per 20 mm Hg

- |                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| • 1,50 nel diabete       | 95%CI da 1,42 a 1,60 |
| • 1,36 nell'ipertensione | 95%CI da 1,28 a 1,45 |

Rapporto tra ACR non rilevata a causa della mancanza di screening e rilevamento di ACR  $\geq 30$  mg/g

- 1,8 nel diabete
- 19,5 nell'ipertensione

Tra i pazienti con ACR  $< 30$  mg/g, l'incidenza media a 5 anni di ACR  $\geq 30$  mg/g tra le coorti era del

- 23,9% nel diabete
- 21,7% nell'ipertensione.

L'incidenza dell'albuminuria è stata associata con l'inizio dei RAAS-inibitori

- |                     |      |                      |
|---------------------|------|----------------------|
| • nel diabete       | 3,09 | 95%CI da 2,71 a 3,53 |
| • nell'ipertensione | 2,87 | 95%CI da 2,29 a 3,59 |

In conclusione, nonostante il rischio di albuminuria simile a quello dei diabetici, lo screening ACR nei pazienti con ipertensione è risultato essere molto basso.

Tra i partecipanti testati, era comune un'ACR  $\geq 30$  mg/g (che definisce lo stadio A2+ di CKD), con una prevalenza media del 32,1% nel diabete e 21,9% nell'ipertensione. Il test ACR non era correlato al rischio previsto di un'ACR  $\geq 30$  mg/g, suggerendo che l'attuale test per l'albuminuria non è mirato ai soggetti a più alto rischio. In particolare nei pazienti con ipertensione, è probabile che il peso di un'ACR  $\geq 30$  mg/g sia molto maggiore di quanto attualmente riconosciuto: secondo le stime degli AA, i casi non di rilevati sono quasi 20 volte più frequenti rispetto ai casi rilevati. L'ampia sottodiagnosi di CKD nei pazienti con ipertensione ha implicazioni profonde per la salute poiché è disponibile un numero crescente di terapie efficaci nel prevenire le complicanze legate alla CKD.

**Albuminuria Testing in Hypertension and Diabetes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis in a Global Consortium**

Shin e coll.

Hypertension. 2021;78:1042–1052. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17323.)

## 8. GSTM1 gene, dieta e malattia renale: Implicazioni per una Medicina di Precisione

*NOTA PERSONALE qualcuno ricorda la prima guerra del golfo? Il New York Times intitolò un editoriale "e se il Kuwait producesse broccoli invece di petrolio?" Questo per intendere che in tal caso l'America non si sarebbe mossa. Ora, a giudicare dall'utilità dei broccoli...sarebbe da pensarci su..*

**ASK1** apoptosis signaling-regulating kinase-1

**CKD** chronic kidney disease

**GSTM1** glutathione-S-transferase  $\mu$ -1

**GSTs** glutathione-S-transferases

**Nrf2** nuclear factor erythroid 2-related factor 2

**Prx** peroxiredoxin

**RA** reactive aldehyde

**ROS** reactive oxygen species

**VSMC** vascular smooth muscle cell

Negli Stati Uniti la prevalenza della malattia renale cronica (CKD) negli adulti è  $\approx 14\%$ . Il cardine della terapia per la CKD sono gli ACE inibitori o gli ARB, ma molti pazienti progrediscono ancora verso la malattia renale allo stadio terminale. L'aumento dello stress ossidativo è un importante fattore molecolare alla base della progressione della CKD. Nell'uomo, una variante di delezione comune del gene della glutatione-S-transferasi  $\mu$ -1 (GSTM1)<sup>1</sup>, l'allele-null GSTM1 [GSTM1(0)], determina una diminuzione dell'attività enzimatica della GSTM1 ed è associata a livelli più elevati di stress ossidativo. La GSTM1 appartiene alla superfamiglia delle GST che sono enzimi antiossidanti di fase II e sono regolate dall' Nrf2 (fattore nucleare eritroide 2-fattore correlato 2).

Le verdure crucifere<sup>2</sup> in genere, e i broccoli in particolare, sono ricchi di glucorafanina, un precursore del sulforafano che ha dimostrato di avere effetti protettivi contro l'ossidazione attraverso l'attivazione di Nrf2. Questa recensione ha messo in evidenza recenti studi sull'uomo e sugli animali che implicano:

- il ruolo del deficit di GSTM1 nell'ipertensione e nelle malattie renali;
- gli effetti delle verdure crucifere sulle lesioni renali e sulla progressione della malattia, dimostrando il significato dell'interazione tra geni e ambiente e un potenziale per una medicina di precisione nel trattamento delle malattie renali.

*GSTM1 e verdure crucifere sono benefici per la BP e le malattie renali*

<sup>1</sup> La GSTM1 (glutathione-S-transferasi  $\mu$ -1) appartiene a la superfamiglia delle GST (glutathione-S-transferasi) che catalizzano diverse reazioni distinte dipendenti dal glutathione.

Il ruolo principale delle GST è il metabolismo degli xenobiotici e di un'ampia gamma di ROS e composti elettrofili, come le aldeidi reattive (RA).

L'importanza delle GST è evidenziata dalle osservazioni che esse possono costituire fino al 10% di proteina citosolica in alcuni organi di mammiferi. Ci sono 13 classi distinte di GST solubili che sono state identificate finora in base alla specificità del substrato, affinità chimica, struttura e comportamento cinetico dell'enzima. La Gstm1 appartiene alla classe Mu ( $\mu$ ) ed è uno dei 7 geni Gst di classe  $\mu$  nei topi (tutti e 7 sono raggruppati sul cromosoma murino 3) e uno di 5 nell'uomo.

L'Enzima GSTM1 è un' importante difesa cellulare contro le RAs, il meccanismo di disintossicazione più importante sulle RA si pensa che coinvolga la loro coniugazione con il glutathione delle GST.

<sup>2</sup> Verdure crucifere

cavolfiore, cavolo cappuccio, cavolo verza, cavolo nero, cavolo rosso, cavolo riccio, cavolini di Bruxelles, broccoli, cime di rapa, ma anche la senape, il ravanello, la rucola e il rafano.



## **La GSTM1 costituisce un'importante difesa cellulare contro le aldeidi reattive (Ras)**

Il meccanismo di disintossicazione più importante per le RA si pensa che coinvolga la loro coniugazione con il glutatione della GST.

## **Il dominio non catalitico di GSTM1 gioca un ruolo funzionale alla via di segnalazione dell'apoptosi ASK1**

Oltre alla sua ben nota attività **catalitica** della coniugazione intracellulare e sul metabolismo del glutatione, la GSTM1 agisce attraverso il suo dominio **non catalitico** per inibire l'attivazione della via di segnalazione dell'apoptosi ASK1-p38.

In condizioni normali, la GSTM1, tramite il suo sito **non catalitico**, si lega all'ASK1 (chinasi-1 che regola il segnale di apoptosi), inibendone così l'attivazione. In condizioni di stress, la GSTM1 viene rilasciata da ASK1, portando all'attivazione di ASK1 e chinasi a valle.

Sebbene il dominio **non catalitico** di GSTM1 svolga un ruolo nella cascata di segnalazione ASK1, l'esatto effetto di questo dominio sulla funzione cellulare in stato di salute e di malattia non è ben o

## **RUOLO DEL GSTM1 GENE COME MODIFICATORE DELLA SUSCETTIBILITÀ ALLE MALATTIE**

Approssimativamente il 30-50% della popolazione è carrier omozigote per l'allele GSTM1 [GSTM1 (0) o GSTM1 *null*] e quindi completamente priva di GSTM1. Questo è importante, perché esiste un crescente corpo di evidenze che suggeriscono che la GSTM1 abbia un ruolo importante nel determinare la suscettibilità alle malattie e i soggetti con le varianti omozigoti di GSTM1 *null* sono maggiormente suscettibili di ammalarsi di cancro e di malattie cardiovascolari.

### **Ruolo di GSTM1 nell'ipertensione**

Negli studi genetici sulla BP nelle specie di ratto, il gene *Gstm1* è un gene c posizionale e funzionale leader in un locus dei caratteri quantitativi identificati per l'ipertensione.

L'espressione dell'mRNA di *Gstm1* è ridotta nel ratto spontaneamente iperteso stroke prone rispetto ai ratti normotesi e Wistar Kyoto.

### **Ruolo di GSTM1 nella malattia renale.**

In vari studi sull'animale si è visto che il modello GSTM1-null è più suscettibile allo sviluppo del rimodellamento vascolare renale caratterizzato da ipertrofia e iperplasia della VSMC

## **PERCORSO SULFORAFANO-NRF2-GSTM1**

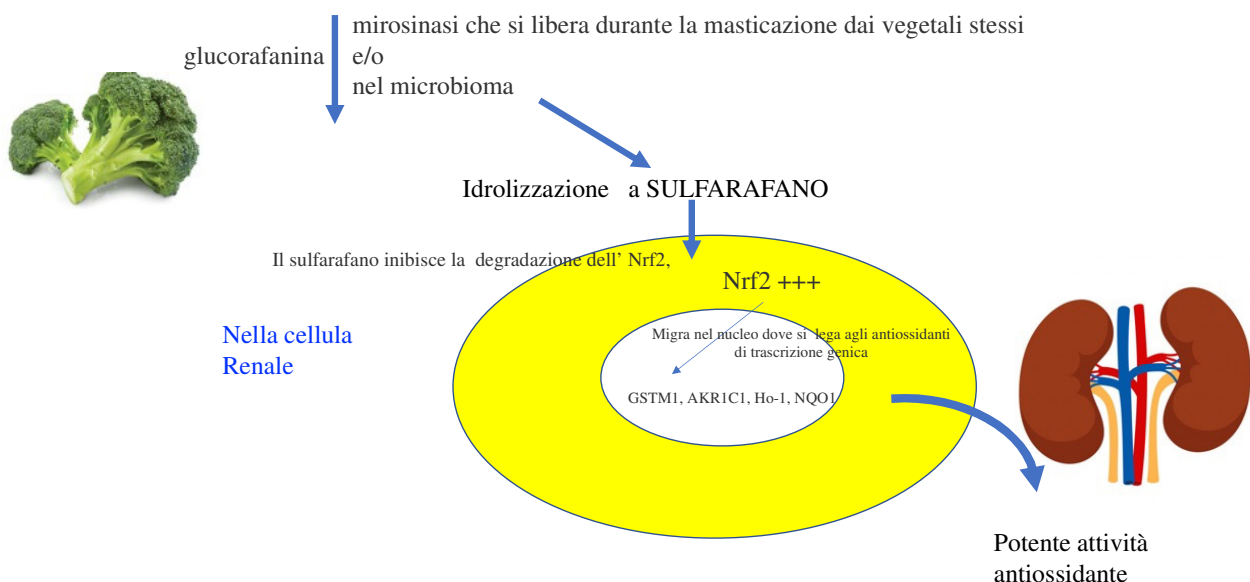
La glucorafanina contenuta nelle crucifere (broccoli soprattutto) viene idrolizzata a **sulforafano** dalla mirosinasi che si libera durante la masticazione dai vegetali stessi o dal microbioma intestinale (figura).

Il sulforafano inibisce la degradazione dell' Nrf2, che quindi migra dal citoplasma cellulare nel nucleo dove si lega ad elementi reattivi antiossidanti di trascrizione genica, come la GSTM1, ma anche altri (come AKR1C1, Ho-1, NQO1), aumentando così la loro trascrizione, e quindi le loro attività. Il risultato è una diminuzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), delle aldeidi reattive (RA) e dei fattori coinvolti nell'infiammazione e nel danno renale.

In uno stato patologico, come la malattia renale ipertensiva, i soggetti

omozigoti per l'allele attivo GSTM1 (GSTM1+) diminuiscono i rischi di progressione della malattia renale attraverso l'attivazione dell'enzima GSTM1. Nel caso di deficit di GSTM1, può esserci una stimolazione ad aumentare la produzione degli altri antiossidanti di natura genica, come anche la disponibilità di **sulforafano**, che cerca di aumentare la produzione anche di GSTM1 (il fenomeno è esasperato nel caso di GSTM1-null). Ma questo può non essere sufficiente: ecco che uno stimolo farmacologico o alimentare (crucifere) può aumentare il **sulforafano** in modo adeguato per migliorare la trascrizione mediata da Nrf2 di altri geni antiossidanti

E in effetti, il **sulforafano, somministrato come un estratto concentrato di broccoli, ha dimostrato di ridurre la produzione epatica di glucosio e migliorare il controllo del glucosio in diabetici di tipo 2 obesi**. Il potenziale terapeutico degli Nrf2 attivatori è stato dimostrato anche in un modello murino della nefropatia diabetica



## ❖ 9. Funzione diastolica e ipertensione ambulatoria (ABPM) nei bambini con malattia renale cronica

### **ABPM**

Ambulatory BP monitoring

### **CKD**

chronic kidney disease

### **CKiD**

Chronic Kidney Disease in Children

### **eGFR**

estimated glomerular filtration rate

### **LV**

left ventricular

#### Premessa

Nei bambini la malattia cardiovascolare si sviluppa precocemente nel corso di malattia renale cronica (CKD). Di solito è subclinica e si manifesta come ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), aumento dello spessore intima-media dell'arteria carotide e maggiore rigidità vascolare.

Anche in bambini con CKD sono stati riportati marcatori anormali della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro. La disfunzione diastolica è una delle prime manifestazioni di disfunzione cardiaca ed è associata allo sviluppo di scompenso cardiaco negli adulti, compresi quelli con CKD.

Quindi, comprendere i fattori che contribuiscono allo sviluppo della disfunzione diastolica LV nei bambini e adolescenti con CKD è importante per ridurre il futuro rischio cardiovascolare, ma i risultati degli studi non sono univoci: alcuni studi hanno suggerito che pressione arteriosa (BP) elevata e funzione renale compromessa sono indipendentemente associati alla disfunzione del ventricolo sinistro, mentre altri non hanno mostrato tali relazioni.

Ora, per comprendere meglio le relazioni tra diastole funzione, ipertensione e gravità della CKD, gli AA hanno analizzato marcatori ecocardiografici della funzione ventricolare sinistra su bambini e adolescenti arruolati nel CKiD (Chronic Kidney Disease in Children), un ampio studio prospettico in bambini con insufficienza renale cronica da lieve a moderata. L'obiettivo di questo studio era determinare l'effetto del controllo della BP e della disfunzione renale sulla funzione diastolica LV.

### [Il messaggio](#)

Lo studio ha esaminato l'effetto della pressione arteriosa e della disfunzione renale sulla funzione diastolica del ventricolo sinistro e ha riscontrato che l'ipertensione ABPM è un predittore indipendente di marcatori anormali della funzione diastolica. Quindi l'ABPM potrebbe identificare meglio i bambini con malattia renale cronica a rischio di anomalie cardiache subcliniche rispetto alla sola BP casuale-office. Questi dati raccomandano una valutazione regolare della struttura e della funzione cardiaca nei bambini con malattia renale cronica, specialmente in quelli che sono in fase più avanzata.

## Per approfondire

Sono stati analizzati marcatori ecocardiografici della funzione ventricolare sinistra su 786 bambini e adolescenti (1658 visite-persona) arruolati nel CKiD, un ampio studio osservazionale prospettico su bambini con malattia renale cronica.

L'outcome primario era il rapporto tra velocità di afflusso mitralico precoce e velocità di picco anulare mitralico precoce (E/e') come marker della conformità del ventricolo sinistro.

La funzione diastolica **anormale** è stata definita come  $E/e' > 8.0$ .

Questi cambiamenti diastolici precoci sono importanti perché la presenza di disfunzione diastolica, come evidenziato da un E/e' anormale, è un noto precursore dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata negli adulti

I soggetti con un rapporto E/e' anomalo erano più giovani, avevano più bassi eGFR ed emoglobina e una maggiore prevalenza di ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra rispetto ai bambini con un E/e' normale.

Nell'analisi aggiustata, un rapporto E/e' più elevato è stato associato indipendentemente all'ipertensione ABPM sostenuta [1,66 (95%CI da 1,15 a 2,42)].

Altri predittori indipendenti significativi erano il più alto indice Z score<sup>1</sup> della massa ventricolare sinistra, un aumento dell'indice Z score di massa corporea, emoglobina più bassa, livello di fosforo più alto e età più giovane. La pressione office casuale non era significativamente associata a E/e' più elevati.

<sup>1</sup>Lo "Z score" è la misura di quanto un valore del soggetto esaminato si discosta dal valore di riferimento, cioè la popolazione sana di uguale età e sesso.

In conclusione,

i risultati dello studio mostrano un'associazione di una sostenuta ipertensione con un elevato rapporto E/e' e suggeriscono che l'ABPM potrebbe identificare meglio i bambini con CKD a rischio di anomalie cardiache subcliniche rispetto a quelli con solo riscontro office casuale.

Tenendo conto del fatto che la malattia cardiovascolare è una delle principali comorbilità e causa di morte nella CKD ad esordio infantile questi risultati garantiscono una regolare valutazione della struttura e della funzione cardiaca nei bambini con CKD, specialmente in quelli con pressione elevata.

**Diastolic Function and Ambulatory Hypertension in Children With Chronic Kidney Disease**  
Mitsnefes e coll.  
Hypertension. 2021;78:1347–1354. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17449.)

## 10. Linee guida ESC 2021 sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica

### Fattori di rischio e classificazione del rischio

#### **ABPM**

Ambulatory blood pressure monitoring

AF Atrial fibrillation

**ASCVD** Atherosclerotic Cardiovascular Disease

**BP** Blood Pressure

**CAC** Coronary Artery Calcium

**CAD** Coronary Artery Disease

**CKD** Chronic kidney Disease

**CVD** Cardiovascular Disease

**DM** Diabetes mellitus

**ED** Erectile Dysfunction

**HF** Heart Failure

**HFrEF** Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

**HBPM** Home Blood Pressure Monitoring

**LEAD** Lower Extremity Artery Disease

**mHealth** Mobile device-based healthcare

**NAFLD** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

**PA** Physical Activity

**PCI** Percutaneous Coronary

- I principali fattori di rischio per ASCVD sono ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, DM e adiposità.
- I fattori di rischio vengono trattati con un approccio graduale per raggiungere i massimi obiettivi del trattamento in persone apparentemente sane, nei pazienti con ASCVD accertata e pazienti con DM.
- Il rischio di malattie cardiovascolari a 10 anni è stimato in persone di età apparentemente sane di 40-69 anni con SCORE2, e nelle persone di età >70 anni con SCORE2-OP.
- Le soglie di rischio CVD a 10 anni specifiche per età, insieme a considerazioni di modificatori di rischio, fragilità, comorbilità, CVD rischiose per la vita, beneficio del trattamento, politerapia e preferenze del paziente— guidano le decisioni terapeutiche per il trattamento dei lipidi e della pressione arteriosa.
- Esistono varie opzioni per comunicare il rischio CVD (residuo), e questo dovrebbe essere adattato al singolo paziente.

### Modificatori di rischio

- Lo stress psicosociale è associato al rischio di ASCVD.
- Gli attuali punteggi di rischio possono sottostimare o sovrastimare il rischio di CVD in diversi gruppi di minoranze etniche.
- Il punteggio CAC è la modalità di imaging più consolidata per migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare.
- La fragilità è un fattore di rischio funzionale di morbilità CV e di mortalità non CV.
- La valutazione della fragilità non è un metodo per determinare l'idoneità a nessun trattamento particolare, ma serve piuttosto a costruire un piano di cura con priorità predefinite.
- La storia familiare dovrebbe essere indagata di routine e la storia familiare positiva per ASCVD prematura dovrebbe essere seguita da una diagnostica completa per la valutazione del rischio cardiovascolare.
- I dati attuali non supportano l'uso di punteggi di rischio genomico nella valutazione del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria.
- Lo sviluppo e la prognosi di ASCVD sono legati al sociale.
- L'inquinamento atmosferico è fortemente associato all'ASCVD.

**Intervention  
RAAS Renin-Angiotensin-  
Aldosterone System**

- Ulteriori biomarcatori circolanti e urinari non dovrebbero essere misurati di routine
- Valutare il rischio di malattie cardiovascolari nelle persone con obesità.

**Condizioni cliniche**

- la CKD è un fattore di rischio indipendente per ASCVD e l'ASCVD è la principale causa di morte nella CKD.
- Una riduzione a breve termine dell'albuminuria di circa il 30% all'inizio, l'inibizione del RAAS è associata a un miglioramento degli outcome CV e renali.
- Allo stesso modo, gli inibitori SGLT2 sono associati a benefici a lungo termine nei rischi CV e renali.
- La AF è associata ad un aumentato rischio di morte e ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari.
- L'HF ischemico costituisce la manifestazione clinica più avanzata di aterosclerosi miocardica.
- La diagnosi di insufficienza cardiaca conclamata, così come la presentazione asintomatica con disfunzione ventricolare sinistra, aumenta il rischio di eventi cardiovascolari (AMI, ictus ischemico, morte cardiovascolare).
- Esiste una sovrapposizione tra cancro e fattori di rischio CV; il rischio CV nei pazienti con cancro dipende sia dalla tossicità CV dei trattamenti e fattori correlati al paziente.
- Segni o sintomi di disfunzione cardiaca devono essere monitorati prima, periodicamente durante e dopo il trattamento.
- L'esercizio fisico dovrebbe essere fortemente consigliato, in particolare l'esercizio aerobico, per prevenire la cardiotoxicità.
- La BPCO è un importante fattore di rischio per CVD, in particolare ASCVD, ictus, e HF.
- I pazienti con BPCO sono soggetti ad aritmie (AF e ventricolare tachicardia) e morte cardiaca improvvisa.
- Tutti i pazienti con BPCO dovrebbero essere indagati per CVD.
- I comuni farmaci per la BPCO sono generalmente sicuri in termini di eventi avversi CV.
- Le condizioni infiammatorie croniche aumentano il rischio di malattie cardiovascolari.
- L'infezione da HIV è associata ad un aumentato rischio di LEAD e CAD.
- Esiste un'associazione tra influenza e infezioni parodontitiche e ASCVD.
- L'emicrania, in particolare l'emicrania con aura, è un fattore di rischio indipendente di ictus e di cardiopatia ischemica.
- Il rischio di ictus ischemico in soggetti con emicrania con aura è amplificato dall'uso di contraccettivi ormonali combinati e fumo di sigaretta.
- Il sonno non ristoratore e la durata del sonno che varia in modo significativo up o down dall'optimum di 7 h sono associati con aumento del rischio CV.
- I disturbi mentali sono comuni nella popolazione generale (prevalenza a 12 mesi e del 27%) e sono associati a un eccesso mortalità.
- L'insorgenza di CVD aumenta il rischio di disturbi mentali di 2,2 volte, portando a una prognosi peggiore.
- Alcuni disturbi mentali, anche sintomi di ansia e depressione, sono associati con lo sviluppo di CVD e con una prognosi peggiore in quelli con CVD esistente (CHD, ipertensione, AF, HF).
- L'eccesso di mortalità è causato principalmente dal rischio dipendente da fattori di comportamento (ad es. dipendenza dal fumo) e una ridotta capacità di cura di sé (es. aderenza al trattamento).
- La NAFLD è associata ad altri fattori di rischio cardiometabolico.

- I pazienti con NAFLD devono essere valutati per altri fattori cardiometabolici di rischio.

•Condizioni specifiche per sesso:

- La preeclampsia e l'ipertensione correlata alla gravidanza sono associate con un rischio maggiore di CVD.
- La sindrome dell'ovaio policistico conferisce un rischio significativo di sviluppo futuro di DM.
- La ED è associata a futuri eventi CV e mortalità negli uomini.
- Il rischio cardiovascolare dovrebbe essere valutato negli uomini con disfunzione erettile.
- Chiedere informazioni sulla disfunzione erettile dovrebbe essere una procedura standard nella valutazione di routine del rischio CV negli uomini.

**Fattori di rischio e interventi a livello individuale**

- L'attività fisica (PA) regolare è un pilastro della prevenzione dell'ASCVD.
- una PA aerobica in combinazione con esercizi di resistenza e la riduzione del tempo di sedentarietà sono consigliate per tutti gli adulti.
- Una dieta sana riduce il rischio di malattie cardiovascolari e altre malattie croniche
- Il passaggio da un modello alimentare più animale a uno più vegetale può ridurre la CVD.
- Raggiungere e mantenere un peso sano attraverso la modifica dello stile di vita ha effetti favorevoli sui fattori di rischio (BP, lipidi, metabolismo glicidico) e riduce il rischio di malattie cardiovascolari.
- Quando i cambiamenti nella dieta e nella PA, così come altri interventi non invasivi convenzionali non hanno successo, la chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata per le persone ad alto rischio.
- I farmaci anti-obesità con effetti protettivi ASCVD possono anche essere considerati
- I pazienti con disturbi mentali hanno uno stile di vita con rischi nettamente aumentati che necessitano di riconoscimento e trattamento.
- L'assistenza sanitaria mentale migliora i sintomi dello stress e la qualità della vita, riduce il rischio di suicidio e può migliorare gli esiti CV.
- Il trattamento dei pazienti ASCVD con disturbi mentali richiede cooperazione e comunicazione interdisciplinare.
- Smettere di fumare riduce rapidamente il rischio di malattie cardiovascolari ed è la massima strategia economica per la prevenzione dell'ASCVD. Esistono prove evidenti per gli interventi assistiti da farmaci: NRT, bupropione, vareniclina e farmaci in combinazione. I più efficaci sono l'assistenza con la terapia farmacologica e il follow-up di sostegno.
- Più basso è meglio: l'effetto di LDL-C sul rischio di CVD è determinato sia dal livello di base che dalla durata totale di esposizione a LDL-C.
- Abbassare il colesterolo LDL con statine, ezetimibe e, se necessario e conveniente—inibitori PCSK9, riduce il rischio di ASCVD proporzionalmente alla riduzione assoluta raggiunta in LDL-C.
- Quando gli obiettivi di LDL-C in base al livello di rischio non possono essere raggiunti, mirare a ridurre il colesterolo LDL di >50% e poi sforzarsi di ridurre altri fattori di rischio come parte di un processo decisionale condiviso con il paziente.
- Quando si sospetta l'ipertensione, la diagnosi deve essere confermata mediante misurazioni ripetute della BP in ambulatorio in diverse visite, oppure ABPM o HBPM.
- Gli interventi sullo stile di vita sono indicati per tutti i pazienti con ipertensione e possono ritardare la necessità di un trattamento farmacologico o di un complemento dell'effetto ipotensivo del trattamento farmacologico.
- In molti adulti è raccomandato un trattamento farmacologico per abbassare la pressione arteriosa

quando la BP office è >140/90 mmHg e in tutti gli adulti quando la BP è >160/100mmHg.

- Gli obiettivi di trattamento della pressione arteriosa sono ancora più bassi rispetto alle precedenti linee guida ESC precedente prevenzione cardiovascolare per tutti i gruppi di pazienti, inclusi gli anziani indipendenti
- Si raccomanda un uso più ampio della terapia combinata con una singola pillola per ridurre la scarsa aderenza al trattamento della BP.
- Un semplice algoritmo di trattamento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per trattare la maggior parte pazienti, sulla base di combinazioni di un sistema renina angiotensina (RAS) bloccante con un CCB o un diuretico tiazidico o tutti tre. I beta-bloccanti possono essere utilizzati anche dove c'è un'indicazione orientata alle linee guida.
- Molti pazienti con ipertensione hanno un profilo di rischio tale da trarre beneficio dalla terapia con statine per la prevenzione primaria. La terapia antiplastrinica è indicata per la prevenzione secondaria.
- Un approccio multifattoriale, compresi i cambiamenti dello stile di vita, è fondamentale in persone con DM di tipo 2.
- La gestione dell'iperglicemia riduce il rischio di complicanze della microvascolarizzazione e, in misura minore, il rischio di malattie cardiovascolari.

Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere più moderati negli anziani e fragili

- I nuovi farmaci ipoglicemizzanti sono particolarmente importanti per le persone con DM di tipo 2 con ASCVD esistente e (rischio accresciuto di) HF o malattia renale, ampiamente indipendentemente dai livelli di glicemia.

### **Diabete mellito di tipo 1**

- La gestione intensiva dell'iperglicemia nel DM riduce il rischio delle complicanze micro e macrovascolari e della mortalità prematura; un target di 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol) HbA1c è consigliato.
- La metformina non è raccomandata nel DM di tipo 1 per ridurre il rischio di CVD.
- Dapagliflozin è stato raccomandato per l'uso nel DM di tipo 1 sebbene vi sia un aumentato rischio di chetoacidosi diabetica con tali terapie.
- Mirare ad altri fattori di rischio, in particolare fumo, pressione arteriosa e colesterolo, rimane un mezzo importante per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari nel tipo 1 DM.
- Tutti i pazienti con ASCVD accertata richiedono una qualche forma di terapia antitrombotica.
- La terapia antinfiammatoria è una strategia promettente nella CVD prevenzione.
- Pazienti dopo SCA e/o bypass aortocoronarico/PCI, oppure con HFrEF cronico, dovrebbero partecipare il prima possibile a Exercise-based cardiac rehabilitation strutturato e multidisciplinare e programmi di prevenzione.
- L' Exercise-based cardiac rehabilitation e i programmi di prevenzione devono rispettare determinati standard di qualità ed essere personalizzati in base al profilo di ciascun paziente.
- La partecipazione e l'adesione a lungo termine a questi programmi sono da incoraggiare e valorizzare. La telerabilitazione e mHealth possono contribuire al raggiungimento di questo obiettivo.

### **Approcci a livello di popolazione per la prevenzione delle malattie cardiovascolari**

#### Attività fisica



- Una percentuale significativa della popolazione mondiale, in particolare la popolazione europea, mostra alti livelli di sedentarietà comportamento e inattività fisica.
- La percentuale di coloro che si allenano regolarmente è maggiore negli uomini che nelle donne.
- I progressi globali per aumentare l'attività fisica sono stati lenti, in gran parte a causa di mancanza di consapevolezza e di investimento.
- La dose ottimale di diversi tipi di attività fisica per CVD e generale la prevenzione è ancora controversa e soggetta a frequenti aggiornamenti. Aumentare l'attività fisica da moderata a vigorosa e ridurre il tempo da seduti, tuttavia, è vantaggioso e viene considerato che qualsiasi livello di attività fisica è meglio di niente.
- L'attività fisica per la promozione della salute dovrebbe essere implementata dai medici allo stesso modo della prescrizione di farmaci e dovrebbe anche essere promossa da altri operatori sanitari.
- Gli interventi basati sulla popolazione sono efficaci nel promuovere l'attività fisica per gruppi basati su età, sesso e razza, per popolazioni ad alto, medio e a basso reddito e per ambienti diversi (es. asili, scuole, palestre, aziende e cantieri in generale).
- L'attività fisica quotidiana a scuola dovrebbe essere praticata per almeno 3 ore/settimana, e preferibilmente per 60 minuti al giorno.
- Gli approcci basati sulla popolazione sono complementari agli interventi centrati sull'individuo

- Dieta

- Misure strutturali come cambiamenti nella filiera agricola e agroalimentare, riformulazione del prodotto, limitazioni al (digitale) marketing per i bambini, tasse su cibi/nutrienti non salutari e un'etichettatura
- Ambienti sani nella comunità, sui trasporti pubblici, a scuole e nei luoghi di lavoro stimoleranno uno stile di vita più sano.
- Il piano d'azione globale dell'OMS per la prevenzione e il controllo delle Malattie Non Trasmissibili 2013 2020 prorogato al 2025 raccomanda di sviluppare obiettivi a livello globale, regionale e nazionale. All'interno dei 10 obiettivi volontari da raggiungere nel 2025 c'è una riduzione relativa del 30% dell'assunzione media di sodio/ sale e l'uso del tabacco

### Tabacco

- L'adolescenza è il periodo più vulnerabile per l'assorbimento del fumo, con conseguenze per tutta la vita.
- Le precedenti campagne di prevenzione hanno ridotto il consumo di tabacco nelle ragazze molto meno che nei ragazzi.
- Gli adolescenti dovrebbero essere informati che il fumo non è utile nel controllo del peso.
- Tasse elevate su tutti i prodotti del tabacco sono la misura politica più efficace per ridurre l'assunzione di fumo da parte dei giovani.
- Dovrebbero esserci restrizioni sul tabacco a causa della forte evidenza di danno.
- Inoltre, restrizioni sulle sigarette elettroniche dovute a evidenze di danni.
- La confezione semplice è efficace nel ridurre l'attrattiva di prodotti del tabacco.
- Dovrebbero esserci restrizioni su pubblicità, promozione e sponsorizzazione dell'industria del tabacco.
- Un obiettivo sarebbe quello di prendere una decisione europea comune per raggiungere un'Europa senza fumo entro il 2030.

### Alcol

- L'assunzione di alcol è associata ad un aumento della mortalità CV e l'uso di alcol è il principale fattore di rischio di morte prematura e disabilità tra le persone di età compresa tra 15 e 49 anni.
- Gli interventi per affrontare il consumo dannoso di alcol sono convenienti, con un buon ritorno (es. aumento delle bevande alcoliche prezzi unitari minimi e accise, limitando l'accesso a bevande alcoliche e l'attuazione di restrizioni globali e divieti di pubblicità e promozione di bevande alcoliche)

- Gli operatori sanitari possono richiedere informazioni sull'assunzione di alcol in ogni valutazione medica e dovrebbero informare i pazienti che l'alcol è energeticamente basso: apporta 7 kcal/g e non contiene sostanze nutritive.

### **Ambiente, inquinamento atmosferico e cambiamento climatico**

- L'inquinamento atmosferico contribuisce alla mortalità e alla morbilità, e in particolare aumenta il rischio di malattie respiratorie e cardiovascolari.
- L'esposizione ambientale ha assunto nuova urgenza, poiché l'inquinamento atmosferico, oltre ai suoi effetti sulla salute, è stato anche considerato come principale contributore ai cambiamenti climatici, in particolare attraverso i combustibili fossili con conseguente aumento delle emissioni di biossido di carbonio.

### **Gestione del rischio di malattie cardiovascolari specifiche per la malattia coronaropatica**

- La prevenzione multidimensionale è fondamentale per i risultati nella CAD a breve e lungo termine

### HF

- I pazienti con HF beneficiano di una gestione di programmi di assistenza multidisciplinare
- Diversi antagonisti neuro-ormonali, nonché nuove molecole, migliorano gli esiti clinici nei pazienti sintomatici con HFrEF.

### Malattie cerebrovascolari

- Gli eventi ischemici sono principalmente causati da aterosclerosi, cardioembolia, o malattia dei piccoli vasi, mentre l'emorragia intracerebrale è principalmente causata da angiopatia ipertensiva o angiopatia amiloide cerebrale.
- Gli inibitori piastrinici sono raccomandati per gli eventi non cardioembolici e gli anticoagulanti per eventi cardioembolici.
- In pazienti con un precedente ictus o TIA e pressione elevata, l'abbassamento della pressione arteriosa riduce il rischio di ricorrenza.
- Nei pazienti con ictus o TIA, le statine prevengono le malattie cardiovascolari e gli eventi cerebrovascolari

### Malattia delle arterie degli arti inferiori

- Lower extremity artery disease (LEAD) è associato ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari.
- la terapia antiplastrinica (da sola o in combinazione con basse dosi anticoagulante orale) riduce il rischio di eventi avversi agli arti e rischio cardiovascolare complessivo nei pazienti con LEAD.
- la cessazione del fumo e controllo di altri fattori di rischio CVD migliorano la prognosi.

### Malattia renale cronica

- Ipertensione, dislipidemia e DM sono prevalenti tra gli individui con CKD e richiedono una strategia di trattamento di approccio ad alto rischio
- La gestione del rischio include lo stile di vita, la cessazione del fumo, l'alimentazione, un blocco sufficiente del RAAS, il controllo della pressione arteriosa a target, gestione dei lipidi, e, nella malattia cardiovascolare accertata, l'aspirina.
- Viene attribuito un alto valore ai programmi di educazione all'autogestione e assistenza integrata basata su team nei pazienti con DM, CKD e CVD.

### Fibrillazione atriale

- La gestione olistica dei pazienti con AF migliora la prognosi e riduce i costi sanitari.
- la modifica completa dei fattori di rischio riduce il carico e la recidiva dell'AF.

### Multimorbilità

- Il numero di pazienti con comorbilità multiple CV e non CV sta rapidamente aumentando.
- La competizione terapeutica dovrebbe essere considerata nella multimorbilità dei pazienti, poiché il trattamento di una condizione potrebbe peggiorare una coesistente condizione.
- Un cambio di paradigma dall'assistenza incentrata sulla malattia a quella incentrata sul paziente è raccomandato.

**2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)**

European Heart Journal (2021) 42, 3227\_3337 doi:10.1093/eurheartj/ehab484