

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.01.2022

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Franco Rabbia

SOMMARIO		
1	Strategie antinfiammatorie e risolutive innovative per l'ipertensione polmonare: High Blood Pressure Research Council Of Australia Award 2019	2
2	Un nuovo analogo del peptide natriuretico atriale (MANP) nell'ipertensione resistente	7
3	Il fenomeno della tachifilassi del recettore AT1 all'angiotensina II dipende dal tempo di esposizione	11
4	Indice di fegato grasso e danno d'organo mediato dall'ipertensione in pazienti ipertesi mai trattati senza diabete mellito	13
5	Morbo di Parkinson ed età: fattori unificanti e confondenti	17
6	SPRINT rivisitato. Update dei risultati e loro implicazioni	22
7	Esposizioni per lunghi periodi al rumore urbano e pressione arteriosa negli anziani	25
8	Quale intervallo nelle misurazioni office automatizzate? 60 o 30 secondi?	28
9	Clortalidone per l'ipertensione nella malattia renale cronica avanzata	30
10	Benefici e danni a lungo termine associati alla carenza genetica di proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo nella popolazione generale	32

❖ 1.Strategie antinfiammatorie e risolutive innovative per l'ipertensione polmonare:

Premio High Blood Pressure Research Council Of Australia 2019

Anxa1 Annexin-A1

ASC Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD

CANTOS

Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study
ET-1 Endothelin-1

CARD

Caspase Activation and Recruitment Domain

FPR Formyl Peptide Receptors

mPAP

Mean Pulmonary Arterial Pressure

NLRP3 Nucleotide-Binding

Oligomerization Domain (NOD)-Like Receptor (NLR) Family, Leucine-Rich Repeat (LRR), And Pyrin Domain (PYD)-Containing Protein 3

NO Nitric Oxide

PF Pulmonary Fibrosis

PH Pulmonary Hypertension

PRR Pattern

Recognition Receptor

ROS Reactive Oxygen Species

RV Right Ventricle

SPM Specialized Pro-

il messaggio

l'ipertensione polmonare (PH) è una malattia rara, apparentemente incurabile ed eziologicamente diversa con un tasso di mortalità a 5 anni inaccettabilmente alto (intorno al 50%), peggiore di molti tumori. Indipendentemente dalla patogenesi, i processi immunitari disregolati sono alla base della biopatologia dell'ipertensione polmonare, in particolare per quanto riguarda il rimodellamento vascolare polmonare. Pertanto, una varietà di percorsi proinfiammatori sono stati proposti come nuovi bersagli terapeutici. uno di questi percorsi coinvolge la famiglia di regolatori immunitari innati noti come **inflammasomi**.¹ Inoltre, un concetto nuovo ed emergente sta differenziando gli approcci antinfiammatori rispetto a quelli che promuovono percorsi pro-risoluzione.

Questa recensione ha trattato brevemente gli inflammasomi ed ha esaminato la letteratura recente sul loro ruolo nell'ipertensione polmonare. Inoltre, ha esplorato la differenza tra gli approcci di soppressione dell'infiammazione e pro-risoluzione e come ciò si colleghi agli inflammasomi.

Infine, la revisione si è occupata delle nuove strade per prendere di mira l'infiammazione nell'ipertensione polmonare attraverso strategie antinfiammatorie o risolutive più mirate.

La comprensione iniziale della PH come una malattia principalmente vasocostrittiva, causata da una disregolazione dei mediatori endoteliali, ha portato allo sviluppo di tutte le terapie farmacologiche attualmente approvate per tale condizione. Durante la PH, si verifica un'anomalia nel sistema vascolare polmonare tale che i vasodilatatori prostaciclina e ossido nitrico (NO) sono sottoregolati, insieme a una concomitante sovraregolazione nel vasocostrittore ET-1 (endotelina-1). Pertanto, i farmaci che sovraregolano o attivano la segnalazione di prostaciclina e NO, o inibiscono l'ET-1, vengono utilizzati clinicamente per il trattamento della PH. Questi farmaci hanno aumentato la sopravvivenza e migliorato in una certa misura la morbilità; tuttavia, riducono la mPAP solo del 10% circa e non sono curativi. È importante sottolineare che nessuno di questi agenti mostra benefici sul rimodellamento vascolare polmonare. Pertanto, l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici che possano affrontare meglio questo aspetto della progressione della malattia è fondamentale.

¹ **Gli inflammasomi** sono oligomeri multiproteici citosolici del sistema immunitario innato responsabili dell'attivazione delle risposte infiammatorie. L'attivazione e l'assemblaggio dell'inflammasoma promuove la scissione proteolitica, la maturazione

i processi immunitari disregolati sono alla base della biopatologia dell'ipertensione polmonare

INFLAMMASOMI

Non è solo una questione di disregolazione vascolare, è sempre più importante una disregolazione dei processi immunitari

Resolving Mediators

TNF Tumor Necrosis Factor

e la secrezione delle citochine pro-infiammatorie interleuchina 1 β (IL-1 β) e interleuchina 18 (IL-18), nonché la scissione di Gasdermin-D. Il frammento N-terminale risultante da questa scissione induce una forma pro-infiammatoria di morte cellulare programmata distinta dall'apoptosi, indicata come piroptosi, ed è responsabile della secrezione delle citochine mature, presumibilmente attraverso la formazione di pori nella membrana plasmatica. In caso di disregolazione dell'attivazione dell'inflammasoma, può insorgere un assortimento di malattie importanti, come cancro, malattie autoimmuni, metaboliche e neurodegenerative (dalla Rete)

L'Inflammasoma nella PH

Studi preclinici e clinici supportano un ruolo degli inflammasomi come causa della PH. Essi sono elementi chiave della risposta immunitaria innata e importanti regolatori dell'infiammazione.

È necessaria una sequenza di innesco e attivazione in 2 fasi per l'inizio dell'attività dell'inflammasoma, che alla fine determina il rilascio delle citochine proinfiammatorie IL (interleuchina)-1 β e IL-18, nonché della proteina gasdermina D che forma i pori. Ciò si verifica in risposta a specifici segnali di pericolo (ad es. modelli molecolari associati o modelli molecolari associati al danno) dipendenti dal sottotipo di inflammasoma.

Gli inflammasomi comprendono in gran parte 3 subunità;

1. il PRR (recettore di riconoscimento del modello);
2. la molecola adattatrice, ASC [proteina specklike associata all'apoptosi contenente una CARD (attivazione della caspasi e dominio di reclutamento),
3. la cisteina proteasi procaspasi-1 (che viene autoclivato alla caspasi-1 attiva durante l'attivazione dell'inflammasoma).

Il PRR distinto definisce il tipo di inflammasoma e decide a quali stimoli può rispondere. Ad esempio, l'inflammasoma NLRP3 risponde a citochine proinfiammatorie, tossine che formano pori, microcristalli e specie reattive dell'ossigeno (ROS),

Oltre all'inflammasoma canonico, l'inflammasoma non canonico forma una struttura infiammatoria macromolecolare che rileva il lipopolisaccaride indipendente da un PRR, per attivare la caspasi-4 e la caspasi-5 nell'uomo e la caspasi-11 nei topi. Inoltre, entrambe le citochine generate dall'inflammasoma canonico hanno inibitori endogeni.

Le vie di segnalazione a monte e a valle, associate al sottotipo di inflammasoma NLRP3, in particolare, hanno recentemente attirato l'attenzione come potenziali punti di intervento terapeutico nella PH.

INFLAMMASOMA NLRP3

I pazienti con HP mostrano un profilo immunitario NLRP3-centrico con aumentate concentrazioni plasmatiche di citochine primarie IL-1 β e IL-18 dipendenti dall'inflammasoma e citochine secondarie IL-2, IL-6 e IL-12. Inoltre, i livelli di IL-6 sono correlati alla gravità dell'insufficienza del ventricolo destro e sono ripetutamente collegati alla probabilità di morte. Nonostante ciò, la caratterizzazione specifica dell'attività dell'inflammasoma NLRP3 e delle sue citochine a valle durante le fasi di sviluppo della PH non è stata chiaramente delineata né è stato stabilito in modo conclusivo se l'attività di NLRP3 giochi un ruolo causale nell'inizio e nella progressione della malattia. Pertanto, le prove dirette sotto forma di dati preclinici o clinici relativi al contributo dell'inflammasoma NLRP3 in questo contesto sono ancora relativamente scarse.

EVIDENZA DEL COINVOLGIMENTO DELL'INFLAMMASOMA NLRP3 E

DELTARGETING TERAPEUTICO NELLA PH

Targeting dell'inflammasoma NLRP3 nei modelli preclinici di PH

Attivatori dell'Inflammasoma

Numerosi studi sugli animali hanno affermato l'idea che la segnalazione dell'inflammasoma NLRP3 possa offrire diversi potenziali bersagli per la farmacoterapia nella PH. In effetti, si pensa che i ROS siano attivatori dell'inflammasoma NLRP3

Dati clinici che collegano l'inflammasoma NLRP3 alla PH

I pazienti con PH mostrano livelli circolanti elevati di citochine dipendenti dall'inflammasoma (cioè, IL-1 β e IL-18). Oltre a ciò e coerentemente con un ruolo patogeno per l'inflammasoma NLRP3 nella PH, livelli sierici elevati di acido urico, attivatore NLRP3, si trovano in pazienti con PH e i livelli di acido urico sono correlati con la gravità della malattia, gli esiti e la prognosi.

L'inflammasoma e la comprensione attuale della fisiopatologia della PH

Ad oggi, ci sono poche evidenze nei modelli PH specifiche per la relazione tra l'inflammasoma e le vie attualmente mirate dalle farmacoterapie contro la PH e quindi legate alla biopatologia della PH (ad esempio, alterata segnalazione di NO). Tuttavia, stanno emergendo prove in altri campi che potrebbero indicare che sono più strettamente correlate di quanto si pensasse inizialmente.

Un altro percorso preso di mira dalle farmacoterapie PH attualmente approvate è l'ET-1, ma la relazione tra ET-1 e l'inflammasoma NLRP3 lascia ancora perplessi.

Infine, l'attività del vasodilatatore prostaciclina è downregolata nella PH con alcuni dei primi farmaci identificati mirati a questa via. È interessante notare che potrebbe esserci un legame anche tra la prostaciclina e l'inflammasoma. Con le crescenti evidenze che collegano i percorsi attualmente riconosciuti per svolgere un ruolo nella PH con l'inflammasoma, è appropriato che questo possa fungere da potenziale bersaglio terapeutico antinfiammatorio con effetti multimodali.

Antinfiammatori contro pro-risoluzione dell'infiammazione

Dato che la componente infiammatoria della PH è ora ben accettata, sebbene non completamente compresa, molte nuove strategie terapeutiche sperimentate in modelli sperimentali di PH o studi clinici in fase iniziale sono di natura antinfiammatoria. Una considerazione importante è che mentre l'infiammazione aberrante ed eccessiva è dannosa, è necessario un sistema immunitario funzionale per combattere l'infezione. Molte di queste terapie antinfiammatorie agiscono per smorzare la risposta immunitaria nel tentativo di alleviare l'infiammazione cronica associata alla PH. Questo approccio è innegabilmente efficace nel fare ciò che si prefigge, cioè sopprimere l'infiammazione (e molto probabilmente, a sua volta, offre qualche beneficio nella PH).

Il problema principale di qualsiasi strategia antinfiammatoria è quale effetto avrà sulla funzione immunitaria più ampia. Questa è una ricaduta ovvia e significativa negli approcci terapeutici antinfiammatori. Inoltre, l'uso a lungo termine di antinfiammatori, come i glucocorticoidi, ha altri gravi effetti negativi, tra cui l'osteoporosi e l'obesità.

In effetti, la scoperta di un ruolo dei processi immunitari disregolati nella biopatologia della PH è, per molti versi, un'arma a doppio taglio. Questi pazienti si deterioreranno rapidamente fino all'insufficienza del ventricolo destro e alla morte

mentre l'infiammazione aberrante ed eccessiva è dannosa, è necessario un sistema immunitario funzionale per combattere l'infezione.

la scoperta di un ruolo dei processi immunitari disregolati nella biopatologia della PH è, per molti versi, un'arma a doppio taglio

senza un efficace trattamento antinfiammatorio; tuttavia, un approccio antinfiammatorio globale può esporre i pazienti già vulnerabili e morbosi a un rischio sostanzialmente elevato di infezioni potenzialmente fatali.

Ciò ha portato allo studio di una miriade di strategie antinfiammatorie più mirate nel contesto dell'HP. Poiché le prove del coinvolgimento e del potenziale terapeutico del targeting dell'inflammasoma NLRP3 stanno crescendo in modo esponenziale, un'opzione praticabile, più mirata e rapidamente reversibile potrebbe essere l'uso dell'inibitore selettivo dell'inflammasoma NLRP3, **MCC950**. Essendo una piccola molecola, MCC950 è biodisponibile per via orale e ha un'emivita relativamente breve, agisce quindi in modo specifico senza abolire completamente la risposta immunitaria. Inoltre, potrebbe essere rapidamente sospeso in caso di infezione per consentire il ritorno della piena capacità immunologica. Inoltre, prendere di mira un inflammasoma, come l'NLRP3, che è particolarmente importante nella risposta ai segnali derivati dall'ospite o all'infiammazione sterile, può essere un metodo più sicuro. A causa della significativa ridondanza nei prodotti delle citochine degli inflammasomi, risparmiare l'attività di quei sottotipi di inflammasoma più vitali per la difesa dell'ospite (ad esempio, AIM2, pirina, inflammasoma non canonico) mentre si attiva l'inibizione di NLRP3 sarebbe l'obiettivo con il trattamento MCC950.

MCC950, inibitore selettivo dell'inflammasoma

NOTA

Mentre molti studi che tentano di modulare la risposta immunitaria con tali approcci hanno dimostrato l'efficacia in modelli preclinici di PH, gli esiti di sicurezza a lungo termine nell'uomo non sono stati ben definiti (in particolare, i potenziali effetti collaterali dell'immunosoppressione a lungo termine nella popolazione di pazienti con PH). Ciò evidenzia solo un percorso, per cui la farmacoterapia diretta a promuovere meccanismi endogeni per risolvere l'infiammazione, come i mimetici **AnxA1** (**annexina-A1**) e simili mediatori pro-risoluzione, può essere un'ulteriore strada terapeutica mirata che vale la pena esplorare nella PH.

Mediatori specializzati pro-risoluzione e il passaggio dall'acuta alla risoluzione dell'infiammazione

AnxA1 è un mediatore antinfiammatorio regolato da glucocorticoidi appartenente alla superfamiglia delle annessine. È uno dei numerosi ligandi presenti in natura per i GPCR pro-risoluzione (recettori accoppiati a proteine G) inclusi gli FPR (recettori del formil peptide).

AnxA1

.AnxA1 e altri ligandi pro-risoluzione promuovono la risoluzione dell'infiammazione avviando il passaggio dalla fase di infiammazione acuta (che si verifica naturalmente a seguito di un insulto infiammatorio), alla fase pro-risoluzione che riporta il tessuto all'omeostasi. Il fallimento di questo meccanismo di commutazione porta a uno stato di infiammazione cronica. È interessante notare che la segnalazione FPR pro-risoluzione sembra essere altamente dipendente dal ligando piuttosto che basata sulla selettività del recettore. Nel contesto dell'attuale revisione, rapporti recenti hanno tracciato un collegamento tra l'inflammasoma NLRP3 e gli SPM, suggerendo che questi percorsi possono mostrare un grado di diafonia in alcuni contesti infiammatori.

Crosstalk tra l'inflammasoma NLRP3 e i mediatori specializzati nella risoluzione dei problemi

L'attività dell'inflammasoma è stata inizialmente identificata come un fenomeno incentrato sui macrofagi, ma l'accumulo di evidenze mostra che numerosi tipi di cellule esprimono componenti dell'inflammasoma con attività dell'inflammasoma. Vi sono prove emergenti che le azioni dell'inflammasoma NLRP3 e dei mediatori pro-risoluzione possono essere interconnesse. Gli studi più recenti iniziano certamente a collegare l'inflammasoma con

percorsi pro-risoluzione, ma resta da determinare se queste relazioni siano unidirezionali o bidirezionali. Presi insieme, i dati a disposizione suggeriscono che potrebbe effettivamente esserci diafonia bidirezionale tra i 2 percorsi.

Mirare all'infiammazione: il tempismo è un fattore critico?

Esistono prove sostanziali che la segnalazione dell'inflammasoma gioca un ruolo dannoso nella PH, ma una considerazione importante è che il ruolo di qualsiasi via infiammatoria può essere altamente dipendente dal tempo e dallo stadio della malattia. In effetti, la ricerca ha dimostrato che nei modelli animali, se NLRP3 viene eliminato geneticamente prima dell'induzione del danno cardiaco, la guarigione dei tessuti è compromessa. *Pertanto, è necessaria un'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 modesta, precoce e transitoria per una normale risposta di guarigione dei tessuti.*

può essere che l'inibizione completa dell'inflammasoma debba essere evitata nei casi di esacerbazione infiammatoria acuta: questo approccio potrebbe essere utile nelle malattie associate all'infiammazione cronica.

Conclusioni e prospettive

La patogenesi della PH è un concerto di eventi altamente orchestrato all'anastomosi della circolazione polmonare e del cuore. È una malattia rara ma devastante, in gran parte incurabile, con una netta scarsità di farmacoterapie efficaci, che rappresenta un'esigenza medica insoddisfatta chiara e urgente. È sempre più riconosciuto che le risposte immunitarie disadattive e l'infiammazione non temperata sono alla base della patologia della PH, ma una comprensione completa di questi processi è rimasta alquanto sfuggente. Prove crescenti rivelano che prendere di mira l'infiammazione può essere la chiave per invertire il rimodellamento dannoso sottostante nel sistema vascolare polmonare e nel cuore, fondamentali per la PH e fino ad ora non curati.

Le prove fornite in questa recensione indicano gli inflammasomi, in particolare NLRP3, e i loro prodotti di citochine a valle, come bersagli farmacologici promettenti nell'impostazione della PH

Le prove fornite in questa recensione indicano gli inflammasomi, in particolare NLRP3, e i loro prodotti di citochine a valle, come bersagli farmacologici promettenti nell'impostazione della PH. Evidenze sia cliniche che precliniche supportano la tesi che la modulazione dell'attività dell'inflammasoma a diversi livelli conferisce effetti benefici sulla PH.

Inoltre, la revisione ha discusso le differenze tra le vie antinfiammatorie e pro-risoluzione e che potrebbe effettivamente esserci una relazione tra l'inflammasoma e i mediatori specializzati per la risoluzione (SPM).

Infine, sono state presentate prove emergenti che la promozione della risoluzione dell'infiammazione nella PH, come il blocco dell'inflammasoma NLRP3, può offrire un altro approccio terapeutico nuovo ed efficace. Nonostante ciò, molto resta da esplorare. Ad esempio, se queste terapie siano da utilizzare da sole o in combinazione con la terapia attuale e oltre; se questi approcci siano più adatti solo a pazienti con HP secondaria a condizioni infiammatorie sottostanti, piuttosto che a pazienti con PAH idiopatica; o se la tempistica di tali trattamenti durante il processo infiammatorio sia cruciale. Tuttavia, è stata avviata una nuova strada di indagine in termini di terapie PH in modo tale che i farmaci diretti all'inflammasoma NLRP3 o ai mediatori pro-risoluzione possano offrire una forma più mirata, più efficace e più sicura di terapia diretta all'infiammazione per limitare la morbilità e la mortalità in questa malattia mortale.

Innovative Anti-Inflammatory and Pro-resolving Strategies for Pulmonary Hypertension: High Blood Pressure Research Council of Australia Award 2019

Scott e coll.

Hypertension. 2021;78:1168–1184. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14525

Numeri NL correlati

Iperensione polmonare e sildenafil a rilascio mirato	15.04.2019
Iperensione polmonare e asse ormonale	15.07.2018
Iperensione polmonare e LES valore predittivo della compliance polmonare	15.10.2020
Aspetti genici e metabolici dell'iperensione polmonare	15.07.2021
Eplerenone nell'iperensione polmonare	15.09.2021

❖ 2. Un nuovo analogo del peptide natriuretico atriale (MANP) nell'iperensione resistente

ANP
Atrial Natriuretic Peptide

BP
Blood Pressure

DBP
Diastolic BP

GC-A
Guanylyl cyclase AC

IDE
Insulin-Degrading Enzyme

MANP M
Atrial Natriuretic Peptide

NEP
NEPrlysin

SBP
Systolic BP

L'iperensione è la principale causa di morte e morbilità nel mondo per le malattie cardiovascolari. Nonostante la consapevolezza che il controllo della pressione arteriosa (BP) riduca il rischio di malattie cardiovascolari, la prevalenza della BP mantenuta sotto controllo è diminuita e, nonostante una pleora di farmaci antipertensivi, esiste un'esigenza insoddisfatta per i pazienti ad alto rischio di avere a disposizione nuovi farmaci e nuovi dispositivi. Non per nulla, con il peso sempre crescente dell'iperensione, c'è stata una raccomandazione del Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Hypertension di "sviluppare nuovi farmaci e trattamenti per trattare diverse popolazioni di pazienti ipertesi, come quelle con ipertensione resistente."

Nel 1981, de Bold e coll. crearono il concetto di cuore come organo endocrino con la scoperta che sintetizza e rilascia l'ormone ANP. I loro studi avevano scoperto che *l'ANP è il ligando endogeno per il recettore della guanilil ciclasi A (GC-A), la quale agisce tramite il secondo messaggero cGMP*. Questa cascata di segnali ANP/GC-A/cGMP regola l'omeostasi della BP attraverso natriuresi, vasodilatazione e soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Gli studi successivi hanno evidenziato che l'ANP esercita azioni metaboliche favorevoli, nonché proprietà simpaticoinibitorie e anti-ipertrofiche tanto che ormai la sua importanza nella regolazione della BP è acquisita.



NOTA

Studi murini in cui i geni ANP o GC-A sono stati geneticamente eliminati determinando un fenotipo di topo iperteso.

Inoltre, le indagini hanno anche rivelato che la variante del gene ANP, rs5068, è associata a livelli circolanti di ANP più elevati, pressione sistolica più bassa, minor rischio di ipertensione e protezione dall'obesità e dalla sindrome metabolica.

Più recentemente, Vandewijngaert et al hanno riportato che una variante genetica a bassa frequenza e rara con guadagno di funzione del gene GC-A [NPRI (recettore del peptide natriuretico 1)] è associata a una riduzione della BP. Infatti, le cellule che esprimono questa variante del gene (rs61757359) hanno mostrato una maggiore produzione di cGMP mediata da ANP rispetto alle cellule GC-A wild-type.

Inoltre, studi recenti dimostrano uno stato di carenza di ANP nell'iperensione che sottolinea ulteriormente l'importanza fisiologica dell'ANP nella regolazione della PA. Sia le favorevoli proprietà di regolazione della BP della via ANP/GC-A/cGMP, sia il deficit di ANP nell'iperensione, supportano il razionale per la terapia basata sull'ANP.

Ma nonostante l'importante razionale scientifico (espresso nella nota di cui sopra), il problema maggiore per l'utilizzo dell'ANP nell'iperensione è la sua rapida degradazione da parte di peptidasi come la NEP (neprilisina) e l'IDE (enzima di degradazione dell'insulina) che richiede l'infusione endovenosa, continua, limitandone così la capacità di somministrazione cronica. Sarebbe importante risolvere questo problema, perché l'infusione endovenosa di ANP e del peptide natriuretico di tipo B in soggetti ipertesi e

Il problema maggiore per l'utilizzo dell'ANP nell'iperensione è la sua rapida degradazione, che richiede l'infusione endovenosa, continua, limitandone così la capacità di somministrazione cronica

normotesi ha effettivamente ridotto la BP e aumentato la natriuresi. *Ecco nuove prospettive dal peptide natriuretico atriale M (MANP) è un nuovo analogo dell'ANP progettato per essere un innovativo attivatore del recettore GC-A.* MANP

Il messaggio

Il peptide natriuretico atriale M (MANP) è un nuovo analogo dell'ANP progettato per essere un innovativo attivatore del recettore GC-A. Il rationale per il suo progetto di impiego era quello di sviluppare un attivatore GC-A con azioni potenziate, rispetto all'ANP endogeno, di

- attivazione di cGMP
- natriuresi
- soppressione dell'aldosterone

e naturalmente di

- riduzione della BP.

Questo è stato il primo studio sull'uomo su sicurezza, tollerabilità, proprietà neuromorali, renali e ipotensive del MANP in soggetti ipertesi. Si è trattato di un disegno sequenziale in aperto a dose singola crescente in cui tutti i soggetti hanno interrotto ogni agente antipertensivo per 14 giorni prima di ricevere una singola iniezione sottocutanea di MANP.

Il MANP si è dimostrato sicuro e ben tollerato, ha attivato il cGMP, ha indotto la natriuresi, ha ridotto l'aldosterone e ha diminuito la BP anche a dosi inferiori a quelle massime tollerate. Pertanto ha un profilo di sicurezza favorevole e ha prodotto gli effetti farmacologici attesi nell'ipertensione umana. I risultati supportano ulteriori indagini sul MANP come potenziale futuro farmaco ipotensivo, natriuretico e antialdosteronemico, di particolare interesse per l'ipertensione resistente.

Per approfondire

Il peptide natriuretico M-atriale (MANP) è un nuovo analogo dell'ANP che è stato progettato presso la Mayo Clinic per essere più potente e duraturo dell'ANP nativo e il cui bersaglio molecolare è il GC-A con conseguente aumento della produzione della sua molecola effettrice cGMP. MANP è un peptide di 40 amminoacidi costituito dai 28 amminoacidi dell'ANP nativo con un'estensione C terminale unica di 12 amminoacidi. È importante sottolineare che il MANP (chiamato anche fsANP [peptide natriuretico atriale frameshift]), a differenza dell'ANP, ha dimostrato di essere altamente resistente alla degradazione enzimatica da parte della neprilisina e dell'enzima di degradazione dell'insulina.

Inoltre, la somministrazione endovenosa di MANP ha mostrato, rispetto all'ANP nativo nei cani normali:

- un abbassamento della BP marcatamente maggiore ($P < 0,05$ per maggiore riduzione sostenuta oltre 150 minuti dopo l'infusione)
- più sostenuto effetto natriuretico ($P < 0,001$ per maggiore raddoppio della natriuresi durante le infusioni)
- miglioramento della filtrazione glomerulare ($P < 0,05$ per aumento più sostenuto della velocità di filtrazione glomerulare dopo le infusioni)
- maggiore soppressione dell'aldosterone ($P < 0,01$ per 150 minuti dopo l'infusione).

In un ampio modello animale di ipertensione prodotta dall'infusione acuta di Ang-II, la somministrazione endovenosa di MANP ha ridotto potentemente la BP e ha avuto un'azione favorevole di inibizione renale e dell'aldosterone. Inoltre, MANP è stato somministrato giornalmente per 7 giorni mediante iniezione sottocutanea in roditori ipertesi con conseguente attivazione di cGMP e abbassamento prolungato della BP.

Presi insieme, questi risultati supportano il significativo potenziale terapeutico dell'ANP nella sua versione analoga MANP per il trattamento dell'ipertensione, inclusa la difficile sindrome dell'ipertensione resistente per la quale non esiste un farmaco approvato dalla Food and Drug Administration. Infatti, MANP possiede come una singola entità peptidica le proprietà pleiotropiche di attivazione del cGMP, natriuresi, soppressione dell'aldosterone e proprietà di abbassamento della BP in studi preclinici che non esistono in nessun altro farmaco antipertensivo attuale.

L'attuale studio è stato il primo studio sull'uomo di MANP ed è stato eseguito in soggetti con ipertensione, bypassando volontari normali vista la sua efficacia e sicurezza dimostrate in più studi su modelli animali e su ipertesi e con insufficienza cardiaca (vedi sopra). L'obiettivo era di determinare la sicurezza complessiva, la tollerabilità e le proprietà di attivazione del cGMP plasmatico del MANP *tramite iniezione sottocutanea in soggetti ipertesi che non assumevano farmaci antipertensivi standard*. Lo studio era un disegno in aperto sequenziale a dose singola ascendente in 3 coorti di 4 soggetti ipertesi ciascuna, in cui tutti gli agenti antipertensivi erano stati sospesi per 14 giorni prima della somministrazione di MANP in modo da valutare le azioni specifiche di una singola iniezione sottocutanea di MANP a 3 dosi. Oltre alla sicurezza, alla tollerabilità e all'attivazione di cGMP a MANP, sono state valutate le sue azioni natriuretiche, di soppressione dell'aldosterone e di abbassamento della pressione sanguigna, inclusa la farmacocinetica.

L'attuale studio che testa l'analogo dell'ANP mirato a GC-A, MANP, conferma i risultati ottenuti nell'indagine preclinica e, soprattutto, supporta ulteriormente il potenziale ruolo terapeutico dell'attivazione di GC-A/cGMP in soggetti ipertesi attraverso l'abbassamento della BP, la natriuresi e gli effetti soppressivi dell'aldosterone. In particolare, ad oggi non esiste alcun farmaco attivatore di GC-A/cGMP approvato per l'ipertensione, per cui acquista ancora maggiore rilievo il potenziale del MANP come nuova terapia il cui bersaglio molecolare è il GC-A, con cGMP plasmatico che funge da lettura per il coinvolgimento del bersaglio.

La natriuresi è un segno distintivo delle azioni biologiche del MANP tramite GC-A/cGMP.

Oltre alle azioni renali dell'attivazione di GC-A è riportata l'inibizione dell'aldosterone in studi su cellule surrenali, animali e umani. Sebbene la durata della riduzione dell'aldosterone fosse variabile tra le coorti di trattamento, è stato osservato un segnale di riduzione e di mancata risposta entro 24 ore. *Pertanto, il MANP induce risposte renosurrenaliche uniche nei soggetti ipertesi che combinano azioni natriuretiche, simili a quelle di un diuretico, con l'azione favorevole della soppressione dell'aldosterone. Questi risultati promettenti dovrebbero essere confermati con studi cronici per dimostrare azioni sostenute.*

La somministrazione sottocutanea di MANP a 3 dosi diverse ha ridotto la BP durante il periodo di osservazione di 24 ore. Questo effetto sulla BP ha raggiunto il picco tra 2 e 12 ore e lo studio non ha osservato una chiara dose-risposta. In effetti, tutte le dosi hanno ridotto similmente la SBP di circa 15 mm Hg nelle nostre coorti. Questo effetto simile per tutte le dosi era inaspettato sulla base di studi sperimentali in cani normali e ipertesi. I risultati dello studio indicano che dosi sottocutanee da 1 a 5 mcg/kg potrebbero aver già raggiunto un effetto massimo.

L'attuale studio supporta il potenziale ruolo terapeutico dell'attivazione di GC-A/cGMP in soggetti ipertesi attraverso l'abbassamento della BP, la natriuresi e gli effetti soppressivi dell'aldosterone

Effetti secondari

Non sono stati osservati eventi avversi maggiori.

Dei 12 soggetti, 3 hanno sviluppato cefalea lieve (1 su 5 [micro]g/kg e 2 su 2,5 [micro]g/kg), 1 ha sviluppato vertigini (1 [micro]g/kg) e 1 soggetto sincope vasovagale ortostatica (5 [micro] g/kg) che si è risolta senza intervento o conseguenze cliniche.

Non sono state osservate variazioni ECG in nessuno dei soggetti durante le 24 ore di osservazione e non ci sono state reazioni locali nei siti di iniezione.

Lo studio ha dei limiti, che richiederanno ulteriori indagini.

1. Ha incluso una piccola coorte e uno studio più ampio su soggetti ipertesi sarà necessario confermare i risultati attuali. Gli studi futuri dovrebbero includere anche un più ampio disegno di dose-range per determinare strategie di dosaggio ottimali che includano anche gli attuali farmaci antipertensivi e un placebo per garantire che le riduzioni della PA di MANP siano veramente correlate alla MANP e non al tempo. *LIMITI
Coorte piccola*
2. In base alla progettazione, l'indagine è stata di breve durata impiegando una singola dose di MANP con un'osservazione di 24 ore; pertanto, saranno necessari studi di durata maggiore. *Indagine troppo breve*
3. Non è stata effettuata alcuna valutazione del danno ipertensivo mediante ecocardiografia o precedenti eventi cardiovascolari diversi dallo scompenso cardiaco, che dovrebbero essere inclusi in studi futuri. *Accertamenti limitati*
4. I soggetti ipertesi erano privi di qualsiasi segno di danno ipertensivo e precedenti eventi cardiovascolari. Pertanto, l'effetto di MANP nell'ipertensione complicata resta da testare. *Nell'ipertensione complicata
resta da testare.*
5. Inoltre, negli studi futuri sarà importante determinare l'azione del MANP sull'ANP endogeno e definire se l'ANP di base influenza le risposte a MANP. *Sull'ANP endogeno?*
6. Infine, gli studi futuri devono anche valutare se le azioni di riduzione della BP del MANP possono essere sostenute senza un eccessivo rimbalzo nel sistema nervoso simpatico e nel sistema renina-angiotensina che potrebbe compensare le azioni del MANP. *E il SNS come reagisce^*

Conclusioni

In questo primo studio sull'uomo, gli AA hanno dimostrato che il peptide designer MANP, un nuovo analogo dell'ANP progettato per attivare il recettore GC-A, è sicuro e ben tollerato. In questo studio a dose singola ascendente con 3 dosi, MANP ha attivato cGMP, ha indotto natriuresi, ha ridotto l'aldosterone e ha ridotto la pressione arteriosa nei soggetti ipertesi.

First-in-Human Study of MANP: A Novel ANP (AtrialNatriuretic Peptide) Analog in Human Hypertension

Chen e coll

Hypertension. 2021;78:1859–1867. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17159

❖ 3. Il fenomeno della tachifilassi del recettore AT₁ all'angiotensina II dipende dal tempo di esposizione

β₂-ARβ₂-adrenergic receptor

Ang IIangiotensin II

AT₁Rangiotensin II type I receptor

BRETbioluminescence resonance Energytransfer

GFPgreen fluorescent protein

GPCRsG-protein-coupled receptors
recettori accoppiati alla proteina G
Sono una famiglia di recettori biologici che comprende i recettori colinergici muscarinici i recettori adrenergici, dopaminergici, serotoninergici, i recettori cannabinoidi e i recettori degli oppiacei e delle purine

Lys2lysine 2

rGFPrecombinant GFP

Suc1succinyl 1

La tachifilassi è un fenomeno caratterizzato da una perdita acuta della risposta funzionale, che di solito si verifica in seguito a stimoli agonisti ripetuti.

Questo fenomeno è stato osservato in molti recettori proteina G-accoppiati (GPCR) come gli AT₁R. Poiché i GPCR partecipano praticamente a tutti i processi fisiologici del corpo e mediano gli effetti clinici del 35% dei farmaci attualmente in uso, comprendere la tachifilassi, come un fenomeno sottostante alla mancanza di risposta del recettore ha un ruolo terapeutico fondamentale nelle implicazioni che dovrebbero essere considerate durante i processi di sviluppo di farmaci.

Come sappiamo, l' AT₁R è un bersaglio per i farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco. l' Ang II, il principale ligando di questo recettore, è classicamente descritta come un agonista tachifilattico, poiché la sua somministrazione ripetuta porta ad un' acuta diminuzione della reattività nei diversi muscoli lisci.

Determinanti strutturali delle proprietà tachifilattiche dell' Ang II sono già stati caratterizzati da studi precedenti.

Questi studi hanno dimostrato che alcuni analoghi dell' Ang II, come **succinil 1 ([Suc1]) -Ang II** e **lisina 2 ([Lys2]) - Ang II**, pur avendo efficacia simile alla Ang II nell'innescare la contrazione della muscolatura liscia, promuovono una tachifilassi del recettore notevolmente ridotta. La tachifilassi è solitamente correlata alla desensibilizzazione di recettori o downregulation, che comporta il disaccoppiamento del recettore dai suoi effettori della proteina G o a una diminuzione del numero di recettori sulla superficie cellulare a causa della loro interiorizzazione e degradazione. Però, nonostante la chiara rilevanza clinica della tachifilassi GPCR, le proprietà delle interazioni ligando-recettore che sono determinanti per un agonista per essere altamente o solo marginalmente tachifilattico rimangono poco chiare. In particolare, non si sa perché agonisti con equivalente efficacia portano a diversi gradi di tachifilassi.

Gli analoghi dell'Ang II Suc 1-Ang II e Lys2-Ang II hanno simile attività ma ridotta induzione della tachifilassi

Il messaggio

Questo studio dimostra che il lungo tempo di residenza dell' Ang II presso l' AT₁R è un elemento chiave per la tachifilassi del recettore. Duarte e coll. hanno mostrato che rispetto agli analoghi dell' Ang II (*Suc 1-Ang II* e *Lys2-Ang II*) che inducono una ridotta tachifilassi e hanno una residenza per più breve tempo, l' Ang II innesca un'attivazione più prolungata delle vie di segnalazione, portando a prolungata interiorizzazione degli AT₁R,

e ritardando così il riciclaggio del recettore alla membrana plasmatica e diminuendo così la sua risensibilizzazione.

Per approfondire

È stato riportato che diversi GPCR (recettori accoppiati alla proteina G) mostrano tachifilassi, che è una perdita della risposta del recettore funzionale dopo stimoli ripetuti con un agonista. I GPCR sono importanti bersagli clinici per un'ampia gamma di disturbi. Pertanto, delucidazioni delle caratteristiche del ligando che contribuiscono alla tachifilassi e alla segnalazione del recettore alla base di questo fenomeno sono importanti per la scoperta e lo sviluppo di farmaci. In questo studio è stato esaminato il ruolo della cinetica di legame del ligando nella tachifilassi dell'AT₁R mediante BRET per monitorare gli eventi di segnalazione sia in condizioni cinetiche che di equilibrio.

Nell'AT₁R è stata studiata la trasduzione e la traslocazione del segnale promossa dall'agonista tachifilattico endogeno Ang II (angiotensina II) e dai suoi analoghi (*Suc 1-Ang II* e *Lys2-Ang II*) che abbiamo visto indurre una ridotta tachifilassi del recettore. La stima dei parametri cinetici di legame dei ligandi ha rivelato che il tempo di residenza dell'Ang II era superiore a quello degli analoghi [che hanno un tempo ≈ 9 (*Suc 1-Ang II*) e 29 / *Lys2-Ang II* volte inferiore a quello di Ang II. Questo si traduce in una q più sostenuta attivazione proteica Gq¹ e reclutamento di b-arrestina rispetto a quello promosso dagli analoghi. Inoltre, gli AA hanno osservato che l'Ang II ha portato a un'internalizzazione più sostenuta del recettore, ritardando così il suo riciclaggio alla membrana plasmatica e impedendo ulteriori risposte recettoriali. Questi risultati mostrano che l'apparente mancanza di tachifilassi negli analoghi studiati derivava dal loro breve tempo di permanenza sull'AT₁R. **L'aspetto pratico di questi dati consiste nell'evidenziare l'importanza della caratterizzazione completa di nuovi farmaci che abbiano il target GPCR, tenendo conto anche della loro cinetica di legame ai recettori.**

Questi risultati mostrano che l'apparente mancanza di tachifilassi negli analoghi studiati derivava dal loro breve tempo di permanenza sull'AT₁R.

Studi di tachifilassi indotta sui β 2-AR (β 2-adrenergici recettore) agonisti confermano questi risultati.

¹NOTA

Esistono quattro classi di proteine G:

1. Gs: attivano l'adenilato ciclasi, quindi la sintesi dell'AMP ciclico (cAMP);
2. Gi: inibiscono l'adenilato ciclasi;
3. Gq: attivano le fosfolipasi;
4. Gt: attiva la cGMP Fosfodiesterasi

Angiotensin II Type1 Receptor Tachyphylaxis Is Defined by Agonist Residence Time

Duarte e coll.

Hypertension. 2022;79:00–00. in press

❖ 4. Indice di fegato grasso e danno d'organo mediato dall'ipertensione in pazienti ipertesi mai trattati non diabetici

ACR
Albumin-to-
Creatinine Ratio;

BP
Blood Pressure;

FLI
Fatty Liver Index

HMOD
Hypertension-
Mediated Organ
Damage;

eGFR
estimated
Glomerular
Filtration Rate;

GGT
Gamma
Glutamyltransferase;

LVM
Left Ventricular
Mass;

LVMI
Left Ventricular
Mass Index;

MDRD
Modification Diet
Renal
disease;

NAFLD
Nonalcoholic Fatty
Liver Disease;

NCEP
National Cholesterol
Education Program;

OR
Odds Ratio;

PWV
carotid-femoral
pulse wave velocity;

ROC
Receiver
Operating
Characteristics

Premessa

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) costituisce un danno strutturale precoce del fegato, che è strettamente associato e/o mediato da sindrome metabolica o dei suoi componenti. Un'inflammatione del fegato nel contesto della NAFLD può precedere le caratteristiche fisiopatologiche locali, come steatoepatite, cirrosi ed carcinoma epatocellulare, ma può essere estesa anche al sangue e tessuti extraepatici. Il fenotipo della steatosi epatica media la produzione di citochine infiammatorie (ad es. interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale alfa) con effetti avversi sui meccanismi aterosclerotici e un aumento del rilascio di prodotti vasoattivi delle cellule epatiche (angiotensinogeno, endotelina, fattore di crescita trasformante beta) che possono, a loro volta, provocare elevazione della pressione arteriosa (BP).

La costellazione di ulteriori caratteristiche fisiopatologiche osservate nella NAFLD, come l'insulino resistenza, un controllo glicemico alterato e l'iperlipidemia aterogenica può anche contribuire alla diffusione del danno vascolare e spiegare in parte l'aumento dei tassi di malattie cardiovascolari e della mortalità ad esse legata che viene osservato nella NAFLD. Anche se diverse modalità di imaging (es. ecografia epatica e tomografia computerizzata, risonanza magnetica) sono state utilizzate per la diagnosi di NAFLD, l'indice di fegato grasso (FLI)* come calcolato da misure antropometriche e biochimiche, è l'indice surrogato clinicamente utilizzato per l'indicazione di alto rischio della NAFLD

***FLI = $e^y / (1 + e^y) \times 100$;**

dove $y = 0.953x \log [\text{trigliceridi (mg/dl)}] + 0,139 \times \text{BMI} + 0,718 \times \log$
[GGT (U/l) x circonferenza vita (cm) - 15,745

Un valore di FLI ≥ 60 indica un'alta probabilità di NAFLD sottostante (cioè diagnosi clinica di NAFLD).

Secondo le linee guida sull'ipertensione, il danno d'organo (HMOD) mediato dall'ipertensione aumenta il rischio cardiovascolare ben al di sopra del livello di rischio attribuito all'aumento della BP di per sé. Sebbene la relazione causa-effetto tra la NAFLD e l'ipertensione rimanga non definita, l'estensione di HMOD in pazienti ipertesi ad alto rischio di NAFLD, rispetto alle loro controparti a rischio più basso, non è stata finora indagata. Lo scopo dello studio di Siafi e coll. era di determinare se l'ipertensione di nuova diagnosi, mai trattata, in non diabetici ad alto rischio di NAFLD presentasse alta prevalenza di HMOD. L'ipotesi infatti era che questi pazienti potessero presentare un profilo più deteriorato di HMOD, rispetto alle loro controparti a rischio più basso aiutandoci a identificare i pazienti ipertesi con livelli più alti di rischio CV.

Il messaggio

In una coorte di pazienti ipertesi di nuova diagnosi senza diabete mellito, dopo aggiustamento per fattori confondenti, è stata sollevata l'ipotesi che i pazienti ad alto rischio di NAFLD rispetto a quelli con rischio più basso abbiano una probabilità 2,3 volte maggiore di HMOD. In effetti l'FLI era linearmente correlato alla presenza di qualsiasi tipo di HMOD ma senza alcuna associazione incrementale con il numero degli organi coinvolti nel danno.

Comunque l'aumento dei livelli di FLI può essere clinicamente importante per i medici che trattano pazienti con ipertensione per scoprire un potenziale HMOD. Ciò potrebbe riclassificare i pazienti ipertesi a un livello superiore di rischio cardiovascolare, e richiedere un approccio multiforme più aggressivo sullo stile di vita e sul trattamento farmacologico.

Per approfondire

Sono state eseguite misurazioni della BP sia clinica che ambulatoria ed è stato calcolato l' FLI per tutti i partecipanti. Un FLI non inferiore a 60 indica un rischio elevato di NAFLD sottostante, mentre un FLI inferiore a 60 indica un rischio minore. È stata valutata la massa ventricolare sinistra (LVM) mediante ecocardiografia, la rigidità arteriosa mediante velocità dell'onda di polso carotideo- femorale (PWV), la rarefazione capillare mediante capillaroscopia ungueale e il rapporto albumina-creatinina urinaria (ACR). L' HMOD è stato definito in base alle soglie categoriali per ciascun dominio, ad eccezione della rarefazione capillare, nel qual caso la classificazione dei pazienti è stata effettuata dalla mediana.

Un FLI non inferiore a 60 indica un rischio elevato di NAFLD sottostante, mentre un FLI inferiore a 60 indica un rischio minore

Risultati:

Sono stati inclusi 146 pazienti ipertesi
uomini, 43,8%; età media, 56,6 ± 10,8 anni; BMI, 30,3 ± 4,9 kg/m² ;
FLI, 57,2 ± 27,7; pressione sistolica/diastolica ambulatoriale 153,5 ± 15,8 /94,7 ± 9,8 mmHg; pressione sisto/diastolica 24 ore 140,5 ± 9,9/83,8 ± 9 mmHg.

I pazienti con FLI di almeno 60 (n = 76)

- erano più giovani,
- avevano un BMI più elevato
- Avevano una SBP 24 ore più elevata,

rispetto ai pazienti con FLI inferiore a 60 (n = 70).

Il FLI è stato associato a HMOD dopo aggiustamenti

- LVM indicizzato all'altezza P = 0,004
- PWV P = 0,047
- densità capillare ridotta P = 0,001
- logACRP = 0,003

Fenotipo FLI ad alto rischio e *FLI z score* hanno aumentato la probabilità di qualsiasi HMOD di

- 3,8 volte *
- 5,4 volte **.

**95%CI da 1,6 a 7,1
**95%CI da 2,3 a 15,0*

Tuttavia, l'aumento del numero di domini HMOD ha progressivamente smesso di essere determinato dagli FLI z score (P = 0,65).

Conclusione:

Il pattern FLI ad alto rischio è stato associato a vari HMOD e può riclassificare i pazienti ipertesi mai trattati senza diabete mellito in un livello di rischio cardiovascolare più elevato.

DALLA DISCUSSIONE

- In questa coorte la massa ventricolare sinistra era aumentata nei pazienti con $FLI \geq 60$, anche se la fisiopatologia sottostante il legame tra l'aumento della LVM e la NAFLD rimane in gran parte sconosciuta.
- L'aumento della massa ventricolare sinistra nei pazienti NAFLD, osservato indipendentemente dai livelli di BP, ha fatto pensare agli AA che sia un coinvolgimento del sistema renina-angiotensina insieme al rilascio epatico di mediatori pro-infiammatori possono mediare congiuntamente un effetto dannoso sulla miocardio inclusa l'ipertrofia ventricolare sinistra. Del resto una carenza di angiotensina (1-7)/componenti dell'asse Mas osservate in diversi stati di insulino-resistenza, tra cui NAFLD, possono sotto-regolare gli effetti l'antifibrotico o antiproliferativo e promuovere l'ipertrofia cardiaca. In linea con uno studio precedente, questo studio ha dimostrato una positiva, sebbene scarsa, correlazione tra FLI e livelli di PWV.
- In un'analisi trasversale del Framingham study non è stata trovata alcuna relazione tra rigidità arteriosa e NAFLD e al momento l'associazione tra NAFLD e rigidità aortica non sembra chiara e può essere modulata da diversi dati demografici e clinici tra cui ipertensione, diabete mellito e misure di adiposità.
- Sebbene in questo studio la rarefazione capillare sia stata arbitrariamente definita, la scoperta che i pazienti ad alto rischio di NAFLD presentavano una diminuzione della densità capillare, rispetto alle loro controparti a minor rischio, non è stata precedentemente indagata. Ancora una volta, il ruolo dei mediatori pro-infiammatori e le proprietà squilibrate dell'asse renina-angiotensina nella NAFLD possono svolgere un ruolo importante nello sviluppo del fenotipo microvascolare alterato. Tuttavia, ulteriori studi devono essere condotti per poter convalidare l'ipotesi del presente studio relativa al deterioramento del microcircolo dei pazienti ad alto rischio di NAFLD. Un altro risultato a sostegno di quanto sopra è l'alta prevalenza di microalbuminuria tra i pazienti con NAFLD; poiché la microalbuminuria è un marker di danno capillare o rarefazione a livello renale, la compromissione microvascolare osservata in due diversi letti vascolari (cioè rene e capillari sistemici) può avere un sfondo fisiopatologico comune. Infatti, in un'analisi trasversale dello studio di Maastricht dove quasi il 50% dei pazienti inclusi era iperteso, una minore densità capillare è stata associata alla presenza di albuminuria, indipendente dalla presenza di diabete mellito.

[Punti di forza che di debolezza dichiarati dagli AA](#)

PUNTI DI FORZA

- “È stato scelto di eseguire un ABPM, non solo per descrivere in maniera più integrata i livelli di BP sottostante livelli nella nostra, ma anche per escludere individui con ipertensione da camice bianco.”
- “Abbiamo, inoltre, escluso i pazienti con diabete mellito come effetto della NAFLD in fuori dal fegato domini di danno d'organo possono essere stati ostacolati da diabete mellito e non abbiamo considerato i pazienti con ipertensione trattata così come quelli precedentemente trattati con farmaci antipertensivi in modo da escludere gli effetti di agenti antipertensivi a livello cardiaco e vascolare, e i potenziali effetti di qualsiasi trattamento precedente.”

ABPM

Esclusi diabetici e ipertesi trattati per escludere fattori confondenti

PUNTI DI DEBOLEZZA

- “Riconosciamo che FLI non può essere considerato un definitivo misura per la diagnosi di NAFLD; tuttavia, la diagnostica precisione dell'ecografia epatica convenzionale, che è spesso utilizzato negli studi clinici per la diagnosi di NAFLD, rimane anche subottimale. Inoltre, nonostante la performance di FLI potrebbe essere accettabile negli studi di popolazione, potrebbe essere subottimale nel caso di piccoli studi di coorte e che, poiché la specificità di FLI ≥ 60 per rilevare la NAFLD è 86%; ciò significa che il 14% dei pazienti con aumento della FLI potrebbero avere un'ecografia epatica negativa per NAFLD.”
- “Il presente studio non ha indagato su misure sostitutive della fibrosi epatica come determinanti di HMOD, come il Punteggio FIBROSIS-4 (FIB-4), anche se avrebbe potuto avere un valore prognostico migliore, rispetto alle misurazioni della steatosi epatica considerata nel nostro setting.”
- “I risultati non possono essere estesi ai pazienti con diabete mellito, ipertensione trattata o a diverse etnie.”
- La natura trasversale dell'indagine esclude qualsiasi causa-effetto tra FLI e HMOD e richiama la consapevolezza del lettore al fatto che qualsiasi designazione di variabili, dipendenti o indipendenti, è in linea di massima arbitraria.

PROSPETTIVE

Questi risultati secondo cui FLI ≥ 60 era associato a HMOD nell'ipertensione senza l'effetto confondente del diabete mellito possono servire per identificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Sebbene la diagnosi clinica di NAFLD non possa essere basata solo su FLI, il fatto che calcolare l'FLI sia abbastanza facile nell'ambito di ambulatorio per l'ipertensione può portare il clinico a ricercare sistematicamente il sottostante danno cardiovascolare o renale. Non è stato stabilito finora se il trattamento combinato dell'ipertensione e della NAFLD possa agire di concerto per ridurre l'onere dell'HMOD.

Infine, non è ancora chiaro se il trattamento dell'ipertensione, attraverso specifiche classi di farmaci, possa prospetticamente ridurre i livelli di FLI e la prevalenza di diagnosi di NAFLD.

Fatty liver index and hypertension-mediated organ damage in never-treated hypertensive patients without diabetes mellitus

Eirini Siafi e coll

Journal of Hypertension 2021, 39:2470–2477

❖ 5. Morbo di Parkinson ed età: fattori unificanti e confondenti

*PS: Bradicinesia, rigidità, tremore
PD: non necessariamente*

Introduzione

DIP
Drug-Induced
Parkinsonism

Duecento anni fa (1817), James Parkinson scrisse “An Essay on the Shaking Palsy”. Studi successivi portano a una maggiore comprensione di tale entità clinica. L'agitazione che ha attirato l'attenzione di James Parkinson non è presente in tutti i pazienti. Il termine "paralisi" di solito implica debolezza motoria. Non c'è paralisi in questa sindrome, ma c'è una compromissione della funzione principalmente a causa del rallentamento motorio. Pertanto il termine "Shaking Palsy" non viene più utilizzato.

CBD
Corticobasal
Degenerative
Disease

Studi successivi hanno identificato diverse entità patologiche che producono un quadro clinico simile. Inoltre, alcuni farmaci, in particolare gli agenti bloccanti i recettori della dopamina (DA), possono produrre le stesse caratteristiche cliniche. Questi casi sono noti come parkinsonismo indotto da farmaci (DIP), che non ha alterazioni istologiche nel cervello. Negli ultimi anni, l'incidenza del DIP è diminuita a causa di un uso più diffuso di nuovi neurolettici atipici.

ET
Essential Tremor

LB
Lewy Bodies

Una grande epidemia di encefalite letargica tra il 1915 e il 1930 ha provocato un gran numero di casi con caratteristiche parkinsoniane, noti come parkinsonismo post-encefalitico (PEP). Non ci sono stati nuovi casi di PEP dalla metà degli anni '60.

LD
Levodopa

MDCS
Movement Disorder
Clinic
Saskatchewan

Il termine sindrome di Parkinson (PS) si applica a tutti i casi con manifestazioni cliniche simili indipendentemente dalla causa. Le principali caratteristiche cliniche motorie sono: **bradicinesia, rigidità e tremore**. Due di questi tre sono necessari per fare una diagnosi clinica di PS. La maggior parte dei casi di PS ha una patologia neurodegenerativa.

MSA
Multiple System
Atrophy

Il termine morbo di Parkinson (PD) è riservato ai casi con marcata perdita neuronale della substantia nigra e inclusioni neuronali LB (corpi di Lewis). Sebbene nella pratica clinica, la diagnosi di PS e PD sia basata sui risultati motori sopra indicati, la diagnosi definitiva delle varianti PS si basa su reperti patologici e diversi studi hanno riportato errori nella diagnosi clinica di PD.

PD
Parkinson's disease

Altre varianti degenerative comuni includono

PDO
PD Only movement
disorder

- la paralisi sopranucleare progressiva (PSP),
- l'atrofia multisistemica (MSA)
- la malattia degenerativa corticobasale (CBD).

PEP
Post-Encephalitic
Parkinsonism

La **PSP** è clinicamente caratterizzata da esordio con difficoltà di equilibrio e deambulazione. Questi casi non hanno tremore prominente. La loro postura del corpo è eretta. La paralisi dello sguardo – lo sguardo tipicamente verticale, è caratteristico. La patologia è caratterizzata da diffusa perdita neuronale e groviglio neurofibrillare tau positivo

PS
Parkinson
Syndrome

La **MSA** è caratterizzata da difficoltà precoci dell'andatura e dell'equilibrio o disfunzione autonoma - ipotensione posturale, disfunzione erettile, ecc. Questi pazienti di solito non hanno un tremore prominente. C'è una postura flessa

PSP
Progressive

Supranuclear Palsy generalizzata. I reperti del tratto cerebellare e corticospinale sono comuni. La patologia è caratterizzata da diffusa perdita neuronale e inclusione gliale alfasinucleina positiva. La **CBD** è caratterizzata dall'insorgenza unilaterale di distonia, cambiamenti comportamentali, aprassia e mioclono sensibile allo stimolo. La patologia è caratterizzata da atrofia corticale, inclusioni tau positive e neuroni ingrossati.

La vecchiaia è il fattore di rischio più noto per lo sviluppo di PS e PD. Le persone di età superiore agli 80 anni sono classificate come “molto anziane”. L'incidenza di PS (nuovi casi) nella fascia di età molto avanzata (da 80 a 89) anni è più del doppio rispetto all'incidenza nella fascia di età tra 60 e 69 anni e negli ultimi anni la percentuale della popolazione anziana essendo aumentata a un ritmo più rapido rispetto alla crescita della popolazione generale alcuni esperti hanno previsto un aumento delle esigenze sanitarie future per i casi di PS.

Restano da determinare le basi patologiche della PS e il profilo clinico nell'autopsia confermata in individui con esordio di età >80 anni.

L'obiettivo di questo studio era identificare diverse varianti di PS e il loro decorso in casi verificati dall'autopsia con esordio > 80 anni di età.

Il messaggio

L'incidenza della PS aumenta drammaticamente dopo gli 80 anni. Poiché il numero di persone molto anziane (>80 anni) è in aumento nella popolazione, il numero di casi di PS è anch'esso in aumento. Nella popolazione generale la variante più comune di PS è la PD. La PD è caratterizzata da una marcata perdita di neuroni della substantia nigra e da inclusioni di corpi di Lewy. Restano invece sconosciute tutte le varianti patologiche della PS nell'anziano. L'obiettivo di questo studio era determinare la frequenza delle diverse varianti di PS e il loro decorso negli individui anziani.

Lo studio su 30 casi di esordio in età molto avanzata sottoposti ad autopsia mostra che in questo gruppo di età la variante di PS più comune è la PD. La modalità di insorgenza del tremore dell'arto superiore è simile a quella della popolazione generale con PD. I PDO sono i casi monosintomatici (solo disturbi del movimento). Come i pazienti con PD all-inclusive, i casi di PDO migliorano con la levodopa.

Nel grande anziano la demenza e l'ictus sono più comuni e la progressione della disabilità motoria è accelerata e poiché tutti i pazienti anziani con PD e alcune altre forme di PS traggono beneficio dalla levodopa, dovrebbero essere sottoposti ad un tentativo col farmaco una volta fatta una diagnosi clinica di PD o PS

Sia nel grande anziano che nella popolazione generale la variante più comune è la PD, e la terapia con levodopa andrebbe tentata in ogni caso

[Per approfondire](#)

Sono stati studiati 30 casi di PS che avevano un'età di esordio >80 anni e sono stati sottoposti all'autopsia tra il 1968 e il 2015. Lo studio autoptico è stato eseguito da neuropatologi certificati.

21 casi su 30 avevano PDO, altri due pazienti avevano, uno PD+ ET e uno PD+PSP.

L'analisi dettagliata dei soli 21 casi di PD ha rivelato che la modalità di insorgenza era il tremore dell'arto superiore, che è simile ai casi di PD di tutte le età. Tutti sono migliorati con la levodopa, così come la maggior parte dei pazienti con PD.

Rispetto ai casi di PD ad esordio più giovanile, c'è stata una maggiore incidenza di ictus e demenza in questo gruppo di età. Ma l'ictus non era la causa della PD. La disabilità motoria è stata più rapida rispetto ai casi di PD ad esordio più giovanile.

Dallo studio emerge la raccomandazione che tutte le persone anziane che hanno una diagnosi clinica di PS o PD debbano essere trattate con levodopa.

DISCUSSIONE

La causa della PS nei grandi anziani rimane sconosciuta. La vecchiaia è il rischio più noto per PD e PS e molti anziani altrimenti normali sono noti per avere alcune caratteristiche che ricordano il parkinsonismo. Tuttavia, la vecchiaia o l'invecchiamento precoce non sono la causa del morbo di Parkinson. Come nella PD, c'è una certa perdita di dopamina striatale in età avanzata, ma il modello subregionale di perdita di dopamina caratteristico della PD non è presente negli anziani normali, pur essendo state segnalate diverse varianti patologiche di PS ed essendo state identificate nuove varianti genetiche. Pertanto, l'esatta natura della patologia della PS non è stata stabilita. Questo studio include il follow-up clinico longitudinale e la verifica autoptica delle varianti PS negli individui molto anziani.

In questo studio, come nella popolazione generale, la variante di PS più comune nei casi con esordio in età molto avanzata è stata la PD; la seconda variante PS più comune è stata la PSP (e in accordo con altri studi, questi casi di PSP non hanno manifestato oftalmoplegia, fatto che ha reso difficile la diagnosi clinica). Non sono stati rilevati casi di MSA o CBD, le altre due ben note varianti degenerative di PS.

PDO

Siccome la maggior parte dei casi nello studio di Rajput aveva una PDO, è stato confrontato il profilo clinico di questi casi con la letteratura: ci sono diverse somiglianze e alcune differenze significative: l'esordio è stato il tremore dell'arto superiore nei casi di PDO, che è simile a quello riportato in letteratura, e gli outcome patologici nei soggetti più anziani sono simili a quelli dei soggetti più giovani. La levodopa (LD) è il farmaco sintomatico più efficace per i casi di PD e PD.

Tutti i casi di PDO in questo studio sono migliorati con la LD.

Differenze tra questo gruppo di età rispetto alla popolazione generale con PD.

- Laddove poteva essere accertata, la demenza era evidente in otto dei 19 (42%) casi di PDO dopo una media di 8,5 anni dall'esordio. Tale cifra è significativamente superiore alla demenza del 25% riportata nei casi di PD all-inclusive dopo 10 anni dall'esordio. Così la demenza si è evoluta prima nei casi di PD con esordio in età molto avanzata. La causa più comune era la demenza associata a PD (PDD).
- L'ictus è più comune nelle persone anziane. Ciò si applicherebbe anche ai pazienti con PD. Cinque su 21 (24%) dei casi di DOP hanno avuto un ictus. L'ictus è considerato un possibile contributo alla malattia di Alzheimer. Tuttavia, non è stato possibile stabilire tale associazione nei casi di PDO: nessuno dei casi di PDO ha avuto un ictus che ha coinvolto la substantia nigra, che è la sede primaria della patologia nel PD. Inoltre, nessuno dei pazienti ha

manifestato PD sullo stesso lato del deficit motorio dovuto a precedente ictus. Questi dati indicano che il PD non è stato conseguente all'ictus. Tuttavia, l'ictus era l'unica base della PS in un caso e ha contribuito alle caratteristiche della PS in altri due.

Scala di Hoehn & Yahr

La scala di Hoehn & Yahr è una misura ben nota della gravità della malattia. Precedenti studi hanno riportato la progressione del PD utilizzando la scala H&Y in casi di PD verificati dall'autopsia. Lo stadio 4 è caratterizzato da grave disabilità e i casi di stadio 5.0 sono costretti a letto. Nello studio otto casi hanno raggiunto la Fase 4 dopo una mediana di sei anni dall'esordio.

Si sa che la disabilità motoria della PD è accelerata nei casi ad esordio molto antico. Gli anziani hanno più spesso altri problemi di salute. Ciò può contribuire a un declino funzionale più rapido. Non possiamo separare quella componente dalla disabilità dovuta al solo PD. Gli studi di neuroimaging funzionale di pazienti con durata simile di PD mostrano che c'è una riduzione più pronunciata dei livelli di DA striatale nell'esordio in età avanzata rispetto ai casi con esordio più giovane. Insieme questi dati indicano che nonostante una maggiore comorbidità; ci sono ragioni biologiche per un declino funzionale più rapido nei casi di PD dei grandi anziani. Inoltre c'è spesso dolore focale che produce patologie come l'artrite, con resistenza ai movimenti passivi. Ciò potrebbe essere interpretato erroneamente come rigidità. È importante assicurarsi che non vi sia una causa focale che produca dolore o restrizione meccanica al movimento passivo.

Come previsto, la sopravvivenza dopo l'insorgenza del morbo di Parkinson nei pazienti molto anziani è più breve rispetto ai pazienti più giovani.

CONSIDERAZIONI SPECIALI

Il primo passo nella diagnosi di PD è stabilire che il paziente abbia una PS. Ciò richiede la presenza di due su tre: bradicinesia, rigidità e tremore a riposo.

Il secondo passo è determinare clinicamente che il paziente abbia una PD e non un'altra variante di PS: infatti la diagnosi di PD si basa sull'assenza di altri reperti come disfunzione autonoma, deficit del tratto corticospinale, oftalmoplegia, segni cerebellari, ecc. che fanno parte di altre varianti della PS.

La comorbidità e i cambiamenti fisici legati all'età che imitano il parkinsonismo richiedono una considerazione speciale negli anziani. L'andatura e la compromissione dell'equilibrio fanno parte del normale invecchiamento in alcuni individui. Gli anziani hanno maggiori probabilità di avere disturbi agli arti inferiori come artrite, protesi articolari, ecc. con conseguente difficoltà di deambulazione ed equilibrio. Sebbene alcuni studi abbiano considerato l'andatura e l'equilibrio come un segno precoce significativo nel morbo di Parkinson, la maggior parte degli esperti lo esclude come requisito per la diagnosi. In quanto tale, non è un indicatore affidabile di PD. Infatti alcune delle tre caratteristiche motorie cardinali - bradicinesia, rigidità e tremore possono essere presenti negli anziani normali. Un rallentamento della funzione motoria dovuto all'età è fisiologico nell'anziano-grande anziano, e la bradicinesia può essere confusa col rallentamento motorio, ma la prima è spesso asimmetrica e il secondo è sempre simmetrico.

La bradicinesia viene testata da rapidi movimenti ripetitivi come pronazione/supinazione dell'avambraccio, picchiettando l'indice contro il pollice,

*Difficoltà
deambul
atorie e
di
equilibri
o non
sono
segni
precoci
esclusivi
della PD.*

*Non
confonde
re
bradicine*

battendo il tallone sul pavimento o battendo la parte anteriore del piede sul pavimento. Nella vera bradicinesia, c'è una progressiva diminuzione dell'ampiezza del movimento e può avere un arresto finale. Nell'anziano normale ci sarà un rallentamento dei movimenti alternati ma non è presente il progressivo declino dell'ampiezza che è una caratteristica della PS.

*sia con
rallentam
ento
motorio*

La seconda caratteristica principale di PS è la rigidità. È caratterizzato da una maggiore resistenza al movimento passivo in corrispondenza di un'articolazione. Può essere valutata al polso, gomito o spalla negli arti superiori e al ginocchio negli arti inferiori. Il movimento passivo va eseguito lentamente per apprezzarne la rigidità. Al contrario, la "spasticità" indotta dalla malattia del tratto piramidale è dipendente dalla velocità, in cui il rapido movimento passivo produce una presa e poi un rilascio. La rigidità è evidente come aumento del tono durante il movimento passivo. Quando c'è un carattere rachetico nella rigidità si parla di rigidità a ruota dentata. Il tono è normale e simmetrico negli anziani normali. Manovre di rinforzo, come testare il tono al polso destro e chiedere al paziente di battere il piede sinistro mentre è in corso il movimento passivo, può rivelare una lieve rigidità in coincidenza con lo sforzo di rinforzo

RIGIDITÀ

Paratonia o gegenhalten è un altro fattore di confusione negli anziani. È caratterizzato da una resistenza intermittente, irregolare e spesso imprevedibile al movimento passivo. La resistenza può aumentare man mano che il movimento progredisce. A volte c'è un'eccessiva facilitazione del movimento passivo previsto, anche quando il paziente viene istruito a non farlo. Ciò accade in situazioni in cui il paziente non comprende le istruzioni e non è in grado di collaborare con il test del tono. Se c'è dolore focale prodotto da patologie come artrite o lesioni, può esserci resistenza ai movimenti passivi e quindi potrebbe essere interpretato erroneamente come rigidità. È importante assicurarsi che non vi sia una causa focale che produca dolore o restrizione meccanica al movimento passivo

Paratonia

Un altro fattore di confusione per la ruota dentata in presenza di tremori grossolani. Nei pazienti con ET prominente, con il rinforzo può esserci un cambiamento intermittente del tono. Questo potrebbe essere interpretato come rigidità della ruota dentata. In tal caso, interrompi il movimento passivo quando senti la ruota dentata. Se è conseguente al tremore il movimento anomalo persisterà ma nella vera rigidità a ruota dentata cesserà il movimento involontario

Il tremore è la terza caratteristica principale di PS. Tipicamente il tremore del MP è presente a riposo. Uno studio ha riportato "tremore" nell'1,2% degli anziani normali. Non hanno specificato il contesto comportamentale del tremore. Esistono diverse malattie metaboliche e farmaci che possono produrre tremore, e gli anziani usano più farmaci dei soggetti più giovani. Per un test del tremore a riposo, far sdraiare il paziente in posizione supina sul lettino con le braccia completamente appoggiate contro la gravità e le caviglie completamente appoggiate in modo che non sporgano dal lettino. Puoi mettere il paziente sotto stress facendo contare l'individuo all'indietro da 100 e osservando gli arti per il tremore. Il tremore a riposo non fa parte del normale invecchiamento ed è l'indicatore più affidabile di PS nel soggetto anziano.

TREMORE

Parkinson's Disease in the Very Old – Clinicopathological Observations

Rajput & Rajput

Neurosci Neuropsych 1: 104. doi: 10.18875/2577-7890.1.104

❖ **6. SPRINT rivisitato. Update dei risultati e loro implicazioni**

I risultati dello SPRINT hanno influenzato la pratica clinica ma hanno anche generato molte discussioni sulla validità, la generalizzabilità e l'importanza dei risultati. Dopo i primi risultati nel 2015, ulteriori risultati e analisi dei dati hanno affrontato questi problemi. L'obiettivo primario degli AA di questo articolo è stato di rispondere alle domande chiave che sono state sollevate. Ve ne forniamo una sintesi piuttosto stringata.

ADHF Acute
Decompensated
Heart Failure

AKI Acute
Kidney Injury

CKD Chronic
Kidney Disease

CVD Cardiovascular
Disease

DBP diastolic
blood pressure

eGFR
estimated
Glomerular
Disease Rate

HR Hazard
Ratio

OH Orthostatic
Hypotension

SAE Serious
Adverse Effect

SBP Systolic
Blood Pressure

SPRINT
Systolic Blood
Pressure
Intervention
Trial

Lo SPRINT ha dimostrato l'efficacia del trattamento della SBP a livelli ben al di sotto di quelli precedentemente consigliati dalle linee guida negli Stati Uniti e in Europa, tanto da influenzare i comitati delle linee guida (soprattutto americane) nel raccomandare il trattamento a target di SBP notevolmente inferiori. Tuttavia, alcuni dei risultati dello SPRINT hanno generato discussioni e sono state sollevate in merito alla loro applicazione nella pratica clinica. Queste includono la generalizzabilità, la validità delle misure di esito (soprattutto insufficienza cardiaca), i metodi utilizzati per l'accertamento dell'evento, l'entità dell'effetto del beneficio dell'intervento, e sicurezza e tollerabilità del target <120 mm Hg. Dopo la pubblicazione dei primi risultati dello SPRINT nel 2015, ulteriori report sullo SPRINT hanno affrontato molte di queste controversie. In questo articolo gli AA cercano di dare delle risposte.

Abbiamo già riferito molte volte sullo studio, per cui vi rimandiamo a quelle recensioni per le sue caratteristiche.

RIEPILOGO DEI RISULTATI DELLO SPRINT

Outcome cardiovascolari

Durante il follow-up del trial, la media delle SBP raggiunte nei gruppi intensivo e standard era, rispettivamente, 119,2 e 135,8 mm Hg dopo 6 mesi di titolazione del farmaco.

In questa analisi, l'esito primario e la mortalità per tutte le cause era del 27% e del 25% inferiore nel confronto intensivo / standard, rispettivamente.

Una significativa riduzione era evidente anche quando l'ADHF era escluso dall'outcome primario. La riduzione degli eventi primari nel gruppo intensivo è stata osservata nei sottogruppi predefiniti per categorie di età, sesso, livelli di SBP al basale, presenza o assenza di storia di malattie cardiovascolari o malattia renale cronica (CKD) e razza (nera o non nera).

Nei 2636 partecipanti non istituzionalizzati di età ≥ 75 anni al basale, i benefici sono stati simili, con conseguente prevenzione degli eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause, rispettivamente ogni 28 e 41 partecipanti intensivi, rispettivamente.

Outcome primario: composito CVD di infarto miocardico, ictus, sindrome coronarica acuta, ADHF e morte CVD. I regimi di trattamento farmacologico antipertensivo erano raccomandato sulla base delle migliori evidenze provenienti da studi clinici, ma la scelta definitiva della terapia è stata fatta dagli investigatori del sito medico.

L'outcome primario era inferiore del 27% e la mortalità totale del 25%

Validità dei risultati sullo scompenso cardiaco

Anche la riduzione dell'ADHF (38%) nei pazienti randomizzati alla terapia intensiva rispetto alla terapia standard è stata messa in discussione. La diagnosi di ADHF nello SPRINT era basata su criteri rigorosi e oggettivi che richiedevano o un ricovero ospedaliero o una visita al pronto soccorso con conseguente terapia endovenosa (diuretici o inotropi) per una sindrome clinica che si presentava con segni multipli e sintomi compatibili con ADHF. Non è vero che i risultati dello SPRINT ADHF siano stati inaspettati o deboli, come suggerito da alcuni osservatori, e in realtà concordano con quelli di studi precedenti (HYVET, SHEP, Sist-Eur).

È stato anche sospettato che il beneficio sull'ADHF nello SPRINT fosse il risultato di un uso differenziale di diuretici che mascherava quindi l'insufficienza cardiaca sottostante. Ma solo 11 dei 391 partecipanti in cui i diuretici erano stati sospesi alla visita di base hanno sviluppato ADHF e questo si è verificato ≤ 1 mese dopo la sospensione del diuretico in un solo partecipante. Ciò rappresenta $\approx 6\%$ dei 173 partecipanti che hanno sviluppato ADHF e un'analisi che escludeva questi partecipanti ha avuto un effetto minimo sulla stima del beneficio nella prevenzione dell'ADHF nel gruppo intensivo.

Non è vero che i risultati dello SPRINT ADHF siano stati inaspettati o deboli, come suggerito da alcuni osservatori, e in realtà concordano con quelli di studi precedenti (HYVET, SHEP, Sist-Eur).

L'ipotesi della curva J: riduzione DBP e risultati SPRINT

Relazioni a forma di J e U tra DBP e CVD sono state identificate in alcuni studi di coorte e analisi durante il trattamento di farmaci antipertensivi. Una domanda di fondamentale importanza per i report sulla curva a J è se la pressione bassa sia la causa o la conseguenza della CVD. È stata identificata anche un'analisi dello SPRINT su una relazione a forma di U tra la DBP al basale e l'outcome composito primario CVD nonché la mortalità per tutte le cause sia nel regime intensivo che in quello standard. Tuttavia, nonostante il maggior rischio di eventi CVD nei pazienti con DBP basale inferiore in entrambi i gruppi randomizzati, nei confronti randomizzati sia l'outcome primario che la mortalità per tutte le cause erano significativamente meno comuni nel gruppo intensivo rispetto al gruppo standard in tutti e 5 i quintili di DBP senza eterogeneità del rapporto di rischio. Questi risultati in sostanza non supportano un aumento del rischio assoluto in base al livello di DBP raggiunto durante il trattamento dell'ipertensione.

I risultati in sostanza non supportano un aumento del rischio assoluto in base al livello di DBP raggiunto durante il trattamento dell'ipertensione.

Effetti avversi del trattamento intensivo nello SPRINT

Procedure dettagliate per la raccolta degli effetti negativi, inclusi gli effetti avversi gravi (SAE) sono state specificate nel protocollo di prova e nel manuale di procedura, in particolare correlato a ipotensione, sincope, cadute insufficienza renale acuta.

Ebbene, non c'è stata alcuna differenza significativa negli SAE complessivi tra i gruppi intensivi e standard (HR, 1.04; P=0.25), compreso in quelli >75 anni al basale (HR, 1,00; P=0,93).

Non c'è stata alcuna differenza significativa negli SAE complessivi tra i gruppi intensivi e standard su ipotensione, sincope, cadute, AKI.

Bilancio vantaggi e rischi del trattamento intensivo

Nel complesso, non vi era alcuna differenza significativa nei SAE tra i 2 gruppi di trattamento a qualsiasi età. I SAE che erano significativamente più comuni durante il trattamento intensivo non hanno portato ad un aumento complessivo delle morbilità maggiori o mortalità. A differenza degli esiti clinici che sono stati accertati solo alle visite di protocollo trimestrali, un SAE poteva essere segnalato a qualsiasi visita, comprese le visite al curante per il controllo della BP, ma non sono stati chiaramente attribuiti al trattamento intensivo.

Nel complesso, non vi era alcuna differenza significativa nei SAE tra i 2 gruppi di trattamento a qualsiasi età

Ci sono state ≈8% in più di visite di studio nel gruppo intensivo rispetto al gruppo standard, principalmente legate al raggiungimento degli obiettivi BP, che hanno aggiunto opportunità di segnalare eventi avversi ma non gli outcome dello studio. Quindi, anche se alcuni autori lo hanno fatto, i vantaggi degli outcome hard dello SPRINT, inclusa la prevenzione delle malattie cardiovascolari maggiori e della mortalità per tutte le cause, e i potenziali eventi avversi più lievi non dovrebbero essere ponderati allo stesso modo. Infine, né i dati relativi alla salute né quelli riferiti alla qualità della vita, né la velocità dell'andatura differivano nell'assegnazione randomizzata del trattamento, anche nei partecipanti di età superiore ai 75 anni.

SOMMARIO/CONCLUSIONI

I risultati dello SPRINT indicano che una riduzione della pressione arteriosa più intensa produce sostanziali benefici per la salute che superano i rischi di eventi

avversi. Il design SPRINT e i metodi erano basati sulle migliori pratiche nella condotta di studi clinici e i risultati dello studio erano coerenti con trial esterni. La capacità di generalizzare i risultati dello SPRINT alla pratica clinica richiede una valutazione accurata della pressione arteriosa e evidenza dell' alto rischio CV. Questi requisiti sono comuni alla generalizzazione di altri trial di riferimento del trattamento della BP.

SPRINT Revisited: Updated Results and Implications

Wright Jr et al. for the SPRINT Research Group*

Hypertension. 2021;78:1701–1710. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17682

SPRINT	15.12.2015 15.02.2016 15.06.2016
SPRINT donne	15.09.2016
SPRINT Outcomes riportati dai pazienti	15.10.2017
SPRINT Verdecchia 2017 Metanalisi	15.04.2017
SPRINT da normotensione	15.05.2018
SPRINT diastolica	15.05.2018
SPRINT e presenza di personale	15.05.2018
SPRINT e demenza (target pressori)	15.03.2019
SPRINT HEART	15.09.2019
SPRINT outcome col carico iniziale dei farmaci	15.09.2019
SPRINT MiIND Associazione tra lesioni cerebrali e abbassamento della pressione intensivo o standard	15.10.2019
SPRINT una abbassamento intensivo della BP diminuisce l'incidenza di diabete?	15.03.2020
SPRINT Efficacia e sicurezza di un abbassamento intensivo della pressione utilizzando il Restricted Mean Survival Time. Dallo studio SPRINT	15.04.2020
SPRINT rilevazioni confronto con dispositivi semiautomatici	15.12.2020
SPRINT finale	15.07.2021
SPRINT IPERTensione ortostatica. Analisi post hoc studio SPRINT	15.10.2021
SPRINT Associazioni di troponina ad alta sensibilità e livelli di peptide natriuretico con outcome dopo un abbassamento intensivo della pressione arteriosa	15.11.2021

❖ 7. Esposizioni per lunghi periodi al rumore urbano e pressione arteriosa negli anziani

Studio su una popolazione statunitense

Premessa

Analisi recenti hanno mostrato una preoccupante tendenza a un controllo sempre meno efficace della pressione arteriosa (BP), soprattutto negli anziani; e sappiamo quanto la BP influenzi il rischio di eventi cardiovascolari. Sappiamo anche qual è l'importanza delle condizioni ambientali, e ciò appare ancora più rilevante per la possibilità di agire su di esse. Il rumore urbano, per esempio, è un fattore ambientale molto diffuso che può essere responsabile in varia maniera di ipertensione e malattie cardiovascolari, attraverso un aumento dello stress, per disturbi del sonno e per altri meccanismi.

Il lavoro che vi segnaliamo si riferisce agli USA, dove i disturbi sopra riferiti in gran parte non sono stati studiati e non vengono considerati negli standard normativi nazionali per il rumore, sebbene esistano modi efficaci per ridurne l'esposizione. Inoltre, nonostante le associazioni con i fattori di rischio per l'ipertensione resistente, il rumore non è stato direttamente collegato a questo importante outcome.

Questo lavoro ha mirato a quantificare le associazioni del rumore urbano con i livelli di BP e col suo controllo negli anziani nella città di Chicago, Illinois, utilizzando i dati di due ampi studi di coorte prospettici.

I disturbi cardiovascolari negli US non vengono considerati negli standard normativi nazionali per il rumore

Il messaggio

In quest' analisi di 2 coorti di anziani a Chicago sono state riscontrate prove che livelli più elevati di rumore urbano a lungo termine erano associati sia a più elevati livelli di BP sia a maggiori probabilità di ipertensione resistente. È importante sottolineare che le associazioni osservate erano solide in entrambe le coorti indipendenti anche dopo l'adeguamento per fattori socioeconomici e altri inquinanti atmosferici legati al traffico.

Ad aumenti di 1,2 mm Hg di PAS e 1,1 mm Hg di PAD per decibel (dBA) l'entità delle associazioni osservate è approssimativamente equivalente ai cambiamenti di BP tra persone che differiscono di 1,5 anni di età.

A livello di popolazione, si prevede che uno spostamento della BP media di appena 1 mm Hg determini da 10 a 20 ulteriori ricoveri e decessi correlati allo scompenso cardiaco ogni 100.000 anni-persona negli Stati Uniti.

Dal momento che più della metà degli abitanti delle città vive in condizioni di rumore oltre i livelli raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, questo lavoro conferma che il rumore urbano può essere un importante fattore di rischio per l'ipertensione e del suo scarso controllo, modificabile ma ancora poco studiato, almeno nelle comunità degli Stati Uniti.

A livello di popolazione, si prevede che uno spostamento della BP media di appena 1 mm Hg determini da 10 a 20 ulteriori ricoveri e decessi correlati allo scompenso cardiaco ogni 100.000 anni-persona negli Stati Uniti

Per approfondire

NOTA

Sono stati utilizzati dati sulla BP e sui farmaci dei partecipanti con sede a Chicago del Chicago Health and Aging Project- CHAP- (≥ 65 anni) e MESA - MultiEthnic Study of Atherosclerosis- (≥ 45 anni). Utilizzando un modello di previsione spaziale con misurazioni specifiche del progetto, è stato stimato il rumore nelle case dei partecipanti. Sono stati rilevati i livelli di BP per quelli in terapia e sono stati utilizzati modelli a effetti misti per valutare le associazioni con il rumore. La regressione logistica è stata utilizzata per l'ipertensione non controllata e apparentemente resistente al trattamento. I modelli sono stati eguiti separatamente per coorte e insieme, tutti con aggiustamento per età, sesso, fattori sociodemografici e altre plausibili fonti di confusione.

Sono state valutate 16 462 misurazioni della BP da 6764 partecipanti (6073 Chicago Health and Aging Project e 691 MESA) per una media di 4 anni. Per entrambe le coorti, è stato scoperto che maggiori livelli di rumore erano associati a livelli di BP più elevati e a un rischio maggiore di ipertensione apparentemente resistente al trattamento.

Nei modelli aggregati, livelli di rumore residenziale più alti di 10 dBA corrispondevano a una maggiore pressione

- sistolica 1,2 mmHg 95%CI da 0,1 a 2,2
- diastolica di e 1,1 mm Hg 95%CI da 0,6 a 1,7

un aumento del 20% delle probabilità di ipertensione apparentemente resistente al trattamento odds ratio per 10 dBA: 1,2

95%CI da 1,0 a 1,4

P=0,04.

In conclusione, il rumore urbano può aumentare i livelli di BP e complicare il trattamento dell'ipertensione .

Commento

Esistono meccanismi biologici plausibili per supportare le associazioni osservate tra esposizioni al rumore e pressione elevata e un controllo peggiore?

Le ipotesi attuali includono percorsi di

- una risposta allo stress endocrino e alterazioni del tono simpatico che vengono avviate dal fastidio del rumore, interruzione del sonno, o tramite altri meccanismi diretti. Prove per questi meccanismi possono essere trovate nei ratti dove il rumore ha indotto una serie di risposte allo stress compresi un aumento della BP e degli ormoni dello stress.
- Danni al DNA sono stati riscontrati anche nella ghiandola surrenale (un attore importante nella risposta allo stress) di animali esposti al rumore che persistevano per 24 ore. *Gli stessi meccanismi appaiono attivati nell'uomo con evidenza di cambiamenti nella variabilità della frequenza cardiaca, compromissione della funzione endoteliale, aumento dei livelli di ormoni dello stress e altre risposte allo stress dove il rumore notturno è risultato essere particolarmente dannoso.*
- L'esposizione al rumore notturno ha ulteriori effetti sull'interruzione dei ritmi circadiani e del sonno. Molti dei suddetti meccanismi si sovrappongono anche a quelli che sono stati associati a ipertensione incontrollata e resistente (in particolare l' interruzione del sonno), e giustificano ulteriori indagini.
- Infine, oltre agli impatti diretti, il rumore può influenzare indirettamente la BP attraverso le risposte suscitate da cambiamenti di umore, appetito e prestazioni cognitive, l'ultimo dei quali è stato mostrato specificamente nella coorte CHAP inclusa in questa analisi

Evidenza di cambiamenti nella variabilità della frequenza cardiaca, compromissione della funzione endoteliale, aumento dei livelli di ormoni dello stress e altre risposte allo stress dove il rumore notturno è risultato essere particolarmente dannoso

NB

Questi risultati sono importanti poiché le ultime linee guida per i livelli di rumore della comunità negli Stati Uniti sono state stabilite dall'Agenzia per la protezione dell'ambiente negli anni '70 per proteggere dalla perdita dell'udito e queste non considerano altri end point come i livelli di BP. Di conseguenza, l'attuale standard statunitense è quasi 2 volte più alto rispetto agli standard stabiliti dall'Unione Europea.

Limiti dello studio

Gli AA riconoscono che lo studio ha dei limiti che meritano di essere menzionati.

- La valutazione del rumore, sebbene fosse un miglioramento rispetto a quella degli studi precedenti, era ancora una misura aggregata e non ha permesso di districare i diversi aspetti dell'esposizione al rumore, inclusi i tempi di esposizione, i fattori che influenzano l'esposizione, e la fonte originaria.
- Sono stati utilizzati anche i livelli di rumore diurni ed esterni, che non sono stati associati alla BP così fortemente come quelli notturni e il rumore interno, e non sono riusciti a catturare le caratteristiche temporali del rumore che possono suscitare forti reazioni di stress (fluttuazioni del rumore intermittenti, picchi di rumore notturno e tempi di esposizione al rumore notturno), che ci aiuterebbe a determinare se il rumore è dannoso interrompendo il sonno.
- Allo stesso modo, non si sono avuti a disposizione dati sui fattori che influenzano l'esposizione al rumore, come l'apertura delle finestre e

l'orientamento della stanza. Nel complesso, questo probabilmente ha aggiunto una maggiore imprecisione alla misura di esposizione e potrebbe aver ridotto la nostra capacità di rilevare la vera grandezza dell'associazione tra rumore e BP. In particolare, sebbene i dati sulle fonti di rumore possano essere importanti dal punto di vista della mitigazione del rumore, una recente metanalisi non ha riscontrato differenze nelle associazioni tra rumore aereo, stradale e ferroviario con la prevalenza dell'ipertensione.

- Infine, non si è tenuto conto dei livelli socioeconomici e di fattori correlati al trattamento come l'aderenza dei partecipanti e il dosaggio non ottimale. .

In sintesi, questa ricerca ha dimostrato che non solo il rumore è associato a BP più elevate, ma anche all'ipertensione resistente. Questi risultati e la loro coerenza tra 2 coorti e con i risultati riportati in Europa, suggeriscono nel complesso che quel corpo di letteratura ha una rilevanza diretta per la possibile definizione di standard negli Stati Uniti. Tali standard potrebbero avere un ampio impatto poiché 100 milioni di americani sperimentano il rumore ad alti livelli e quindi potrebbero essere un mezzo efficace per migliorare i livelli di BP. Ulteriori ricerche sono giustificate sulle caratteristiche specifiche del rumore dannoso, in particolare il rumore notturno.

*100 milioni di
americani
sperimentano il
rumore ad alti
livelli*

Long-Term Exposures to Urban Noise and Blood Pressure Levels and Control Among Older Adults

D'Souza e coll.

Hypertension. 2021;78:1801–1808. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17708.)

❖ 8. Quale intervallo nelle misurazioni *office* automatizzate? 60 o 30 secondi?

La misurazione della pressione arteriosa (BP) è una delle valutazioni cliniche più comuni eseguite durante visite ambulatoriali (office). La BP office automatizzata (AOBP) con 3 misurazioni in successione è sempre più riconosciuta come un approccio superiore per ridurre al minimo l'errore umano e migliorare la precisione della misurazione durante le visite in studio.

Tuttavia, una delle principali barriere all'adozione dell'AOBP office è costituita dal tempo necessario per eseguirla: oltre ai 5 minuti di riposo prima dell'AOBP, le linee guida raccomandano almeno una pausa di 1-2 minuti tra ciascuna delle tre misurazioni. Di conseguenza, tra i 5 minuti di riposo, intervalli, posizionamento del bracciale, istruzioni, insufflazione e lo sgonfiamento del bracciale, si raggiungono almeno 10 minuti, da aggiungere alla visita.

Quindi risparmiare anche solo 1 minuto potrebbe essere utile, nel numero totale di visite. C'è da considerare anche che le raccomandazioni per gli intervalli tra le misurazioni della BP provengono in gran parte da dispositivi auscultatori non automatizzati e che pochi studi hanno valutato la dimensione degli intervalli rapportandola all' ABPM/ 24 ore, che è il gold standard di riferimento.

Ciò premesso, in questa serie di pazienti di un unico centro di ipertensione, gli AA hanno ipotizzato che le prestazioni della misurazione (accuratezza, classificazione dell'ipertensione e affidabilità) sarebbero comparabili con un intervallo di tempo più breve. Per questo hanno confrontato un intervallo AOBP di 30 secondi con un intervallo di 60 secondi in relazione all' ABPM/24 ore.

Sono state anche confrontate la seconda e terza misurazione AOBP con la prima per valutare l'affidabilità. Gli AA

Il messaggio

Le linee guida raccomandano una pausa da 60 a 120 secondi tra misurazioni automatiche della BP office, mentre questo studio dimostra una precisione e affidabilità simili tra intervallo di 30 e di 60 secondi, quindi supportando intervalli di tempo più brevi tra misurazioni della BP, rendendo la BP office automatizzata più fattibile nella pratica clinica

Per approfondire

I pazienti di un unico centro di ipertensione sono stati sottoposti a una valutazione di 3 giornate includeva un ABPM/24 h e uno dei due protocolli AOBP non randomizzato e non presidiato.

La metà dei pazienti è stata sottoposta a 3 misurazioni AOBP separate da 30 secondi e l'altra metà è stata sottoposta a 3 misurazioni della BP separate da 60 secondi. Tutte le misurazioni sono state confrontate con la BP media ABPM e la prima misurazione AOBP.

Tra 102 pazienti

(età media $59,2 \pm 16,2$ anni; 64% donne; 24% neri),

la BP media al momento della veglia era

- $132,5 \pm 15,6 / 77,7 \pm 12,2$ mm Hg tra coloro che hanno subito il protocollo di 60 secondi
- $128,6 \pm 13,6 / 76,5 \pm 12,5$ mm Hg per il protocollo di 30 secondi.

La pressione sistolica/diastolica media era più bassa con la seconda e la terza misurazione della BP di

- $-0,5 / -1,7$ mm Hg e $-1,0 / -2,3$ mm Hg per il protocollo da 60 secondi rispetto a
 - $-0,8 / -2,0$ mm Hg e $-0,7 / -2,7$ mm Hg per il protocollo da 30 secondi;
- il protocollo non modificava significativamente queste differenze.

Le differenze tra misurazioni AOBP (prima, seconda o terza) e tempo di veglia ABPM erano quasi identiche tra i protocolli.

In conclusione, un intervallo di 30 secondi tra le misurazioni AOBP era preciso e affidabile come un intervallo di 60 secondi. Questi risultati supportano intervalli di tempo più brevi tra le misurazioni della PA, che renderebbero l'AOBP più fattibile nella pratica clinica.

Impact of 30- Versus 60-Second Time Intervals Between Automated Office Blood Pressure Measurements on Measured Blood Pressure

Hypertension. 2021;78:1502–1510. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17876.)

❖ **9. Clortalidone per l'ipertensione nella malattia renale cronica avanzata**

Premessa

L'ipertensione è spesso scarsamente controllata nei pazienti con malattia renale cronica avanzata. I tiazidici o i diuretici simil tiazidici sono agenti importanti per abbassare la pressione arteriosa (BP) nei pazienti con ipertensione essenziale. Il clortalidone, un diuretico simil tiazidico, riduce la morbilità cardiovascolare, l'incidenza di ictus e scompenso cardiaco, e la mortalità cardiovascolare. Tuttavia, la sua efficacia e sicurezza sui pazienti con malattia renale cronica avanzata rimangono poco conosciute. Diversi studi ne suggeriscono l'efficacia, e sulla base di queste evidenze preliminari, gli AA, in questo studio, hanno ipotizzato che nei pazienti con malattia renale cronica avanzata e ipertensione non controllata, il clortalidone sia in grado di diminuire la pressione arteriosa sistolica ambulatoria 24 ore (ABPM). Essi hanno anche ipotizzato che il clortalidone sia in grado di ridurre il grado di albuminuria in 12 settimane facendo pensare che oltre che cardioprotettivo sia renoprotettivo.

Il messaggio

In questo studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto pazienti con malattia renale cronica di stadio 4 e ipertensione scarsamente controllata che ricevevano un numero medio di 3,4 farmaci antipertensivi al basale, la differenza tra il gruppo clortalidone e il gruppo placebo nella riduzione dell'ABPM 24 h dal basale a 12 settimane era -10,5 mm Hg a favore del gruppo clortalidone e il valore corrispondente per la pressione diastolica era -3,9 mm Hg a favore del gruppo clortalidone. Le diminuzioni della pressione registrate a casa e in clinica erano simili a quelle dell'ABPM.

Per approfondire

Sono stati assegnati in modo casuale pazienti con malattia renale cronica di stadio 4 e ipertensione scarsamente controllata, come confermato dall'ABPM 24 ore, in un rapporto 1:1 a ricevere clortalidone a una dose iniziale di 12,5 mg al giorno, con aumenti ogni 4 settimane se necessario a una dose massima di 50 mg al giorno, o placebo; la randomizzazione è stata stratificata in base all'uso precedente di diuretici dell'ansa.

L'outcome primario era la variazione dell'ABPM nelle 24 ore dal basale a 12 settimane.

Gli outcome secondari erano il cambiamento dal basale a 12 settimane nel rapporto albumina urinaria-creatinina, livello del peptide natriuretico di tipo pro-B N-terminale, livelli plasmatici di renina e aldosterone e volume corporeo totale. È stata valutata anche la sicurezza.

RISULTATI

Sono stati randomizzati 160 pazienti, di cui 121 (76%) con diabete mellito e 96 (60%) che ricevevano diuretici dell'ansa.

Al basale, la velocità di filtrazione glomerulare stimata media (\pm DS) era $23,2 \pm 4,2$ ml/m²/1,73 m² di superficie corporea e il numero medio di farmaci antipertensivi prescritti era $3,4 \pm 1,4$.

Alla randomizzazione,

la pressione sistolica media nelle 24 ore era

- 142,6±8,1 mm Hg nel gruppo clortalidone e
- 140,1±8,1 mm Hg nel gruppo placebo

e la pressione diastolica media nelle 24 ore era

- 74,6±10,1 mm Hg nel gruppo clortalidone
- 72,8 ±9,3 mm Hg nel gruppo placebo.

La variazione aggiustata della pressione arteriosa sistolica nelle 24 ore dal basale a 12 settimane è stata di

-11,0 mm Hg nel gruppo clortalidone

95%CI da -13,9 a -8,1

-0,5 mm Hg nel gruppo placebo.

95%CI da - da 3,5 a 2,5)

La differenza tra i gruppi era di -10,5 mm Hg

95%CI da a -14,6 a -6,4) (P<0,001).

La variazione percentuale nel rapporto albumina urinaria/creatinina dal basale a 12 settimane è stata inferiore nel gruppo clortalidone rispetto al gruppo placebo di 50 punti percentuali (Ipokaliemia, aumenti reversibili dei livelli di creatinina sierica, iperglicemia, vertigini e iperuricemia si sono verificati più frequentemente nel gruppo clortalidone rispetto al gruppo placebo).

95%CI da da 37 a 60).

Discussione

Il decorso temporale delle variazioni della BP suggerisce che la maggior parte della riduzione della BP si è verificata entro 4 settimane dopo la terapia con clortalidone.

4 settimane

La riduzione del peso corporeo, del volume corporeo e dei livelli eNT-proBNP entro 4 settimane dall'inizio della terapia con clortalidone suggerisce che il meccanismo di riduzione della BP è coerente con le variazioni del volume corporeo nel tempo, che è diminuito durante il periodo di trattamento e poi aumentato dopo l'interruzione del regime.

Variazioni di volume

Due settimane dopo l'interruzione della terapia con clortalidone, sono rimasti il 44% della riduzione della pressione arteriosa sistolica in clinica da seduti e il 53% del picco di perdita di peso osservato alla fine del periodo di trattamento di 12 settimane.

L'emivita riportata del clortalidone è di 45-60 ore e la durata dell'azione è ancora più lunga, di 48-72 ore. Gli effetti persistenti sulla BP e sulla perdita di peso sono coerenti con la lunga durata d'azione del clortalidone o con un effetto modificante del farmaco sulla malattia renale. È probabile che la forte riduzione della BP si sia verificata perché il clortalidone è tre volte più potente dell'idroclorotiazide.

L'emivita riportata del clortalidone è di 45-60 ore e la durata dell'azione è ancora più lunga, di 48-72 ore

I cambiamenti reversibili nel eGFR che si sono verificati nel gruppo clortalidone erano probabilmente dovuti a un migliore controllo della BP, che è stato osservato in altri studi. A 2 settimane dall'interruzione della terapia con clortalidone, la BP è rimasta al di sotto del valore basale, ma l'eGFR è tornato approssimativamente al valore basale, il che suggerisce il coinvolgimento aggiuntivo del feedback tubulo glomerulare.

La riduzione del grado di albuminuria nel gruppo clortalidone si è verificata entro 4 settimane dall'inizio del regime e può essere spiegata da un effetto emodinamico o da un potenziamento indotto dai diuretici degli effetti antialbuminurici degli inibitori del sistema renina-angiotensina. L'aumento del rapporto albumina urinaria/creatinina nelle 2 settimane successive all'interruzione suggerisce che il meccanismo di riduzione del grado di albuminuria è almeno in parte mediato dall'emodinamica. La persistente riduzione del grado di albuminuria con l'uso di clortalidone suggerisce che il farmaco ha il potenziale per fornire protezione cardiovascolare e renale nei pazienti con malattia renale cronica. Ci sono alcune prove che tra i diuretici di tipo tiazidico, il clortalidone

potrebbe essere particolarmente utile nel ridurre le complicanze cardiovascolari nei pazienti senza malattia renale cronica.

Il clortalidone deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa, soprattutto a causa del rischio di un aumento del livello di creatinina sierica. La dose più bassa di clortalidone ha prodotto la maggior parte dell'effetto ipotensivo e questa potrebbe essere la dose più sicura da usare. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose del diuretico dell'ansa.

Limiti.

Lo studio era relativamente piccolo e aveva una sotto rappresentazione di donne (36 su 160 pazienti [22%] erano donne). Inoltre, pochissimi pazienti erano asiatici o ispanici.

I **punti di forza** dello studio sono l'alta percentuale di pazienti in cui sono state completate le registrazioni ambulatoriali della BP e l'inclusione di molti pazienti neri (64 su 160 pazienti [40%] erano neri). La partecipazione di tre pratiche distinte - un ospedale della Veterans Health Administration, un ospedale che fornisce assistenza alle popolazioni svantaggiate e un ospedale universitario - migliora la generalizzabilità dei risultati. La riduzione del grado di albuminuria indica un effetto precoce di protezione degli organi bersaglio. Sono necessari studi di fase 3 per supportare l'uso di clortalidone in pazienti con malattia renale cronica avanzata.

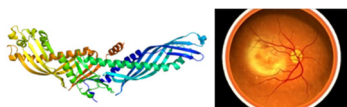
Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease

Agarwal e coll

November 5, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2110730

10. Benefici e danni a lungo termine associati alla carenza genetica di proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo nella popolazione generale

...ma attenzione alla maculopatia senile



AMD
age-related macular
degeneration

CETP
cholesteryl ester
transfer protein

REVEAL
Randomized
Evaluation of the
Effects of
Anacetrapib Through
Lipid-Modification

Premessa

La proteina di trasferimento degli esteri di colesterolo (CETP) svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo delle lipoproteine, facilitando il trasferimento del colesterolo esterificato dalle lipoproteine ad alta densità (HDL) alle lipoproteine ricche di trigliceridi e alle lipoproteine a bassa densità (LDL) in cambio di trigliceridi. Il deficit di CETP, sia farmacologico che genetico, è associato

- ad un aumento del colesterolo HDL, a causa di un ridotto tasso di trasferimento dell'estere di colesterolo dall' HDL alle lipoproteine ricche di trigliceridi e
- ad una concomitante diminuzione del colesterolo non HDL [cioè il contenuto di colesterolo nelle lipoproteine ricche di trigliceridi, LDL e lp(a)], portando nel complesso a un profilo lipidico antiaterogeno.

Colesterolo non HDL : il contenuto di colesterolo nelle lipoproteine ricche di trigliceridi, LDL e lp(a)

Il [Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-Modification \(REVEAL\)](#), il più ampio trial sui risultati clinici degli inibitori della CETP, ha dimostrato una riduzione del 9% nell'end point primario composito di morte coronarica, infarto miocardico (IM) o rivascolarizzazione coronarica tra i partecipanti trattati con anacetrapib vs placebo.

Ulteriori analisi hanno suggerito che il beneficio associato ad anacetrapib fosse principalmente dovuto a una riduzione media di 17 mg/dL del colesterolo non HDL. Studi genetici di malattie cardiovascolari e/o mortalità per tutte le cause, e l'uso della randomizzazione mendeliana (MR), supportano il fatto che il deficit genetico di CETP è associato a un minor rischio di questi endpoint. Ma diversi studi di associazione sul genome-wide della degenerazione maculare legata all'età (AMD) hanno identificato [il locus CETP come uno dei principali locus per AMD](#) sia negli europei che negli asiatici e le varianti genetiche associate a deficit di CETP (contrassegnate da alti livelli di colesterolo HDL) come fattori di rischio genetico per AMD. In pratica quindi l'AMD potrebbe essere un effetto avverso a lungo termine del deficit genetico e farmacologico di CETP. Tuttavia, ad oggi, nessuno studio ha valutato l'equilibrio tra i potenziali benefici clinici a lungo termine e i danni associati al deficit genetico e farmacologico della CETP. Valutare questo equilibrio è clinicamente importante perché studi clinici randomizzati di fase 2 di un ulteriore inibitore della CETP, obicetrapib, sono stati recentemente registrati negli Stati Uniti e nell'UE.

il deficit genetico di CETP è associato a un minor rischio di endpoint CV ma il locus CETP è uno dei principali locus per AMD

Pertanto, per simulare gli effetti a lungo termine e i possibili effetti avversi (sul bersaglio) dell'inibizione farmacologica della CETP, è stato

- prima testato se *il punteggio allelico CETP ponderato in base ai livelli più bassi di colesterolo non HDL fosse associato a minore incidenza di mortalità cardiovascolare, cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ictus ischemico,*

arteriopatia periferica, demenza vascolare, malattia di Alzheimer, mortalità per tutte le cause, AMD e i sottogruppi di AMD secca e umida. Tutto questo su 102.607 individui della popolazione generale.

- In secondo luogo, gli AA hanno determinato gli HR per gli stessi end point scalati a un livello geneticamente più basso di colesterolo non HDL (cioè 17 mg/dL), corrispondente al cambiamento medio osservato con il trattamento con anacetrapib rispetto al placebo nello studio REVEAL.
- In terzo luogo, gli AA hanno eseguito analisi di mediazione per valutare quanto del cambiamento nella morbilità e nella mortalità conferito tramite il deficit genetico di CETP fosse associato a livelli più bassi di colesterolo non HDL.
- Finalmente, per quantificare l'equilibrio tra i potenziali benefici clinici a lungo termine e i danni associati al deficit genetico e farmacologico della CETP, è stato valutato il cambiamento previsto nel numero di eventi dei singoli endpoint per 17 mg/dL di livelli geneticamente inferiori di non-HDL colesterolo in 100.000 individui per 10 anni di follow-up (1 milione di anni-persona). Per l'AMD, sono state anche ridimensionate le analisi a un livello più elevato di colesterolo HDL associato al deficit genetico di CETP.

Il messaggio

Qual è l'equilibrio tra i benefici clinici a lungo termine e i danni associati al deficit genetico della CETP?

Questo studio di coorte della popolazione generale danese ha scoperto che il deficit genetico di CETP era associato a un minor rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare ma a un rischio più elevato di AMD. Il minor rischio di end point cardiovascolari era associato a livelli geneticamente più bassi di colesterolo non HDL, mentre il rischio più elevato di AMD era associato a livelli geneticamente più alti di colesterolo HDL.

Nonostante un'associazione favorevole tra il deficit genetico di CETP e gli esiti cardiovascolari, l'aumento del rischio di AMD può mettere in discussione l'uso di inibitori farmacologici di CETP.

Per approfondire

Questo studio ha esaminato 2 potenziali coorti simili della popolazione generale danese, con dati su un totale di 102.607 partecipanti raccolti dal 10 ottobre 1991 al 7 dicembre 2018.

Esposizioni Punteggi *allelici CETP* ponderati .

Outcome Incidenza di mortalità cardiovascolare, cardiopatia ischemica, infarto miocardico, ictus ischemico, malattia arteriosa periferica, demenza vascolare, malattia di Alzheimer, mortalità per tutte le cause e degenerazione maculare senile (AMD).

Lo studio ha prima testato se il punteggio allelico *CETP* era associato a morbilità e mortalità, se scalato a livelli geneticamente più bassi di colesterolo HDL (cioè 17 mg/dL), corrispondente alla riduzione osservata per anacetrapib rispetto al placebo nella

valutazione randomizzata dello studio REVEAL sugli effetti di Anacetrapib attraverso la modificazione dei lipidi.

In secondo luogo, lo studio ha valutato quanta parte del cambiamento nella morbilità e nella mortalità fosse associata a livelli geneticamente più bassi di colesterolo non HDL.

Infine, ha quantificato l'equilibrio tra i potenziali benefici clinici a lungo termine e i danni associati al deficit genetico di CETP.

Per l'AMD, le analisi includevano anche livelli più elevati di colesterolo HDL associati al deficit genetico di CETP

Risultati Dei 102.607 soggetti nello studio, 56.559 (55%) erano donne (età media, 58 anni [IQR, 47-67 anni]). Gli HR aggiustati multivariati hanno mostrato che

- un livello geneticamente più basso di colesterolo non HDL (cioè 17 mg/dL) era associato a un minor rischio di

○ mortalità cardiovascolare	HR, 0,77 95%CI da 0,62 a 0,95
○ cardiopatia ischemica	HR, 0,80 95%CI da 0,68 a 0,95
○ infarto miocardico	HR, 0,72 95%CI da 0,55 a 0,93
○ malattia arteriosa periferica	HR, 0,80 95%CI da 0,63 a 1,02), e
○ demenza vascolare	HR, 0,38 95%CI da 0,18 a 0,80
• ma ad un aumento del rischio di AMD	HR, 2,33 95%CI da 1,63 a 3,30
• Non è stato invece associato a	
○ mortalità per tutte le cause	HR, 0,91 95%CI da 0,81 a 1,02
○ ictus ischemico o	HR, 1,05 95%CI da 0,81 a 1,36
○ malattia di Alzheimer	HR, 1,25 95%CI da 0,89 a 1,76

Quando scalato a un livello più alto di colesterolo HDL, l'aumento del rischio di AMD era ancora maggiore.

Una frazione considerevole del minor rischio di end point cardiovascolari era associata a livelli geneticamente più bassi di colesterolo non HDL, mentre il rischio più elevato di AMD era associato a livelli geneticamente più alti di colesterolo HDL.

Per 1 milione di anni-persona, i 1916 eventi AMD in più associati a livelli geneticamente più alti di colesterolo HDL erano simili agli eventi in meno di mortalità cardiovascolare e infarto del miocardio combinati dei 1962 associati a livelli geneticamente più bassi di colesterolo non HDL

Conclusioni

Ad oggi, nessuno studio ha quantificato direttamente l'equilibrio tra i potenziali benefici a lungo termine e i danni associati alla carenza genetica di CETP o della sua inibizione farmacologica. Nel presente studio sulla popolazione generale danese, il deficit genetico di CETP a lungo termine era associato a un rischio assoluto inferiore di mortalità cardiovascolare, di malattia coronarica, di infarto del miocardio, di arteriopatia periferica e demenza vascolare, ma con un rischio assoluto più elevato di AMD numericamente simile. Inoltre, mentre la riduzione degli eventi cardiovascolari era associata principalmente a livelli geneticamente più bassi di colesterolo non HDL, l'aumento del numero di eventi di AMD era associato a livelli geneticamente più alti di colesterolo HDL. Questi risultati sono nuovi e di potenziale importanza clinica perché suggeriscono che, sebbene la CETP possa essere un target farmacologico rilevante per ridurre gli eventi cardiovascolari, l'AMD potrebbe essere un effetto avverso a lungo termine dell'inibizione farmacologica della CETP. La rilevanza clinica è ulteriormente sottolineata dal fatto che negli Stati Uniti e nell'UE sono stati recentemente registrati studi clinici randomizzati di fase 2 di un ulteriore inibitore della CETP, obicetrapib.

Long-term Benefits and Harms Associated With Genetic Cholesteryl Ester Transfer Protein Deficiency in the General Population

Nordestgaard e coll.

JAMA Cardiol. Pubblicato online il 6 ottobre 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.3728