SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.03.2022

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Aldo Pende

	SOMMARIO	
1	Picco pressorio correlato all'apnea ostruttiva del sonno utilizzando un nuovo sistema di monitoraggio battito a battito.	2
2	Sortilina nello sviluppo dell'ipertensione	5
3	Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa per la diagnosi di ipertensione secondo le attuali raccomandazioni: una strada ancora lunga da percorrere	7
4	Iperuricemia e ipertensione di nuova insorgenza nella popolazione giapponese: studio ISSA-CKD	9
5	Il Febuxostat riduce la pressione e il danno renale nei ratti Dahl sodio-sensibili	12
6	Associazione della concentrazione del NT-pro BNP nelle fasi precoci della gravidanza con lo sviluppo di complicazioni gravidiche, ipertensione in gravidanza e in futuro.	14
7	Screening ottimale per la preeclampsia nel primo trimestre di gravidanza	17
8	Parto pretermine e rischio a lungo termine di ipertensione nelle donne §#	19
9	Losartan: utile nella malattia di Alzheimer? I risultati dello studio RADAR	22
10	Assunzione di acqua e pressione arteriosa nei bambini: il progetto Salus per Aquam	25

❖ 1. Picco pressorio correlato all' apnea ostruttiva del sonno utilizzando un nuovo sistema di monitoraggio battito a battito.

L' apnea ostruttiva del sonno (OSA) ha una prevalenza stimata fino al 20% negli adulti. Essa porta a una serie di risposte fisiopatologiche acute dovute ad eccessive oscillazioni della pressione intratoracica, ipossiemia, risveglio e stimolazione simpatica.
L' impennata simpatica si manifesta come un aumento acuto della pressione arteriosa ("surge", che possiamo tradurre "picco, montata", ma che in varie occasioni lasceremo nella sua versione inglese) durante ed immediatamente dopo un evento di apnea. L' interazione di queste risposte culmina nello sviluppo di squilibri cardiovascolari e metabolici, aumentando il rischio di malattie cardiovascolari (CVD), di morbilità ed in ultima analisi, di morte. Sebbene il meccanismo sottostante all' OSA sia complesso e la fisiologia multifattoriale, la fisiopatologia del sonno ed il ritmo circadiano giocano un ruolo importante. In particolare l' OSA ha dimostrato di essere un considerevole fattore di rischio di ipertensione notturna ed esagerata variabilità pressoria nel sonno, entrambe collegate al danno d' organo ed alle CVD. Uno studio ha dimostrato che nei pazienti con OSA la prevalenza dell' ipertensione notturna raggiunge l' 84%. Oltre allo schema generale dell' ipertensione notturna, gli studi hanno rivelato che l' OSA aumenta gli innalzamenti acuti della pressione, che vengono innescati dagli eventi respiratori ostruttivi, dai risvegli, dai movimenti delle gambe e dalle transizioni in REM.
Gli eventi respiratorio ostruttivi correlati ai picchi pressori sono di particolare interesse perché si collegano all' ipossiemia acuta ed all' ipercapnia; tutto ciò in modo sinergico e deleterio per il sistema cardiovascolare. Capire questi meccanismi è importante: ne risulta che la misurazione della pressione arteriosa (BP) sarebbe una componente importante di uno studio sul sonno. Eppure non viene misurata di routine negli studi clinici sul sonno, in parte a causa dei limiti dell' ABPM. Infatti le procedure ABPM oscillometriche standard comportano il gonfiaggio ripetuto del bracciale ed hanno il potenziale per interrompere il sonno e disturbare i pazienti. Ma, ancora più importante, qualsiasi variazione dinamica della BP tra le misurazioni non può essere catturata dalle misurazioni periodiche.

Oltre allo schema generale dell'ipertensione notturna, gli studi hanno rivelato che l'OSA aumenta gli innalzamenti acuti della pressione, che vengono innescati dagli eventi respiratori ostruttivi, dai risvegli, dai movimenti delle gambe e dalle transizioni in REM.

Limiti dell'ABPM

Visti i problemi dell' utilizzo della metodica ABPM convenzionale nel contesto dello studio del sonno, c' è un bisogno crescente di innovazione nel monitoraggio notturno della BP. In questo studio *proof-of-concept* è stato incorporato, nella valutazione del sonno, il monitoraggio fisiologico Caretaker approvato dalla FDA, che utilizza un nuovo metodo di analisi del polso per il monitoraggio continuo della pressione arteriosa battito a battito (b-b): Pulse Decomposition Analysis (PDA) (figura, tratta dalla rete).

Caretaker

Obiettivi dello studio:
Gli AA hanno ipotizzato che i picchi della BP correlati agli eventi respiratori nel sonno fossero variabili nei pazienti con OSA. Gli AA hanno anche esaminato gli eventi respiratori correlati ai picchi pressori nei pazienti con OSA ed hanno cercato di capire se la variabilità sia spiegata dal grado di ipossiemia collegato all' evento respiratorio.

Il messaggio

In questo studio è stata valutata la fattibilità di incorporare il Caretaker, un nuovo monitoraggio BP non invasivo basato sulla tecnologia PDA nella polisonnografia, e sono stati esaminati i

pattern pressori correlati a eventi respiratori ostruttivi.
Questo nuovo dispositivo per la misurazione della BP durante la polisonnografia è stato ben tollerato da tutti i pazienti. Le registrazioni hanno prodotto un segnale pressorio b-b di alta qualità in tutta la registrazione polisonnografica ed i dati b-b della BP sono stati sincronizzati con successo con i dati della polisonnografia. Nell' analisi secondaria, si è visto che gli eventi correlati sia respiratori che non-respiratori erano associati ai *surge* pressori, nonostante esistesse una significativa eterogeneità.
Nel complesso, le desaturazioni di O_2 più gravi erano associate ad un aumento della BP.

Per approfondire

Si è testata la fattibilità di incorporare il monitor Caretaker, che utilizza una nuova tecnologia di monitoraggio della pressione arteriosa b-b nella polisonnografia (PSG) e si è mirato a caratterizzare i *surge* pressori legati ad eventi respiratori ostruttivi.
La BP b-b è stata misurata e confrontata contemporaneamente ai dati della PSG su una base post-hoc.
È stato confrontato l' aumento della BP tra la media respiratoria (apnea, ipopnea e desaturazione da sole) ed eventi non respiratori (movimenti spontanei degli arti).
È stata esaminata l' associazione del grado di desaturazione dell' ossigeno col *surge* della BP in un dato evento respiratorio combinando tutti gli eventi.
Un totale di 17 pazienti consecutivi (12 uomini, media 52 anni) per i quali era indicata la PSG sono stati inclusi dopo aver escluso un paziente con scarsa qualità del segnale a causa di movimenti eccessivi.

Risultati:
Caretaker è stato ben tollerato.
Il *surge* BP medio degli eventi respiratori ostruttivi variava da 5 a 19 mmHg [Mediana (IQR).13.9 (9.5–16.2)].
Il *surge* BP medio tra gli eventi respiratori ostruttivi e non respiratori ostruttivi era simile [13,8 (4,5) vs. 14,9 (5,3) mmHg, P=0.13].
Tenendo conto delle coppie desaturazione/*surge* BP, si è verificata una correlazione lineare tra il grado di desaturazione dell' ossigeno ed il surge BP (R= 0,57, P<0,001).
In 8 pazienti sottoposti a studi sul sonno notturno, il numero di eventi di *surge* BP ($\geq$10 mmHg/h) è diminuito durante la CPAP in tutti i pazienti tranne uno.

Conclusione:
lo studio ha dimostrato una correlazione con l' OSA altamente variabile dei pattern di *surge* BP utilizzando il monitoraggio della pressione arteriosa b-b secondo la tecnologia del Caretaker, che quindi avrebbe il potenziale per essere integrata negli studi sul sonno.

Elucidation of obstructive sleep apnoea related blood pressure surge using a novel continuous beat-to-beat blood pressure monitoring system
Kwona e coll.
Journal of Hypertension 2022, 40:520–527

Monitoraggio emodinamico continuo

VitalStream è un dispositivo di monitoraggio innovativo, approvato da FDA e CE, che misura e riporta in tempo reale i dati sulla qualità della terapia intensiva in modo continuo e non invasivo. A differenza delle macchine attualmente utilizzate per il monitoraggio emodinamico continuo, VitalStream sostituisce la tecnologia invasiva basata su catetere con un semplice sensore da dito e un algoritmo brevettato che misura e riporta i parametri fisiologici chiave battito per battito. Negli studi, è stato dimostrato che le misurazioni non invasive VitalStream sono correlate alle misurazioni del catetere invasivo gold standard.

In che modo il custode è diverso

VitalStream è progettato per rendere il monitoraggio emodinamico e fisiologico avanzato a livello di terapia intensiva più accessibile, efficiente ed economico, migliorando così la diagnosi e il trattamento dei pazienti. Mentre i pazienti si spostano lungo l'intero continuum di cura, all'interno dell'ospedale, da strutture remote o dalla casa del paziente, VitalStream riporta i dati dei segni vitali tramite un dispositivo indossabile che trasmette in modalità wireless praticamente da qualsiasi luogo, stabilendo un nuovo standard in termini di mobilità, semplicità, e il costo per il monitoraggio continuo in tempo reale.

❖ 2. Sortilina nello sviluppo dell'ipertensione

Una proteina presente nel sangue con un ruolo essenziale per il trasporto proteico intra- ed extra-cellulare sembra implicata nella disfunzione endoteliale e nell'ipertensione arteriosa

Premessa

Doctor 33 nel suo numero di febbraio e altre agenzie di informazione medica hanno dato notizia di un nuovo studio frutto dalla collaborazione tra I.R.C.C.S. Neuromed di Pozzilli, Università di Salerno, Università Federico II di Napoli ed Università di Düsseldorf, pubblicato su J Clin Investigation, che ha permesso di individuare "un nuovo meccanismo molecolare implicato nello sviluppo dell' ipertensione arteriosa, aprendo la strada a nuove prospettive terapeutiche."

Ad oggi, gli effetti cardiovascolari della sortilina sono stati per lo più collegati a livelli alterati di colesterolo circolante. Tuttavia, evidenze crescenti suggeriscono che possa contribuire alla patogenesi delle malattie cardiovascolari indipendentemente del suo ruolo nel metabolismo dei lipidi, indicando l'esistenza di meccanismi d'azione alternativi.

Nella pubblicazione i ricercatori evidenziano il ruolo significativo della sortilina, una glicoproteina nota principalmente per il suo ruolo di molecola regolatoria in grado di dirigere le proteine a specifici compartimenti secretori od endocitici della cellula e nell' indurre alterazioni dell' omeostasi vascolare. "Tramite la sua azione su uno sfingolipide, (S1P), Sphingosine-1-Phosphate, la sortilina provoca la disfunzione dell' organo più importante della componente vascolare, l' endotelio, che produce il principale determinante del benessere cardiovascolare rappresentato dall' ossido nitrico."

Ma il suo effettivo contributo all' ipertensione essenziale è rimasto fino ad ora sfuggente. Ora, combinando approcci in vivo, ex vivo ed in vitro alle indagini cliniche, Di Pietro e coll. hanno esplorato la via di segnalazione evocata dalla sortilina nelle cellule endoteliali .

NOTA

Negli ultimi anni la sortilina è stata correlata positivamente con disturbi vascolari e metabolici. Evidenze precliniche in vivo hanno suggerito che promuove la resistenza all' insulina nel diabete mellito di tipo 2 e nella dislipidemia alterando il metabolismo epatico dell' apolipoproteina B-100. È stata anche implicata nella calcificazione vascolare e nell' infiammazione, favorendo lo sviluppo dell' aterosclerosi. Inoltre i livelli di sortilina circolante sono stati trovati associati a livelli più elevati del rischio di eventi avversi cerebrovascolari e cardiovascolari maggiori, malattia coronarica e malattia arteriosa periferica. Ad oggi gli effetti cardiovascolari della sortilina sono stati per lo più collegati a livelli alterati di colesterolo circolante. Tuttavia evidenze crescenti suggeriscono che possa contribuire alla patogenesi delle malattie cardiovascolari indipendentemente dal suo ruolo nel metabolismo dei lipidi, indicando l' esistenza di meccanismi d' azione alternativi.

Il messaggio

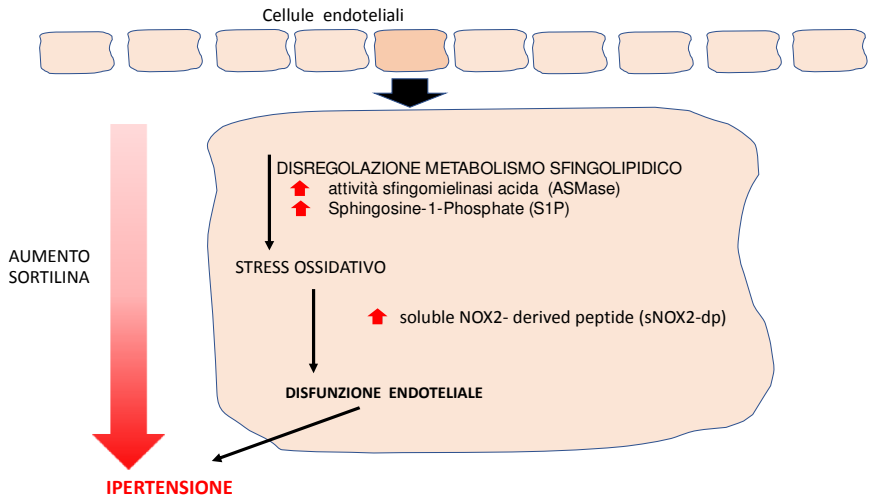
Sebbene le indagini precliniche e cliniche abbiano evidenziato il ruolo critico della sortilina nella patogenesi dei disturbi vascolari, finora nessuno studio ha indagato un possibile ruolo diretto della sortilina nella modulazione della funzione vascolare.

Per la prima volta viene dimostrato il ruolo diretto che la sortilina può svolgere sulla funzione vascolare. In particolare lo studio ha scoperto che promuove la disfunzione endoteliale e l' ipertensione arteriosa nei topi attraverso un meccanismo sfingolipidico-dipendente.
Inoltre lo studio fornisce evidenze a sostegno dell' idea che la sortilina svolga un ruolo fondamentale nel metabolismo disfunzionale degli sfingolipidi e sullo stress ossidativo associato all' ipertensione nell' uomo.

Per approfondire

La sortilina è stata correlata positivamente con disturbi vascolari nell' uomo. Nessuno studio ha ancora valutato la possibile azione diretta della sortilina sulla funzione vascolare.
Sono stati utilizzati approcci farmacologici e genetici abbinati allo studio del topo e campioni umani per svelare i meccanismi reclutati dalla sortilina nel sistema vascolare.
La sortilina induce disfunzione endoteliale delle arterie mesenteriche attraverso l' attivazione dell' isoforma NADPH ossidasi 2 (NOX2), disfunzione che è stata prevenuta mediante "knockdown" della sfingomielinasi acida (ASMase) o della sfingosina chinasi 1.
La somministrazione di sortilina ricombinante in vivo induce ipertensione arteriosa nei topi wild type. Al contrario la delezione genetica del recettore 3 della sfingosina-1-fosfato (S1P3) e gp91phox/NOX2 ha portato alla conservazione della funzione endoteliale e dell' omeostasi della pressione arteriosa dopo 14 giorni di somministrazione di sortilina. Traducendo questi risultati della ricerca nel contesto clinico, Di Pietro e coll. hanno rilevato livelli elevati di sortilina in pazienti ipertesi con disfunzione endoteliale. Inoltre, in una coorte di 270 soggetti, hanno mostrato un aumento dell' attività dell' ASMasi plasmatica ed un aumento dei livelli plasmatici di sortilina, S1P e peptide solubile derivato da NOX2 (sNOX2-dp) nei soggetti ipertesi e l' aumento è stato più pronunciato nei soggetti ipertesi con pressione arteriosa non controllata.
Questi studi rivelano quello che si ritiene sia un ruolo precedentemente non riconosciuto della sortilina nella compromissione della funzione vascolare e nell' omeostasi della pressione arteriosa e suggeriscono il potenziale ruolo suo e dei suoi mediatori come biomarcatori predittivi di disfunzione vascolare ed ipertensione.

Di Pietro e coll. hanno rilevato livelli elevati di sortilina in pazienti ipertesi con disfunzione endoteliale



Liberamente tratta dalla figura del testo

Targeting the ASMase/S1P pathway protects from sortilin-evoked vascular damage in hypertension
Paola Di Pietro, et al.
Reference information: J Clin Invest. 2022;132(3):e146343.
https://doi.org/10.1172/JCI146343

❖ 3. Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa (HBPM) per la diagnosi di ipertensione secondo le attuali raccomandazioni: una strada ancora lunga da percorrere

L'uso dell' HBPM deve aumentare notevolmente

ABPM
Ambulatory BP Monitoring

ACC/AHA
American College of Cardiology and American Heart Association

BP
Blood Pressure

HBPM
Home BP Monitoring

PROOF-BP
Predicting Out-of-Office BP
età, sesso, almeno tre letture della pressione arteriosa sistolica e diastolica, BMI e storia di malattie cardiovascolari

Il monitoraggio della pressione arteriosa (BP) *out of office* (l'HBPM o l'ABPM) per confermare una diagnosi di ipertensione prima dell' inizio del trattamento dopo uno screening ambulatoriale iniziale viene raccomandato dalla United States Preventive Services Task Force e dalle linee guida 2017 ACC/AHA. Uno strumento che può essere utilizzato per aiutare ad identificare coloro che necessitano di un monitoraggio della BP di conferma è l' algoritmo di previsione della BP *out of office* (PROOF-BP),* che utilizza misurazioni della BP office e caratteristiche cliniche del paziente (età, sesso, almeno tre letture della pressione arteriosa sistolica e diastolica, BMI e storia di malattie cardiovascolari) per predire la BP *out of office*.
Comunque, sebbene molti operatori riferiscano di raccomandare ai pazienti il monitoraggio della BP *out of office*, la frequenza reale del suo utilizzo per indicazioni specifiche, come la conferma di una diagnosi di ipertensione, non è nota. Inoltre le rilevanti barriere per l' accessibilità e la convenienza del monitoraggio della BP *out of office* hanno portato al timore che potrebbero esserci disparità nell' adozione delle raccomandazioni sullo screening dell' ipertensione. Quest' analisi ha voluto esaminare come l' uso reale, storico, dell' HBPM si allinei con le attuali raccomandazioni sul monitoraggio della BP *out of office.* Lo studio riguarda adulti ipertesi negli Stati Uniti senza una precedente diagnosi di ipertensione.

*Sheppard et al. Predicting Out-of-Office Blood Pressure in the Clinic (PROOF-BP): derivation and validation of a tool to improve the accuracy of blood pressure measurement in clinical practice. Hypertension. 2016;67:941–950.

Metodi

Sono stati identificati adulti di età ≥20 anni senza diagnosi di ipertensione od uso di farmaci antipertensivi ed una BP alta (≥130/80 mmHg) che hanno partecipato alla National Health and Nutrition Examination Survey dal 2009 al 2014 (n=7.185). I partecipanti inclusi avevano i dati completi necessari per applicare i criteri delle linee guida ACC/AHA BP e l' algoritmo PROOF-BP. I partecipanti che hanno riferito di aver eseguito l' HBPM autonomamente o raccomandata dal medico sono stati classificati come se avessero utilizzato o che fosse loro stato prescritto di utilizzare l' HBPM. I partecipanti sono stati classificati in base al possesso dei criteri per sottoporsi al monitoraggio della BP *out of office* secondo le raccomandazioni ACC/AHA del 2017 se avevano una BP sistolica/diastolica media office da 130 a 159/<100 mmHg e, secondo PROOF-BP, se avevano una BP sisto/diastolica *out of office* 120-134/75-84 mmHg. La proporzione aggiustata per l' età di soggetti in grado di soddisfare i criteri per il monitoraggio della BP *out of office* che hanno riferito di aver eseguito o che fosse loro stato raccomandato di eseguire HBPM è stata esaminata nel complesso e secondo razza/etnia (cioè, bianchi non ispanici, neri non ispanici, ispanici e altri), sesso, stato dell'assicurazione sanitaria e fonte dell' assistenza sanitaria di routine.

Risultati

Si stima che circa 31,4 milioni di adulti statunitensi non abbiano un' ipertensione diagnosticata, non assumano farmaci antipertensivi ed abbiano una BP office ≥130/80

mmHg. Del 95,3% (29,3 milioni) che avrebbe soddisfatto i criteri per sottoporsi al monitoraggio della BP *out of office* secondo le linee guida ACC/AHA,

- solo al 3,6% (1,1 milioni) era stato consigliato di utilizzare HBPM e
- il 15,7% (4,7 milioni) ha eseguito effettivamente l'HBPM.

Non ci sono state differenze nell' uso dell' HBPM secondo razza/etnia, genere, stato dell' assicurazione sanitaria o fonte di assistenza sanitaria di routine.
Sebbene con l'algoritmo PROOF-BP il monitoraggio della BP *out of office* sarebbe stato raccomandato a un minor numero di persone (61,9%), la proporzione, corretta per l' età,

- a cui è stato prescritto di eseguire l'HBPM (2,6%)

o

- che l' hanno effettivamente eseguito (13,8%) era complessivamente simile e le differenze non sono state identificate da nessuna delle caratteristiche dei pazienti esaminati.

Negli adulti US senza diagnosi di ipertensione ed una BP office elevata (≥130/80 mm Hg) si è constatato un divario sostanziale tra le soglie di BP *out of office* al basale e l' effettuazione recente di HBPM.
Tra i soggetti con una BP office alta che ora soddisferebbero i criteri per il monitoraggio della BP *out of office* secondo le linee guida ACC/AHA 2017 o la strategia alternativa PROOF-BP, 24,9 milioni e 16,7 milioni rispettivamente non avevano eseguito HBPM per confermare l' ipertensione.

- 24,6 milioni (ACC/AHA)
- 16,7 milioni (PROOF-BP) non avevano eseguito HBPM per confermare l'ipertensione.

Le raccomandazioni basate sull' evidenza dal rapporto della Task Force sui servizi preventivi degli Stati Uniti del 2021 e dalle linee guida ACC/AHA del 2017 sottolineano la necessità di una misurazione della BP di conferma *out of office* prima dell' inizio dei farmaci antipertensivi. Per soddisfare queste raccomandazioni l' uso dell' HBPM deve aumentare notevolmente. Un sistema di telemonitoraggio può migliorare l' utilizzo dell' HBPM sia per i medici che per i pazienti, ma introduce anche costi aggiuntivi e considerazioni logistiche. Sebbene lo studio non abbia osservato differenze statisticamente significative per razza/etnia od altre caratteristiche del paziente, i sistemi sanitari dovrebbero garantire che i piani di attuazione siano equi e ridurre piuttosto che ampliare le disparità razziali/etniche e geografiche dell' ipertensione.

Limiti
Questi risultati sono limitati in quanto il National Health and Nutrition Examination Survey ha ottenute le BP office da una singola visita ed inoltre i risultati sono stati raccolti prima delle recenti raccomandazioni di screening; pertanto sono analisi che non riflettono l' impatto di queste linee guida sull' acquisizione da parte del medico o del paziente dell' HBPM per la diagnosi dell' ipertensione. Inoltre non è noto l' impatto della pandemia di COVID-19, che ha accelerato l' adozione della gestione remota dei pazienti, sull' uso attuale dell' HBPM per la diagnosi dell' ipertensione. Ancora, queste analisi potrebbero sottostimare il monitoraggio della BP *out of office* poiché i dati ABPM non sono disponibili nel National Health and Nutrition Examination Survey.

Home Blood Pressure Monitoring for Hypertension Diagnosis by Current Recommendations: A Long Way to Go
Bryant e coll.
Hypertension. 2022;79:e15–e17.

❖ 4. Iperuricemia e ipertensione di nuova insorgenza nella popolazione giapponese: studio ISSA-CKD

Esiste un'associazione indipendente tra iperuricemia e ipertensione di nuova insorgenza.

ISSA-CKD
Iki Epidemiological Study of Atherosclerosis and Chronic Kidney Disease

SUA
Serum Uric Acid

Le anomalie nella concentrazione di acido urico sono comuni in una varietà di contesti clinici. L' acido urico, un sottoprodotto del metabolismo delle purine, è influenzato da diversi fattori, come diete ad alto contenuto di purine o proteine, consumo di alcol, condizioni con elevato ricambio cellulare, farmaci, disfunzione renale o difetti enzimatici nel metabolismo delle purine. Inoltre il suo aumento è coinvolto

- nello sviluppo di ipertensione,
- nella disfunzione renale,
- in eventi cardiovascolari.

Da un punto di vista meccanicistico si è visto che l' iperuricemia potenzia varie condizioni patologiche regolando diversi segnali, come risposta infiammatoria, stress ossidativo, insulino-resistenza/diabete, stress del reticolo endoplasmatico e disfunzione endoteliale. Tuttavia vi sono controversie sul significato clinico dell' iperuricemia a lungo termine, anche perché non è ancora chiara l' efficacia clinica di una sua riduzione terapeutica.
A proposito dell' ipertensione, in questo numero del Journal of Clinical Hypertension, Kawazoe e coll. hanno esaminato il rischio di ipertensione di nuova insorgenza in base ai livelli sierici di acido urico utilizzando una coorte basata sulla popolazione per un periodo relativamente lungo di follow-up.

Il messaggio

In questo studio di coorte retrospettivo su larga scala di una popolazione giapponese l' iperuricemia è risultata essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo futuro dell' ipertensione arteriosa. Questa associazione è rimasta significativa anche dopo aggiustamento per età, sesso, pressione arteriosa elevata, obesità, diabete mellito, dislipidemia, fumo, assunzione giornaliera di alcol, esercizio abituale e CKD. Inoltre l' analisi stratificata ha rivelato che gli effetti dell' iperuricemia sullo sviluppo di ipertensione di nuova insorgenza erano più forti nei partecipanti con insufficienza renale cronica.

l'iperuricemia è fattore di rischio indipendente per lo sviluppo futuro dell'ipertensione arteriosa

Per approfondire

In questo studio di popolazione giapponese si è mirato a studiare l' associazione tra i livelli di acido urico sierico (SUA), lo sviluppo di ipertensione e l' interazione CKD su questa relazione.

Sono stati inclusi 7.895 partecipanti di età ≥30 anni dallo studio ISSA-CKD, uno studio retrospettivo basato su una popolazione, che ha utilizzato i dati di controllo sanitario annuale dei residenti dell' isola di Iki, Giappone.
Dopo l' esclusione di 1.881 partecipanti con follow-up <1 anno, 3037 partecipanti sono stati reclutati in questa analisi.
Durante un periodo di follow-up medio di 4,4 anni, 943 partecipanti hanno sviluppato ipertensione.
I partecipanti sono stati divisi in quattro gruppi secondo i quartili del livello di SUA al basale e sono stati calcolati i rapporti di rischio aggiustati per più variabili per l' ipertensione di nuova insorgenza.
Per ogni sottogruppo sono state eseguite analisi stratificate (definite da sesso, età, assunzione di alcol e CKD) per valutare gli effetti di interazione.
Il primo quartile è stato impostato come gruppo di riferimento. Rispetto a questo gruppo di riferimento gli hazard ratio aggiustati (intervallo di confidenza al 95%) per l' ipertensione di nuova insorgenza erano

- 1,11 (0,90–1,36) nel secondo quartile
- 1,25 (1,02–1,54) nel terzo quartile
- 1,35 (1,07–1.70) nel quarto quartile

(p = 0.007 per tendenza).

Le analisi stratificate hanno mostrato che l'associazione tra SUA e ipertensione era significativamente più forte nei partecipanti con CKD rispetto a quelli senza CKD (p = 0.035 per l'interazione).

In conclusione
Il livello di SUA è un fattore di rischio indipendente per l' ipertensione di nuova insorgenza. Questa tendenza è risultata significativamente più forte nei partecipanti con insufficienza renale cronica.

DALL'EDITORIALE
Esistono molti punti ancora non chiari sul legame tra livelli di acido urico, malattia renale e ipertensione
….Alcuni ricercatori hanno scoperto che l' associazione iperuricemia-ipertensione era più forte nella popolazione più giovane, eppure gli estrogeni possono avere un effetto protettivo contro alti livelli di acido urico riducendo il rischio di ipertensione nelle donne.

Questo studio ha aggiunto il nuovo concetto di una triade costituita da iperuricemia, insufficienza renale e sviluppo di ipertensione.

Una via patologica comune
Disfunzione eendoteliale
Attivazione RAS

Un possibile meccanismo è una via patologica comune originata dall' iperuricemia, che porta ad ipertensione e disfunzione renale. In effetti l' acido urico è stato identificato come mediatore della disfunzione endoteliale, favorisce la formazione di superossido intracellulare mentre inibisce la fosforilazione della NO sintasi endoteliale. Vi sono state anche evidenze di attivazione del sistema renina-angiotensina (RAS) mediata dall' acido urico; del resto l' attivazione del RAS è associata sia ad ipertensione che a disfunzione renale, fatto che potrebbe spiegare gli effetti sinergici di acido urico e disfunzione renale sullo sviluppo dell' ipertensione.

Recentemente, è stato dimostrato che l' acido urico attiva il sistema immunitario e questo percorso potrebbe portare all' infiammazione, che a sua volta può favorire l' insorgenza di ipertensione. Inoltre questo percorso attiva anche il segnale per le chemochine nelle cellule tubulari prossimali renali con conseguente danno tubulare. Ma l' iperuricemia può provocare anche ipertensione glomerulare da interessamento dei vasi preglomerulari e delle arteriole afferenti, suggerendo un altro meccanismo fisiopatologico attraverso il quale l' acido urico può mediare ipertensione e malattie renali.

Attivazione del sistema immunitario

Ancora: livelli sierici elevati di acido urico sono stati associati ad un aumento della renina iuxtaglomerulare e ad una diminuzione nella macula densa dell' ossido nitrico sintasi, come pure a danno tubulo-interstiziale, che potrebbero portare ad ipertensione e malattia renale cronica.

Aumento della renina intraglomerulare

In aggiunta il legame tra l' iperuricemia ed il declino della funzione renale sembra più forte nei soggetti ipertesi, indicando un effetto sinergico da una differente prospettiva.

La successiva domanda fondamentale è se la riduzione farmacologica dell' acido urico rallenti la progressione dell' ipertensione o della disfunzione renale, ma su questo non siamo ancora sicuri: recenti dati non supportano l' efficacia dell' abbassamento farmacologico dell' acido urico sierico.

Incertezze sull'abbassamento farmacologico dell'acido urico

Jl fatto è che non abbiamo ancora un quadro completo dell'associazione tra iperuricemia e vari contesti clinici. Il rapporto di Kawazoe potrebbe aggiungere alcune novità sull'associazione per chiarire il paesaggio di iperuricemia.

Effect of chronic kidney disease on the association between hyperuricemia and new-onset hypertension in the general Japanese population: ISSA-CKD study
Kawazoe e coll.
J Clin Hypertens. 2021;23:2071–2077.

Editoriale

Link between hyperuricemia, renal dysfunction, and hypertension
Amiya

Articoli correlate della NLi

ACIDO URICO	
Acido urico e ipertensione, un legame controverso	15.05.2013
Febuxostat non rallenta l'aterosclerosi	15.06.2020
Iperuricemia, infiammazione e ipertensione	15.06.2014
Rapporto temporale tra iperuricemia e ins.resistenza	15.11.2017
Uricemia basale nei giovani e sviluppo di IA	15.05.2016
Controversie sul rischio cardiovascolare e uricemia Studio URRAH	15.03.2020
Iperuricemia e ipertensione di nuova insorgenza nella popolazione giapponese: studio ISSA-CKD	15.03.2022

Ricerca

❖ 5. Il Febuxostat riduce la pressione e il danno renale nei ratti Dahl sodio sensibili

ATP
Adenosine TriPhosphate

BP
Blood Pressure

CKD
Chronic Kidney Disease

Dahl-S
Dahl Salt-sensitive

eGFR
estimated glomerular filtration rate;

MDA
malondialdehyde;

XDH
xanthine dehydrogenase;

XO
Xanthine Oxidase

XOR
Xanthine Oxidoreductase

La xantino-ossidoreduttasi (XOR) è un enzima che catalizza l' ipoxantina in xantina e la xantina in acido urico nella via del metabolismo delle purine.
La XOR ha due forme interconvertibili chiamate xantina deidrogenasi (XDH) e xantina ossidasi (XO). Durante il processo di ossidazione di ipoxantina e xantina, la XO genera superossido e ROS (reactive oxygen species). La XDH è la forma predominante della XOR tessutale, ma viene prontamente convertita in XO in varie condizioni, come infiammazione, morte cellulare ed ipossia. Il radicale superossido generato dalla XO contribuisce ad un ulteriore danno tissutale nell' ischemia/riperfusione.
Parecchi studi hanno riportato che l' allopurinolo, inibitore non selettivo della XOR, ha effetti benefici sulla pressione arteriosa (BP), sulla funzione renale [es. velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e proteinuria] e sul rischio cardiovascolare nei pazienti con iperuricemia o malattia renale cronica (CKD). Ma l' allopurinolo è anche noto per esercitare un effetto di "scavenging" di radicali liberi e di portare alla produzione di radicali superossidi durante il metabolismo a ossipurinolo. Il febuxostat è un nuovo inibitore selettivo della XOR ed è stato recentemente sviluppato per il trattamento dell' iperuricemia nei pazienti con gotta.
Il febuxostat inibisce l' attività della XOR bloccando il legame del substrato senza influenzare lo stato redox e si è dimostrato più efficace e meglio tollerato rispetto all' allopurinolo. Recenti studi clinici hanno riportato effetti antipertensivi e di protezione renale del febuxostat, soprattutto nei pazienti iperuricemici e con insufficienza renale avanzata. Anche studi negli animali hanno riportato effetti antipertensivi e protettivi renali degli inibitori della XOR nei modelli di ipertensione e CKD. Febuxostat rallenta la progressione della disfunzione renale e del danno nei ratti con nefrectomia 5/6. Il febuxostat, ma non l' allopurinolo, abbassa la BP nei ratti spontaneamente ipertesi (SHR). Tuttavia l' allopurinolo od il febuxostat non migliorano l' ipertensione o la disfunzione renale nei ratti ipertesi Dahl-S. Ciò indica che gli effetti antipertensivi e protettivi renali degli inibitori della XOR sono diversi nei vari modelli di ipertensione e CKD. Inoltre i meccanismi degli effetti antipertensivi e protettivi renali degli inibitori della XOR non sono completamente compresi.

Quello del ratto selezionato da Dahl sensibile al sale (Dahl-S) è un modello di ipertensione che, a differenza del ratto spontaneamente iperteso (SHR), sviluppa ipertensione solo se sottoposto a dieta ricca di sale, e la progressione dell' ipertensione provoca insufficienza cardiaca e danno renale. Una dieta ricca di sale aumenta l' attività XOR nei reni, nel cuore e nel plasma dei ratti Dahl-S.
Per chiarire il meccanismo degli effetti antipertensivi e protettivi renali degli inibitori di XOR, Miura e coll. hanno studiato gli effetti di febuxostat sull' ipertensione e sul danno renale dopo dieta ricca di sale nei ratti Dahl-S.

Il messaggio

Il presente studio ha esaminato gli effetti antipertensivi e protettivi renali del febuxostat, un inibitore selettivo della XOR in ratti Dahl-S tenuti a dieta con alto contenuto di sale. Una dieta ad alto contenuto di sale ha aumentato l' espressione

della XOR tissutale e la sua attività nei tubuli prossimali e nell' interstizio midollare, mentre il febuxostat ha attenuato questi effetti. Il trattamento cronico con febuxostat ha migliorato l' ipertensione indotta da dieta ad alto contenuto di sale ed il danno renale, inclusa la sclerosi glomerulare, le lesioni ai podociti, lo stress tubulare prossimale e la fibrosi interstiziale ed ha ridotto lo stress ossidativo renale. Il febuxostat transitoriamente ha aumentato il volume delle urine e dell' escrezione di Na^+ senza variazioni nella BP o nell' escrezione di creatinina urinaria dopo alimentazione con dieta salata. Il presente studio è il primo a mostrare gli effetti antipertensivi e protettivi renali di questo inibitore della XOR in ratti Dahl-S nutriti con una dieta ricca di sale.

Per approfondire

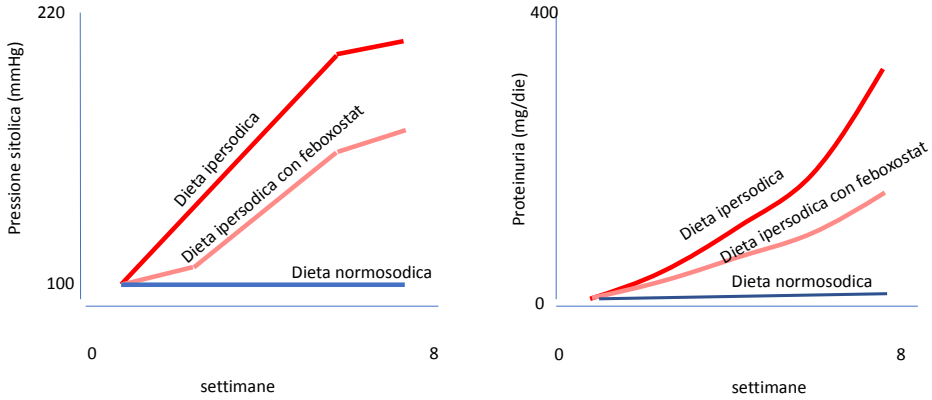
Ratti Dahl-S maschi di 8 settimane sono stati alimentati con dieta a contenuto di sale normale (0,6% NaCl) od alto (8% NaCl) dieta per 8 settimane. Una parte dei ratti nutriti con dieta salata è stata trattata contemporaneamente con febuxostat (3 mg/kg al giorno). Gli effetti acuti del febuxostat sono stati esaminati dopo una dieta ricca di sale per 4 o 8 settimane.

Risultati:

- La dieta ricca di sale aumenta l' attività della XOR e la sua espressione nel tubulo prossimale e nell' interstizio midollare.
- Il trattamento con febuxostat per 8 settimane ha attenuato l' ipertensione indotta dalla dieta ad alto contenuto di sale, la disfunzione renale, il danno glomerulare e la fibrosi interstiziale renale.
- Il febuxostat ha aumentato transitoriamente il volume delle urine e l' escrezione urinaria di Na+
- Il trattamento con febuxostat ha ridotto l'escrezione urinaria di H_2O_2 e malondialdeide ed il contenuto renale di sostanze reattive all'acido tiobarbiturico

Conclusioni

Il febuxostat migliora l' ipertensione ed il danno renale da dieta ricca di sale nei ratti Dahl-S. L' effetto antipertensivo di febuxostat può essere mediato dalla sua azione diuretica e natriuretica. Gli inibitori selettivi della XOR sono potenti farmaci per pazienti con ipertensione sensibile al sale in aggiunta ad iperuricemia, diabete e sindrome metabolica.



Effetto del febuxostat sulla pressione e sulla proteinuria nei ratti Dahl-S in base alla quantità di sodio somministrata nella dieta Dalla figura 1, ampiamente modificata e puramente indicativa. Priva di valore scientifico

Febuxostat ameliorates high salt intake-induced hypertension and renal damage in Dahl saltsensitive rats
Miura e coll. Journal of Hypertension 2022, 40:327–337

❖ 6. Che ruolo ha l'NT-proBNP nelle complicazioni in gravidanza? Buono o cattivo? O è una questione di tempi ?

Contrariamente a quanto si pensava, concentrazioni più elevate di NT-proBNP all'inizio della gravidanza sono associate a un minor rischio di problemi ipertensivi gestazionali

APO
Adverse Pregnancy Outcomes

BNP
Brain Natriuretic Peptide

CVD
CardioVascular Disease

HDP
Hypertensive Disorders Of Pregnancy

HHS
Heart Health Study

nuMoM2b
nulliparous pregnancy outcomes study: Monitoring

NT-proBNP
N-Terminal pro–Brain Natriuretic Peptide

SGA
Small for Gestational Age

Le complicazioni della gravidanza (APO), quali disturbi ipertensivi della gestazione (HDP), nascita pretermine e feto piccolo per l' età gestazionale (SGA), sono associate a future malattie cardiovascolari (CVD) materne.
Nei dati recentemente pubblicati dalla Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-Be (nuMoM2b) Heart Health Study (HHS), il

- 31,5% delle donne con APO ha avuto incidenza di ipertensione (classificazione dell' American College of Cardiology/ American Heart Association)

da 2 a 7 anni dopo il parto rispetto al

- 17,4% delle donne che non hanno avuto APO.

I meccanismi che collegano gli APO con futura ipertensione e CVD non sono chiari. Un meccanismo ipotizzato è la presenza di una sottostante disfunzione cardiaca subclinica ed un alterato adattamento alla gravidanza. Nelle gestazioni normali l' adattamento emodinamico precoce comporta riduzione delle resistenze vascolari periferiche, aumento del volume plasmatico e concomitante aumento della gittata cardiaca e le alterazioni in questi adattamenti sono state collegate a CVD e APO futuri.
I peptidi natriuretici, come il BNP e l' NT-proBNP, sono promettenti biomarcatori per il rilevamento subclinico della disfunzione cardiaca.
BNP e NT-proBNP hanno ruoli ben stabiliti nella diagnosi, nella prognosi e nella stratificazione del rischio dello scompenso cardiaco al di fuori della gravidanza. Secreto prevalentemente da miociti cardiaci del ventricolo sinistro in risposta all' aumento della tensione di parete, il BNP aumenta la diuresi e diminuisce il tono vascolare. Il pro-ormone del BNP è l' NT-proBNP, biologicamente inattivo, che ha una più lunga emivita e maggiore sensibilità per rilevare la disfunzione del ventricolo sinistro.
Gli ormoni sessuali possono svolgere un rilevante ruolo fisiologico nella regolazione della produzione e della secrezione di peptidi natriuretici cardiaci e gli ormoni steroidei femminili, in particolare gli estrogeni, hanno un effetto stimolante sull' ormone natriuretico cardiaco. Studi precedenti sulla gravidanza si sono concentrati principalmente sulla valutazione delle concentrazioni di NT-proBNP al momento della diagnosi di HDP, sul rientro immediato dopo il parto e sull' associazione con l' ecocardiografia. Infatti concentrazioni di NT-proBNP sono elevate al momento della diagnosi nelle donne con preeclampsia rispetto a quelle senza tale condizione. Questi livelli rimangono elevati da 3 a 6 mesi dopo il parto e sono altamente correlati con la disfunzione diastolica riscontrata ecocardiograficamente.

Ma parliamo della fase tardiva della gravidanza e del post partum. E nelle fasi precoci della gestazione? In realtà l' NT-proBNP non è stato bene analizzato all' inizio della gestazione per prevedere APO o futura incidenza di ipertensione. Ed è quanto hanno voluto studiare Hauspurg e coll. del NICHD nuMoM2b and NHLBI nuMoM2b Heart Health Study Networks.

L'NT-proBNP non è stato bene analizzato all'inizio della gestazione per prevedere APO o

futura incidenza di ipertensione

Sono state confrontate le concentrazioni di NT-proBNP nelle donne nullipare a basso rischio all' inizio della gravidanza in base al fatto che
1. le loro gravidanze fossero normali o avessero sviluppato HDP e altri APO;
2. avessero sviluppato o meno ipertensione cronica anni dopo la gravidanza.
Gli AA. hanno ipotizzato che le concentrazioni di NT-proBNP all' inizio della gravidanza fossero maggiori tra le donne che avrebbero poi sviluppato HDP e altri APO e anche tra le donne che avrebbero sviluppato ipertensione cronica nel tempo.

Il messaggio

La concentrazione di NT-proBNP all'inizio dello stato gravidico è associata allo sviluppo di disturbi ipertensivi della gravidanza e a futura ipertensione?
Contrariamente a quanto ci si aspettava, in questo studio di coorte comprendente 4.103 donne, le concentrazioni più alte di NT-proBNP all' inizio della gravidanza erano associate ad un rischio significativamente più basso di disturbi ipertensivi della gravidanza e minor rischio di incidenza di ipertensione da 2 a 7 anni dopo il parto.
Tali risultati suggeriscono che la normale fisiologia degli stadi precoci della gravidanza, valutata dalla concentrazione di NT-proBNP, può essere un determinante importante sia dell'esito della gravidanza che del rischio cardiovascolare.

Per approfondire

Lo studio si è posto l'obiettivo di capire se concentrazioni più elevate di NT-proBNP all' inizio della gravidanza siano associate a disturbi ipertensivi della gravidanza ed ipertensione da 2 a 7 anni dopo il parto.
Si tratta di uno studio di coorte che ha utilizzato i dati del Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-Be Heart Health Study, studio sulla salute del cuore delle future mamme, uno studio prospettico osservazionale multicentrico. Da 8 siti clinici sono state inserite 4.103 donne nullipare con dati completi e non ipertese o diabetiche.
Le donne sono state seguite da 2 a 7 anni dopo la gravidanza. I dati sono stati raccolti da ottobre 2010 a ottobre 2017 e sono stati analizzati da agosto 2020 a novembre 2021.

DETERMINAZIONI
Concentrazione di NT-proBNP, misurata mediante test immunologico di elettrochemi-luminescenza da un campione di sangue del primo trimestre.

OUTCOME
Disturbi ipertensivi della gravidanza ed incidenza di ipertensione (pressione sistolica di 130 mmHg o pressione diastolica di 80 mmHg o uso di agenti antipertensivi) alla visita di controllo.

RISULTATI
Un totale di 4103 donne ha soddisfatto i criteri di inclusione; l' età media (DS) era 27,0 (5,6)
anni.
Tra queste donne,

- 909 (22,2%) hanno avuto una complicazione della gravidanza
- 817 (19,9%) hanno avuto ipertensione alla visita di follow-up.

Le concentrazioni di NT-proBNP più elevate erano associate a un minor rischio di disturbi ipertensivi della gravidanza (odds ratio aggiustato per raddoppio, 0,81 [1]) che

[1] 95%CI da 0,73 a 0,91

persisteva dopo l' aggiustamento per età, razza ed etnia auto-riferite, indice di massa corporea all' inizio della gravidanza, fumo ed uso di aspirina.
Allo stesso modo una maggiore concentrazione di NT-proBNP all' inizio della gravidanza era anche associata a un minor rischio di incidenza di ipertensione da 2 a 7 anni dopo il parto (odds ratio aggiustato per raddoppio, 0,84[2]), un' associazione che persisteva dopo aggiustamento per i fattori confondenti, tra cui disturbi ipertensivi della gravidanza.

[2]95%CI da 0,77 a 0,93

Dalla discussione

In questo studio di coorte, contrariamente all' ipotesi primitiva, si è visto che concentrazioni più elevate di NT-proBNP all' inizio della gravidanza erano associate ad un minor rischio di HDP. Non è stata trovata alcuna associazione tra concentrazioni di NT-proBNP e rischio di parto pretermine o SGA.
Lo studio ha inoltre dimostrato che le donne con concentrazioni più elevate di NT-proBNP all' inizio della gravidanza hanno anche un minor rischio di ipertensione a 2-7 anni dal parto, al netto di fattori confondenti.
In particolare un NTproBNP superiore alla soglia considerata normale nello stato non gravidico (maggiore di 125 pg/mL) è stato associato ad un rischio significativamente minore di futura ipertensione. Il contrario di quanto precedentemente ritenuto. Probabilmente livelli più elevati di NT-proBNP all' inizio della gravidanza possono rappresentare una risposta cardiovascolare fisiologicamente appropriata all' espansione del volume del primo trimestre che è essenziale per una gravidanza sana. I marcati cambiamenti materni sono una componente chiave della complessa risposta adattativa alla gravidanza normale per garantire un adeguato flusso ematico all' unità feto-placentare in via di sviluppo, anche con una ridotta resistenza vascolare totale per accogliere il maggiore volume intravascolare.

PUNTI DI FORZA

L'analisi comprende una vasta coorte da un'area socioeconomica e geografica diversificata e da più istituzioni. Il disegno prospettico con reclutamento a partire dal primo trimestre di gravidanza è un chiaro punto di forza. Questo studio è anche rafforzato dalla rigorosa raccolta di dati.

LIMITI

1. I risultati sono soggetti ai limiti degli studi osservazionali di coorte.
2. La coorte includeva solo donne nullipare, quindi è possibile che i risultati dello studio non siano replicabili in donne multipare: gli studi futuri dovrebbero includere sia donne nullipare che multipare, comprese donne con una storia di APO.
3. È possibile che le donne che non sono state sottoposte a visita al follow-up cardiovascolare nella visita di screening differissero dalle donne che sono tornate per il follow-up.
4. È possibile che la concentrazione di NT-proBNP sia influenzata da altri fattori non misurabili all' interno dello studio, fattori che potrebbero confondere i risultati.

Association of N-Terminal Pro–Brain Natriuretic Peptide Concentration in Early Pregnancy With Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Hypertension
Hauspurg, e coll. for the NICHD nuMoM2b and NHLBI nuMoM2b Heart Health Study Networks
JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2021.5617
Published online January 19, 2022

❖ 7. Screening ottimale per la preeclampsia nel primo trimestre di gravidanza

ASPRE Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment With Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention

CR Competing Risk

GA Gestational Age

IPD Individual Patient Data

IPPIC International Prediction of Pregnancy Complications Collaborative Network

MAP Mean Arterial Pressure

MoM Multiple of Median

PlGF Placental Growth Factor

sFlt-1 soluble Fms-like tyrosine kinase-1

Premessa

L'ASPRE trial ha dimostrato che un protocollo di prevenzione con 150 mg al giorno di aspirina è in grado di ridurre l'incidenza di preeclampsia pretermine del 62%. Il metodo di screening, che è stato convalidato esternamente, utilizza il teorema di Bayes per combinare caratteristiche materne, mediche, e storia ostetrica con

- pressione arteriosa media (MAP),
- indice di pulsatilità dell'arteria uterina e
- PlGF(fattore di crescita placentare).

Vengono misurati i tre biomarcatori secondo protocolli standardizzati, espressi come multipli della mediana (MoM) per consentire la regolazione di caratteristiche materne e della gravidanza, prima di essere utilizzati, attraverso un approccio computerizzato, per stimare a posteriori il rischio.

NOTA
Questo studio ci consente di confrontare 2 strumenti di previsione della preeclampsia attualmente disponibile.
Ancora più importante, lo studio valuta il ruolo di 2 biomarcatori materni su cui si fa affidamento sempre più nella previsione e gestione della preeclampsia:
- sFlt-1 (tirosina chinasi-1 simile a fms solubile) e
- PlGF (fattore di crescita placentare).
sFlt-1 circolante è una proteina antiangiogenica e un antagonista del PlGF, che è un fattore angiogenico che appartiene alla famiglia VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare)
Entrambi i fattori sono prodotti dalla placenta.
Le concentrazioni materne di sFlt-1 in genere aumentano parecchio già settimane prima dei primi segni o sintomi di preeclampsia, mentre il livello di PlGF è solitamente ridotto rispetto ai controlli. Pertanto, l'uso del rapporto sFlt-1/PlGF viene sempre più comunemente usato per predire l'insorgenza a breve termine della preeclampsia e al secondo e terzo trimestre.

Il National Institute for Health ha pubblicato di recente l' IPPIC, studio collaborativo di rete per la previsione della preeclampsia mediante meta-analisi dei dati individuali del paziente (IPD) ed ora ha proposto modelli alternativi validati internamente per la previsione della preeclampsia a qualsiasi esordio, ad esordio precoce e ad esordio tardivo nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza.
I modelli IPPIC del primo trimestre indicano che

- bassi livelli del fattore di crescita placentare (PlGF) e del soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) sono predittori indipendenti di preeclampsia a esordio precoce e tardivo,

mentre

- bassi livelli di sFlt-1, ma non di PlGF, sono un predittore indipendente di preeclampsia a esordio precoce.

Scopo dello studio

- indagare se l' sFlt-1 a 11-13 settimane di gestazione nelle gravidanze che successivamente hanno sviluppato preeclampsia fosse diverso da quello delle gravidanze condotte normalmente

e

- confrontare
  - le capacità di screening dei modelli riportati dalla meta-analisi dell' IPPIC IPD, che comprendono varie combinazioni di fattori materni, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica, PlGF e sFlt-1 con i modelli di rischio competitivo (CR) basati sul teorema di Bayes, per la predittività della preeclampsia a qualsiasi esordio, ad esordio precoce e ad esordio tardivo.

Il messaggio

Lo studio ha dimostrato che

- non si apprezzano differenze significative nei livelli sierici materni di sFlt-1 tra donne che successivamente svilupperanno preeclampsia e quelle che non la svilupperanno;
- il dosaggio serico di sFlt-1 a 11-13 settimane di gestazione non è clinicamente utile nel predire la preeclampsia (lo studio si riferisce alla popolazione asiatica);
- infine, che i modelli di rischio competitivo (CR) basati su fattori materni, pressione arteriosa media con e senza fattore di crescita placentare si comportano meglio dei modelli della rete collaborativa IPPIC per la previsione della preeclampsia a qualunque insorgenza o ad insorgenza tardiva.

Per approfondire

Studio multicentrico su 7.877 gravidanze singole. Sono state confrontate le differenze delle prestazioni predittive tra i modelli IPPIC e i modelli CR.
141 donne (1,79%) hanno sviluppato preeclampsia, con

- 13 casi (0,17%) ad esordio precoce e
- 128 casi (1,62%) ad esordio tardivo.

Nelle gravidanze che hanno sviluppato preeclampsia rispetto alle gravidanze che non l' hanno sviluppata, i livelli sierici mediani di sFlt-1 e le sue MoM non erano significativamente differenti ($p>0,05$).
Non c'è stata alcuna associazione significativa tra l' età gestazionale al momento del parto e log10 sFlt-1 e log10 sFlt-1 MoM ($p>0,05$).

Le aree sotto la curva dei modelli CR erano significativamente più alte dei modelli IPPIC per la previsione di preeclampsia ad esordio tardivo, ma non per la preeclampsia ad esordio precoce.
In conclusione, non ci sono differenze significative nei i livelli sierici di sFlt-1 a 11-13 settimane di gestazione tra donne che successivamente sviluppano preeclampsia e quelle che non la sviluppano. Inoltre, i modelli CR per la previsione di preeclampsia a esordio qualsiasi e tardivo funzionano meglio dei modelli riportati da IPPIC.

Prospective Evaluation of International Prediction of Pregnancy Complications Collaborative Network Models for Prediction of Preeclampsia: Role of Serum sFlt-1 at 11–13 Weeks' Gestation
Chaiyasit e coll.
Hypertension. 2022;78:314–322.

❖ 8. Parto prematuro e rischio a lungo termine di ipertensione nelle donne

Il parto pretermine dovrebbe ora essere riconosciuto come fattore di rischio per l'ipertensione nel corso della vita

CVD Cardiovascular Disease

IHD Ischemic Heart Disease

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di morte nelle donne e negli uomini in tutto il mondo, ma nelle donne rimangono poco studiate e sono sostanzialmente sottostimate. Il più comune fattore di rischio CVD modificabile è l' ipertensione, che rende ragione della maggior parte dei casi di ictus, cardiopatia ischemica (IHD), ed altre forme di CVD e quasi 1 donna su 2 in tutto il mondo ha ipertensione secondo i criteri diagnostici del 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (pressione arteriosa media ≥130/80 mmHg od uso di farmaci antipertensivi). I principali fattori di rischio per l' ipertensione includono età, obesità, diete sbagliate, uso eccessivo di alcol ed inattività fisica. Anche alcune complicazioni della gravidanza, in particolare preeclampsia ed altri disturbi ipertensivi, sono stati collegate a successivo sviluppo di ipertensione cronica.

Parto pretermine

Ebbene, queste complicazioni sono anche comunemente associate al parto pretermine.

Tuttavia il contributo indipendente del parto pretermine ai rischi nei lunghi periodi di ipertensione cronica non è chiaro ed una migliore comprensione dei rischi di ipertensione nei lunghi periodi associati al parto pretermine è necessaria per migliorare la stratificazione del rischio, il monitoraggio clinico e la prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne.

Il parto pretermine è un grave problema di salute pubblica, che colpisce ogni anno quasi l' 11% di tutte le nascite e 15 milioni di parti in tutto il mondo.

Alcuni studi hanno anche suggerito che il parto pretermine, anche senza preeclampsia o altri disturbi ipertensivi della gravidanza, è associato a un modesto aumento dei rischi di sviluppo ipertensione cronica, con rischi relativi compresi tra 1,1 e 1,5.

È stato segnalato che donne che partoriscono pretermine hanno maggiori rischi nel corso della vita di ictus e IHD. Alcuni studi hanno anche suggerito che il parto pretermine, anche senza preeclampsia od altri disturbi ipertensivi della gravidanza, è associato a un modesto aumento del rischio di sviluppo di ipertensione cronica, con rischio relativo compreso tra 1,1 ed 1,5. Tuttavia le evidenze precedenti sono state limitate dall' autoriferimento della storia e dagli esiti della gravidanza e dall' indisponibilità di dati provenienti dalle strutture di assistenza primaria dove la maggior parte dei casi di ipertensione viene diagnosticata. Inoltre non è chiaro se le associazioni segnalate in precedenza siano attribuibili a confondimento da fattori familiari (genetici e/o ambientali), che sono determinanti condivisi sia del parto pretermine che dell' ipertensione. Finora questo argomento non è stato approfondito; quindi i contributi relativi dei fattori familiari condivisi vs. gli effetti diretti del parto pretermine rimangono sconosciuti.

Per colmare queste lacune, gli AA hanno condotto uno studio di coorte nazionale su oltre 2 milioni di donne in Svezia.

Gli obiettivi erano

1. esaminare i rischi di ipertensione cronica associati al parto pretermine nella coorte più numerosa fino ad oggi raccolta,
2. esaminare i cambiamenti di tali rischi in un secondo momento nella vita con un follow-up fino a 43 anni,
3. valutare il potenziale confondimento da fattori condivisi genetici od ambientali della prima infanzia all' interno delle famiglie eseguendo analisi sui consanguinei.

Il messaggio

Questo ampio studio svedese di coorte su oltre 2 milioni di donne in Svezia ha indagato sui rischi nel corso della vita di insorgenza di ipertensione nelle donne che partoriscono pretermine. Dopo aver aggiustato per la preeclampsia, altri disturbi ipertensivi della gravidanza ed altri fattori materni, le donne che hanno partorito pretermine hanno avuto un rischio maggiore di 1,6 volte di ipertensione e le donne che hanno partorito estremamente pretermine hanno avuto un rischio di 2,2 volte entro i successivi 10 anni rispetto a quelle che hanno partorito a termine. Questi rischi sono diminuiti ma sono rimasti significativamente elevati anche 40 anni dopo il parto e non sono stati spiegati da fattori familiari condivisi. Risulta evidente che il parto pretermine è un fattore di rischio permanente per l' ipertensione nelle donne.

Per approfondire

Questo studio di coorte nazionale ha valutato tutte le 2.195.989 donne in Svezia con un parto singolo dall' 1 gennaio 1973 al 31 dicembre 2015 analizzando la durata della gravidanza identificata da documenti di nascita. Le analisi dei dati sono state condotte dall' 8 marzo 2021 al 20 agosto 2021.

Outcome

Ipertensione cronica di nuova insorgenza identificata da centri di cure primarie, specialistiche ambulatoriali ed ospedaliere utilizzando dati amministrativi. La regressione dei rischi proporzionali di Cox è stata utilizzata per calcolare gli hazard ratio (HR) e veniva corretta per la preeclampsia, altri disturbi ipertensivi della gravidanza ed altri fattori materni. Le analisi di Cosibling sono state valutate per il potenziale confondimento da parte di fattori familiari condivisi (genetici e/o ambientali).

Risultati

In 46,1 milioni di anni-persona di follow-up, al 16,0% delle donne è stata diagnosticata un' ipertensione [età media (DS) 55,4 (9,9) anni].

Entro 10 anni dal parto, l' HR aggiustato per l' ipertensione associata al parto pretermine (età gestazionale <37 settimane) era 1,67[1]

[1] *95%CI da 1,61- a 1,74*

e quando ulteriormente stratificato era

- 2,23[2] per pretermine estremo (22- 27 settimane di gestazione)
- 1,85[3] per pretermine moderato (28-33 settimane di gestazione)
- 1,55[4] per pretermine tardivo (34-36 settimane di gestazione)
- 1,26[5] per il parto a termine (37-38 settimane di gestazione)

rispetto al parto a termine (39-41 settimane di gestazione).

[2] *95%CI da 1,98 a 2,52*

[3] *95%CI da 1,74 a 1,97*

[4] *95%CI da 1,48 a 1,63*

[5] *95%CI da 1,22 a 1,30*

Questi rischi sono diminuiti ma sono rimasti significativamente elevati

- a 10-19 anni (parto pretermine vs parto a termine: HR aggiustato, 1,40 [6]
- Da 20 a 29 anni (parto pretermine vs a termine: HR aggiustato, 1,20[7]
- da 30 a 43 anni (parto pretermine vs a termine: HR aggiustato, 1,12[8]

dopo il parto.

[6] *95%CI da 1,36 a 1,44*

[7] *95%CI da 1,18 a 1,23*

[8] *95%CI da 1,10 a 1.14*

Questi risultati non sono stati spiegati da determinanti condivisi del parto pretermine e dell' ipertensione all' interno delle famiglie.

Conclusioni

In questo ampio studio di coorte nazionale, il parto pretermine è stato associato a rischi futuri significativamente più elevati di ipertensione cronica. Tali associazioni sono rimaste elevate almeno 40 anni dopo ed erano ampiamente indipendenti da altri fattori materni e familiari condivisi. Il parto pretermine dovrebbe essere riconosciuto come un fattore di rischio permanente per l' ipertensione nelle donne.

Lo studio ha diversi punti di forza.

1. Un grande punto di forza è il suo amplissimo disegno di coorte nazionale, con un follow-up fino a 43 anni. L' uso di documenti prenatali e di nascita altamente completi a livello nazionale ha contribuito a ridurre al minimo i potenziali bias di selezione. La disponibilità di diagnosi da cure primarie, strutture specialistiche ambulatoriali ed ospedaliere ha fornito per la prima volta un accertamento altamente qualificato dell' ipertensione. La grande dimensione di questa coorte offre un alto potere statistico per valutare durate di gravidanza strettamente definite e sottogruppi chiave.
2. Molti fattori materni potenzialmente confondenti sono stati controllati e non sono stati inclusi utilizzando analisi di cosibling.

Conclusioni

In questa coorte nazionale di oltre 2 milioni di donne, il parto pretermine è stato associato a maggiori rischi futuri di ipertensione cronica anche dopo aggiustamenti per la preeclampsia, altri disturbi ipertensivi della gravidanza, altri fattori materni e fattori familiari condivisi non misurati. Questi rischi erano più alti entro i primi 10 anni ma sono rimasti significativamente elevati anche 40 anni dopo.

Il parto pretermine dovrebbe quindi essere riconosciuto come fattore di rischio per l' ipertensione nel corso della vita, per cui le donne con una storia di parto pretermine necessitano di una valutazione precoce per la prevenzione del rischio a lungo termine, e di essere monitorate per l' insorgenza di ipertensione.

Preterm Delivery and Long-term Risk of Hypertension inWomen

Crump e coll.

JAMA Cardiol. 2022;7(1):65-74. doi:10.1001/jamacardio.2021.4127

Articoli correlati

Parto prematuro e futura ipertensione materna, infiammazione e intima-media thickness. Lo studio CARDIA 28.02.13

❖ 9. Losartan: utile nella malattia di Alzheimer? I risultati dello studio RADAR

(Giuliano Pinna su proposta di Roberto Nardi)

Una delusione

ACE
Angiotensin-Converting Enzyme

AD
Alzheimer Disease

AII
Angiotensin II

ARA
Angiotensin II type 1 Receptor Antagonists

RADAR
Reducing pathology in Alzheimer's Disease through Angiotensin TaRgeting

RAS
Renin–Angiotensin System

Premessa

Il morbo di Alzheimer (AD) è attualmente uno dei problemi sanitari più impegnativi a causa della scarsità di effettivi trattamenti modificanti la malattia, che continua ad essere sfuggente. È noto da diversi decenni che l' ipertensione nella mezza età (50-65 anni) aumenta del 38%, il rischio di sviluppare demenza, fatto che potrebbe spiegare come la disfunzione cerebrovascolare sia il primo evento patologico rilevabile nello sviluppo dell' AD. Ipertensione e disfunzione cerebrovascolare possono contribuire alla riduzione del flusso ematico cerebrale, alla perdita di autoregolazione cerebro-vascolare, all' ischemia ed allo sviluppo di iperintensità della sostanza bianca, con associata perdita delle funzioni cognitive che si osservano comunemente nell' AD e nella neurodegenerazione Alzheimer-like. L' attività dell' enzima di conversione dell' angiotensina (ACE) è fondamentale per la formazione dell' angiotensina II (AII), fondamentale mediatore dell' ipertensione nel sistema Renina Angiotensina (RAS), ma l' ACE è anche implicato in meccanismi osservati nella malattia di Alzheimer, tra cui neuro-infiammazione e stress ossidativo. L'AII potrebbe anche contribuire all' accumulo nel cervello umano di amiloide β (Aβ)-correlata e patologie tau-correlate. Un altro enzima del sistema invece, l' ACE2, ha un effetto inibitorio nella regolazione delle concentrazioni di AII nel RAS ed una sua ridotta attività rende plausibile l' ipotesi di un coinvolgimento dell' AII nella malattia di Alzheimer. Questa ipotesi è supportata dai risultati di studi preclinici che hanno dimostrato che indurre una maggiore attività ACE2 in un modello murino di AD causa una sorprendente inversione di tendenza del declino cognitivo e quasi dimezzato i livelli di alterazioni Aβ previste. Reperti durante la pandemia COVID-19 indicanti come gli antagonisti del recettore 1 dell' AII (ARA) potrebbero anche indirettamente promuovere l' espressione di ACE2, suggeriscono che gli ARA potrebbero allo stesso modo avere un beneficio nell' AD riducendo l' attività del RAS.

Importanza dell'AII nell' AD? Importanza dell'ACE2 nel controbilanciarne l'effetto?

Ha senso agire sull'ACE2 nel contrastare la progressione dell'AD?

Gli ARA, nell'inibire il RAS, possono evere una funzione nell'AD?

E il Losartan in particolare?

Ulteriori meccanismi con cui elevati livelli di AII potrebbero contribuire all' AD sono costituiti dai suoi effetti anticolinergici, mentre diversi studi preclinici hanno dimostrato che ARA come losartan, telmisartan, valsartan ed olmesartan hanno prevenuto patologie AII-mediate Alzheimer-like nei roditori anziani od hanno ridotto il declino cognitivo e l' estensione dei danni tissutali in vari modelli murini di AD. Nel complesso questi risultati evidenziano il potenziale coinvolgimento dell' angiotensina II in molti percorsi patologici nella malattia di Alzheimer e delineano l' ipotesi principale di questo studio dell' efficacia di un intervento contro il segnale dell' AII da parte del losartan, che potrebbe fornire protezione contro multipli processi che causano la progressione dell' AD.

Diversi studi hanno riportato che le persone che assumono ARA hanno una minore incidenza e una più lenta progressione di AD rispetto a quelle che assumono altri tipi di farmaci antipertensivi nelle singole popolazioni di studio, sebbene le metanalisi non supportino questo risultato. Losartan, il prototipo ARA che ha inibito le azioni centrali

Losartan a basse dosi, somministrato per

dell' AII nei roditori, ha dimostrato di migliorare il flusso sanguigno cerebrale, un marker surrogato delle prestazioni cognitive nelle persone. Losartan limita anche il danno neuronale a seguito di ischemia nei modelli di ictus del ratto, ed a basse dosi, somministrato per via intranasale, ha ridotto la neuropatologia e migliorato le prestazioni cognitive in modelli murini transgenici di AD, senza un effetto ipotensivo. Considerando l' effetto di riduzione della BP del losartan, è possibile che il farmaco abbia alcuni benefici cerebrovascolari aggiuntivi sui pazienti con AD, come la riduzione del rischio di ictus ed altre forme di malattia dei piccoli vasi cerebrali che danno origine a iperintensità della sostanza bianca.

via intranasale, ha ridotto la neuropatologia e migliorato le prestazioni cognitive in modelli murini transgenici di AD, senza un effetto ipotensivo

Losartan è ben tollerato e presenta vantaggi rispetto ad altri trattamenti per l' ipertensione in termini di qualità della vita in anziani (età 60–80 anni). Poiché il coinvolgimento del RAS nell' AD potrebbe essere mediato da meccanismi molecolari cardiovascolari o non cardiovascolari o da entrambi, il Losartan potrebbe essere utile nelle persone con malattia di Alzheimer che sono ipertese e/o normotese. Lo studio RADAR è stato progettato per verificare l' ipotesi che il blocco del segnale dell' AII da parte del Losartan rallenti la perdita di volume cerebrale, come misura della progressione di malattia nella probabile malattia di Alzheimer da lieve a moderata diagnosticata clinicamente.

Il messaggio

Kehoe e coll. hanno dimostrato che un trattamento di 12 mesi con Losartan in pazienti con diagnosi clinica di probabile malattia di Alzheimer da lieve a moderata non ha avuto alcun significativo rallentamento nella perdita di volume cerebrale misurato dalla risonanza magnetica volumetrica, nonostante la riduzione della BP periferica, rispetto al placebo.
Analisi di sensibilità che hanno ripetuto le analisi primarie degli outcome ma hanno tenuto conto di dati mancanti e di compliance non hanno mostrato sostanziali differenze.
Allo stesso modo, non vi è stato alcun beneficio osservabile sugli outcome secondari, compreso il volume dell' iperintensità della sostanza bianca.

Per approfondire

In questo studio in doppio cieco, multicentrico, randomizzato, controllato, pazienti eleggibili di età pari o superiore a 55 anni, non precedentemente trattati con farmaci anti-angiotensina II e diagnosticati (criteri dell'Istituto Nazionale dei Disturbi Neurologici e Comunicativi e dell'Ictus e dell'Associazione per la Malattia di Alzheimer e Disturbi Correlati) con malattia di Alzheimer lieve-moderata e che avevano la capacità di dare un consenso, sono stati reclutati da 23 ospedali del National Health Service del Regno Unito.
Dopo essere stati sottoposti ad una fase in aperto di 4 settimane di trattamento attivo e poi washout, ai partecipanti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) preparazioni orali sovraincapsulate di 100 mg/die di losartan (dopo una fase iniziale di titolazione a due dosi) o placebo per 12 mesi. I partecipanti, i loro compagni dello studio ed il personale coinvolto erano "blind" per l'assegnazione di gruppo.
L' outcome primario, analizzato dal principio dell' intention to treat (cioè i partecipanti sono stati analizzati nel gruppo a cui erano stati randomizzati, senza imputazione per i dati mancanti), è stato la variazione del volume dell' intero cervello tra il basale e 12

mesi, misurata utilizzando la risonanza magnetica volumetrica e determinato dall' analisi dell' intervallo di spostamento dei limiti (BSI).

Risultati

Tra il 22 luglio 2014 e il 17 maggio 2018, 261 partecipanti sono entrati nella fase in aperto. 211 sono stati assegnati in modo casuale a

- Losartan (n=105)
- Placebo (n=106).

Dei 197 (93%) partecipanti che hanno completato lo studio, 171 (81%) avevano dati di outcome primari completi.
La riduzione del volume cerebrale medio (BSI) è stata di

- 19,1 ml (DS 10,3) nel gruppo losartan
- 20,0 ml (10,8) nel gruppo placebo.

La differenza nella riduzione del volume totale tra i gruppi è stata di

- –2,29 ml [1]

[1] *IC 95% da –6,46 a 0,89; p=0,14*

Il numero di eventi avversi è stato basso:

- 22 nel gruppo losartan
- 20 nel gruppo placebo senza differenze tra i gruppi di trattamento. C' è stato un decesso correlato al trattamento per gruppo di trattamento.

Interpretazione

12 mesi di trattamento con Losartan sono stati ben tollerati ma non sono stati efficaci nel ridurre il tasso di atrofia cerebrale nei soggetti con AD da lieve a moderata clinicamente diagnosticata. *Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare il potenziale beneficio terapeutico di un trattamento precoce nei pazienti con deterioramento cognitivo più lieve o di periodi di trattamento più lunghi*.
Gli AA hanno ipotizzato che Losartan potrebbe avere un effetto su questo parametro dato che il farmaco ha dimostrato di migliorare gli outcome cardiovascolari sebbene lo studio non fosse adeguatamente potenziato per mostrare differenze statistiche per questo outcome secondario.

Implicazioni
Non ci sono attualmente prove sufficienti per escludere un potenziale beneficio del losartan, o farmaci correlati, se somministrati per un periodo più lungo od in partecipanti con malattia meno avanzata (p. es. lieve deterioramento cognitivo dovuto al morbo di Alzheimer prodromico). Sono necessarie ulteriori ricerche per capire se gli interventi basati sull' assistenza primaria per l' ipertensione ed altre condizioni cardiovascolari che includono il blocco dell' AII, possano essere suscettibili di opportunità di intervento primario sulla diminuzione dell' incidenza e sulla progressione dell' AD o essere utilizzati come trattamenti nel decorso dell'AD.

Safety and efficacy of losartan for the reduction of brain atrophy in clinically diagnosed Alzheimer's disease (the RADAR trial): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial
Patrick Gavin Kehoe, e coll, on behalf of the RADAR investigators
Lancet Neurol 2021; 20: 895–906

❖ 10. Assunzione di acqua e pressione arteriosa nei bambini: il progetto Salus per Aquam

"L'acqua che elimina l'acqua"

RDA
Recommended Daily Amount

SPA
Salus Per Aquam

Premessa

La patogenesi dell' ipertensione arteriosa cronica può essere ampiamente descritta da uno dei due processi patologici:

1. la progressiva sclerosi delle arterie e delle arteriole periferiche che porta ad una ridotta compliance vascolare costituisce la causa più comune di ipertensione senile.
2. Un processo multifattoriale, che si manifesta comunemente in età precoce, e che coinvolge predisposizione genetica e fattori ambientali. Questo tipo di ipertensione ad esordio precoce, che a volte si manifesta già nell' infanzia o nell' adolescenza, è noto per essere associato ad outcome peggiori a lungo termine. Inoltre è anche noto che l' ipertensione ad esordio precoce è più sensibile al sale e, quindi, più sensibile alla restrizione alimentare del sale.

Con l' aumento del consumo di alimenti trasformati ricchi di sale, un numero crescente di bambini consuma molto più della quantità giornaliera raccomandata di sodio (Na), con una larga maggioranza che raggiunge da 2 a 10 volte la RDA. È noto che l' assunzione di Na durante l' infanzia contribuisce all' aggravamento dell' ipertensione ed all' accelerazione della sua insorgenza. Inoltre è noto che la riduzione dell' assunzione di Na migliora il controllo della pressione arteriosa (BP) sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta e porta ad una migliore efficacia dei farmaci antipertensivi.
Nonostante il gran numero di studi che affrontano il vantaggio della riduzione dell' assunzione di Na sullo sviluppo dell' ipertensione e sugli outcome cardiovascolari a lungo termine, nessuno studio finora ha affrontato la possibilità di potenziare l' escrezione di Na per la prevenzione od il trattamento della BP alta. Alla luce del consumo sempre crescente di Na e dei tassi di morbilità cardiovascolare, insieme ai benefici derivati da riduzioni anche modeste della BP, l' aumento dell' escrezione di Na può rappresentare un nuovo approccio preventivo/terapeutico potenzialmente importante. L' ipotesi alla base di questo studio è che un maggiore apporto di acqua possa favorire l' escrezione di Na e quindi fornire effetti positivi sulla pressione arteriosa e sullo sviluppo a lungo termine di ipertensione e morbilità cardiovascolare. Pertanto l' obiettivo del progetto Salus per Aquam (SPA) è verificare l' ipotesi che un aumento dell' assunzione di acqua nei bambini possa essere associato ad una BP più bassa.

L'ipotesi alla base di questo studio è che un maggiore apporto di acqua possa favorire l'escrezione di Na e quindi fornire effetti positivi sulla pressione arteriosa e sullo sviluppo a lungo termine di ipertensione e morbilità cardiovascolare.

Il messaggio

I potenziali benefici dell' aumento della clearance renale del Na, come misura alternativa (e/o complementare) a quella di limitarne l' assunzione, sono stati scarsamente studiati. In questa direzione, tra le possibili strategie da esplorare, c' è il miglioramento dell' efficienza renale nell' escrezione di Na attraverso l' aumento dell' assunzione di liquidi. Il presente studio, volto ad indagare l' impatto dell' assunzione di liquidi sulla BP, in un ambito epidemiologico osservazionale, porta alla conclusione che i bambini sani con un' assunzione di Na più elevata hanno una BP significativamente più bassa quando l' assunzione di liquidi è maggiore. Questo effetto positivo di una maggiore assunzione di liquidi non si osserva tra i bambini con una minore assunzione di Na.

I bambini sani con un'assunzione di Na più elevata hanno una BP significativamente più bassa quando l'assunzione di liquidi è maggiore.

Per approfondire

È noto che l' assunzione di sodio contribuisce allo sviluppo dell' ipertensione, pertanto la riduzione dell' assunzione è una pietra angolare nella prevenzione e nella gestione dell' ipertensione, ma l' aumento della sua escrezione renale potrebbe rappresentare un' ulteriore potenziale opportunità preventiva e/o terapeutica.
Lo studio si è posto l' obiettivo di esplorare l' ipotesi di lavoro che un aumento dell' assunzione di liquidi possa migliorare la gestione renale del sodio verso una diminuzione della BP.
Il progetto SPA è uno studio di coorte multicentrico, osservazionale, trasversale, che studia bambini sani, di età compresa tra 5-8 anni, sull' assunzione di sodio e liquidi mediante sodio e creatinina urinari da più campioni prelevati in giorni diversi al fine di caratterizzare i bambini in funzione dell' assunzione di sodio più bassa/più alta e di liquidi più bassa/più alta. Sia SBP che DBP (mediante misurazioni multiple della pressione office) sono state utilizzate come misure di outcome.
Risultati:
339 bambini sani e non in sovrappeso (51,6% maschi) con un' età media di 5,7 anni (IQR: 5,3-6,2) hanno partecipato allo studio, ma solo 223 hanno potuto essere analizzati. Tra i bambini con maggiore assunzione di sodio, quelli che introducevano più liquidi hanno mostrato una BP significativamente più bassa (sia sistolica che diastolica) rispetto a quelli con minore assunzione di liquidi:
sistolica: 86,0 +/- 8,5 vs 90,0 +/- 8,1 mmHg; P = 0,014
diastolica: 53,8 +/- 4,9 vs 58,6 +/- 6,6 mmHg; P < 0,0001.
In conclusione, un aumento dell' assunzione di liquidi è associato a una riduzione della BP, probabilmente dovuta all' aumento dell'escrezione renale di sodio. In sostanza, una grande assunzione di cibo salato induce probabilmente un aumento della secrezione di vasopressina che favorisce la conservazione dell' acqua a scapito di una limitata capacità di espellere Na, che richiederebbe uno spreco di acqua. In precedenza è stato suggerito che probabilmente la selezione naturale ha favorito la conservazione dell' acqua a scapito di una minore capacità di espellere il Na. Ciò può essere spiegato dal fatto che la disidratazione comporta rischi molto gravi per la salute a breve termine, mentre la ritenzione di Na può esercitare conseguenze negative (ipertensione e relative morbilità) solo a lungo termine, e quindi non impedisce agli individui di riprodursi.

Al giorno d'oggi ipotizziamo che bere più acqua regolarmente sia una misura semplice, altamente accettabile, poco costosa e innocua che potrebbe svolgere un ruolo nel prevenire e/o ridurre al minimo il carico globale dell' ipertensione e delle relative morbilità sia nei bambini che negli adulti.

Fluid intake and blood pressure in children: the Salus PerAquam Project
Ardissino e coll. on behalf of the SPA Project
Journal of Hypertension 2022, 40:171–179