

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d' Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.05.2022

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Franco Rabbia

SOMMARIO		
1	Aldosterone e aneurismi aortici: quale responsabilità?	2
2	Sistema immunitario e rimodellamento microvascolare nell'uomo	5
3	Nell'insufficienza renale cronica avanzata con ipertensione scarsamente controllata, il clortalidone ha ridotto la pressione arteriosa a 12 settimane	11
4	TC o angiografia coronarica invasiva nel dolore toracico stabile	13
5	Influenza della pressione diastolica basale sugli effetti della riduzione intensiva della pressione sistolica riguardo al rischio di ictus	15
6	Trattamento dell'ipertensione cronica lieve in gravidanza	17
7	Due o tre misurazioni della pressione arteriosa?	19
8	Un sistema impiantabile contro l'ipotensione ortostatica nell'atrofia multisistemica	21
9	Anomalie retiniche e microvascolari e rischi di ictus e suoi sottotipi	24
10	Associazione tra pattern non dipping e ipertensione perioperatoria anche in pazienti con ipertensione controllata.	27

1. Aldosterone e aneurismi aortici: quale responsabilità?

24-hour UK 24-Hour
Urinary Potassium

24-hour UNa 24-
Hour Urinary Sodium

ACEAngiotensin-
Converting Enzyme

ACTH
Adrenocorticotrophic
Hormone

AIa angiotensin I

ALTAlanine
Aminotransferase

ASTAspartate
Aminotransferase

CADCoronary Artery
Disease

HDL-CHigh-Density
Lipoprotein
Cholesterol

LDL-CLow-Density
Lipoprotein
Cholesterol

MRMineralocorticoid
Receptor

OROdds Ratio

PAPrimary
Aldosteronism

PACPlasma
Aldosterone
Concentration

SBP Systolic Blood
Pressure

SIT Saline Infusion
Test

SMC Smooth Muscle
Cell

VIFVariance
Inflation Factor

Gli aneurismi dell'aorta addominale e toracica sono una causa significativa di morbilità e mortalità. Sebbene i meccanismi che portano allo sviluppo dell'aneurisma dell'aorta addominale e toracica differiscano, ci sono caratteristiche cardine condivise, tra cui la rottura della matrice extracellulare, la generazione di specie reattive dell'ossigeno e l'infiammazione. Gli aneurismi aortici sono tipicamente asintomatici fino alla dissezione o alla rottura, quest'ultima associata a un tasso di mortalità superiore all'80%. Secondo le attuali linee guida, il cardine del trattamento si basa sulla gestione dei fattori di rischio per prevenire la rottura, come la cessazione del fumo, il controllo della pressione arteriosa e, in ultima analisi, la riparazione chirurgica degli aneurismi dilatati. Che però non è priva di rischi, per cui una maggiore comprensione dei meccanismi coinvolti nella fisiopatologia degli aneurismi aortici avrebbe il potenziale per migliorare prevenzione e gestione. E questo studio offre informazioni su un'importante associazione tra aldosterone e aumento del rischio di malattia aneurismatica.

Il messaggio

Zhu et al hanno condotto uno studio su database elettronico ospedaliero in cui i pazienti ipertesi con aneurisma aortico o dissezione, in possesso di misurazioni della concentrazione plasmatica di aldosterone prima della diagnosi di aneurisma aortico, sono stati abbinati 1:4 per età e sesso a pazienti ipertesi, anche loro in possesso delle misurazioni della concentrazione plasmatica di aldosterone ma senza aneurismi aortici. Nello studio caso-controllo effettuato su adulti residenti in Cina, gli autori hanno dimostrato che una maggiore concentrazione plasmatica di aldosterone, misurata con una dieta sodica (almeno 6 g di NaCl al giorno), era associata a un aumento dell'odds ratio per la successiva diagnosi di dissezione aortica e di aneurismi.

Per approfondire

I modelli animali dimostrano che l'aldosterone circolante porta a dissezione aortica e aneurisma, mentre sono scarsi i dati sugli esseri umani. Pertanto si è mirato a esaminare le associazioni delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone (PAC) con dissezione aortica e aneurisma.

1. Da un database elettronico ospedaliero sono stati identificati i pazienti con dissezione aortica e aneurisma cui era stata dosata la PAC prima dell'insorgenza della malattia. È stato poi selezionato un gruppo di controllo in rapporto 1:4, cui era stata dosata la PAC ma che non avevano aneurisma o dissezione. I gruppi sono stati abbinati per età e sesso. È stata utilizzata l'analisi di regressione logistica multivariata per valutare la relazione tra PAC e dissezione aortica/aneurisma.

Risultati:

Tra il 2004 e il 2021 sono stati arruolati 133 casi e 531 controlli (tutti ipertesi), con il 77,9% di uomini, età media di 55,5 anni e una PAC di 13,9 ng/dL. *Il gruppo con aneurisma/dissezione ha mostrato una PAC significativamente più alta (14,51 contro 13,65 ng/dL, P = 0,012) rispetto al gruppo di controllo.*

Nell'analisi di regressione logistica, una PAC più elevata ha mostrato probabilità 1,68*volte più alte di dissezione aortica/aneurisma, significativa nel modello aggiustato.**

*95%CI da 1,14 a 2,48, P = 0,008

**odds ratio, 1,69
95%CI da 1,11 a 2,57 p=0,015

In analisi stratificata, l'associazione è stata osservata nelle donne di tutte le età e negli uomini con malattia coronarica. L'analisi di sensibilità che ha escluso i soggetti sotto agenti interferenti alla misurazione della PAC e quelli con aldosteronismo primario non ha cambiato la relazione tra i due bracci.

In conclusione, i dati di Zhu e coll. evidenziano che l'aldosterone, la cui azione è regolata dall'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi, può essere importante per la formazione e la progressione dell'aneurisma aortico.

Questi risultati preliminari dovrebbero indurre studi più meccanicistici per comprendere appieno il ruolo dell'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi nella patogenesi dell'aneurisma aortico e prendere in considerazione studi clinici randomizzati su larga scala progettati per testare l'efficacia del blocco del recettore dei mineralcorticoidi sulla progressione dell'aneurisma aortico

COMMENTI

Il danno provocato dall'aumentata concentrazione di aldosterone è indipendente dalle concentrazioni di renina?

Nel presente studio, l'analisi stratificata per attività reninica plasmatica soppressa ($\leq 0,5$ ng/mL/h) e attività renina plasmatica non soppressa ($> 0,5$ ng/mL/h) ha dimostrato una relazione significativa tra concentrazione plasmatica di aldosterone e aneurisma/dissezione aortica solo tra i soggetti con attività reninica plasmatica soppressa. Questo dato sottolinea ulteriormente la potenziale pericolosità di un aumento dell'aldosterone indipendente dalla renina.

Relazione significativa tra concentrazione PAC e aneurisma/dissezione aortica solo tra i soggetti con PRA soppressa.

I dati presentati da Zhu e coll. sono di natura associativa. Pertanto, sarebbe importante ottenere informazioni dai modelli animali esistenti per comprendere i potenziali meccanismi correlati al RAAS nella fisiopatologia degli aneurismi aortici. Tra questi meccanismi è emersa una notevole responsabilità del recettore per i mineralcorticoidi. Per esplorare il ruolo dell'aldosterone e del suo recettore nella formazione dell'aneurisma aortico, uno studio di Liu e coll ha studiato topi C57BL/6 con una dieta ricca di sale. L'infusione di agonisti del recettore dei mineralcorticoidi, deossicorticosterone acetato o aldosterone, ha stimolato la formazione e la rottura dell'aneurisma aortico sia addominale che toracico. Ma il blocco del recettore dei mineralcorticoidi ha prevenuto la formazione di aneurisma aortico indicando che il danno è stato mediato proprio dall'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi. È importante sottolineare che questa patologia richiedeva sia il deossicorticosterone acetato che una dieta ricca di sale, poiché nessuna delle due condizioni da sola induceva aneurismi aortici. Tra parentesi, la formazione e la rottura dell'aneurisma aortico si sono verificate in assenza di dislipidemia.

RECETTORE
Il danno è mediato dall'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi in presenza contemporanea di deossicorticosterone acetato e sale, mentre non è necessaria la dislipidemia

Un segno distintivo della formazione dell'aneurisma aortico umano è l'infiammazione cronica, la guarigione ridotta e l'avanzamento alla fibrosi. L'infiammazione aumenta

Infiammazione cronica

anche la densità di fibronectina e collagene nelle arterie, con conseguente rigidità arteriosa. L'aumento del rapporto fibronectina/elastina, che riflette le alterazioni nel contenuto della matrice extracellulare, porta ad un aumento dello spessore mediale e del rapporto media-lume, che viene rilevato nell'aorta di modelli animali

Nel loro insieme, le prove emergenti dagli studi sull'uomo e sugli animali portano al concetto che l'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi è parte integrante della malattia e della progressione dell'aneurisma aortico. L'attivazione da parte dell'aldosterone del recettore dei mineralcorticoidi nell'aorta potrebbe promuovere la malattia aneurismatica attraverso effetti diretti sul vaso, potenzialmente intaccando l'integrità strutturale e promuovendo l'infiammazione localizzata. Infine è noto che l'eccesso di aldosterone ha un impatto critico sulla pressione arteriosa, che potrebbe anche contribuire alla rottura dell'aneurisma aortico

*ATTIVAZIONE
RECETTORI
Effetti diretti sul vaso,
potenzialmente
intaccando l'integrità
strutturale e
promuovendo
l'infiammazione
localizzata.
Importanza
dell'ipertensione*

Ad oggi non esistono trattamenti medici specifici per prevenire la progressione dell'aneurisma aortico. I dati degli studi sull'uomo che hanno indagato sugli ACE-I e sugli ARB negli aneurismi aortici sono dubbi e non mostrano un chiaro beneficio. I risultati di Zhu e coll. identificano l'aldosterone come un nuovo bersaglio che giustifica ulteriori indagini sul blocco del recettore dei mineralcorticoidi e potenzialmente sull'inibizione dell'aldosterone sintasi.

TRATTAMENTI

Non disponiamo di strumenti clinici convalidati per identificare chi potrebbe essere a rischio di formazione o progressione dell'aneurisma aortico. Solo il D-dimero e la plasmina-antiplasmina sono stati costantemente associati alla crescita dell'aneurisma dell'aorta addominale.

*D-dimero e
plasmina-
antiplasmina*

Prospettive

PAC più elevati sono associati a un rischio elevato di dissezione aortica e aneurisma, anche tra individui senza iperaldosteronismo primario. Verranno condotti studi per osservare l'effetto protettivo degli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi sull'aorta. Nei pazienti con livelli elevati di aldosterone, in particolare quelli con danno endoteliale, deve essere preso in considerazione l'uso di antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi per proteggere i vasi sanguigni e prevenire la dissezione aortica e l'aneurisma.

Higher Plasma Aldosterone Concentrations Are Associated With Elevated Risk of Aortic Dissection and Aneurysm: a Case-Control Study

Zhu e coll.

Hypertension. 2022;79:736–746. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18342.

2. Sistema immunitario e rimodellamento microvascolare nell'uomo

Premessa

Nell'ipertensione, il rimodellamento delle piccole arterie gioca un ruolo importante aumentando la resistenza vascolare e anche come risposta adattativa a un carico emodinamico eccessivo, ma in ultima analisi portando a un incremento del rischio cardiovascolare. Tali cambiamenti includono l'aumento del rapporto media-lume così come i cambiamenti funzionali nella microvascolatura che possono essere associati a perfusione tissutale alterata e sviluppo di danno d'organo. Il rimodellamento delle piccole arterie sembra essere la forma più diffusa e probabilmente la prima forma di danno d'organo mediato dall'ipertensione nell'uomo. Diversi studi hanno anche suggerito che il danno ipertensivo delle piccole arterie può partecipare alla fisiopatologia delle complicanze dell'ipertensione e può predire eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. L'ipertensione non è la sola causa: anomalie funzionali e strutturali dei microvasi si osservano in altre condizioni cliniche caratterizzate da un aumentato rischio cardiovascolare, come diabete, obesità, invecchiamento o semplicemente il genere maschile. A parte quest'ultimo, tali condizioni possono essere gestibili con il trattamento.

Non solo, ma ormai è chiaro che la disfunzione microvascolare e il rimodellamento sono caratteristiche anche delle malattie autoimmuni o delle condizioni infiammatorie croniche associate all'ipertensione, come, per es. la parodontite. E anche queste anomalie possono essere corrette da terapie antinfiammatorie.

Nei piccoli vasi di diametro compreso tra 100 e 300 μm , l'aumento del rapporto media-lume può essere attribuito a un processo di rimodellamento, che può essere eutrofico o ipertrofico. I meccanismi precisi alla base dello sviluppo del rimodellamento microvascolare sono ancora poco conosciuti. Sono stati postulati ruoli chiave per l'infiammazione, lo stress ossidativo, la fibrosi, la migrazione/proliferazione e l'apoptosi. Pertanto, l'interazione tra infiammazione, immunità e cambiamenti microvascolari può essere essenziale nella prevenzione terapeutica delle conseguenze dell'ipertensione.

Questa revisione si è concentrata sulle potenziali implicazioni dei meccanismi immunitari che possono regolare più percorsi, portando allo sviluppo del rimodellamento e del danno microvascolare.

Il rimodellamento delle piccole arterie sembra essere la forma più diffusa e probabilmente la prima forma di danno d'organo mediato dall'ipertensione nell'uomo.

Il messaggio

I processi infiammatori di basso grado e il relativo stress ossidativo possono ricoprire un ruolo chiave nella patogenesi dell'ipertensione e del danno d'organo mediato dall'ipertensione. Le cellule immunitarie innate, come i neutrofili, le cellule dendritiche, i monociti/macrofagi, nonché i linfociti T non convenzionali come i linfociti T $\gamma\delta$ contribuiscono all'ipertensione e possono innescare un'infiammazione vascolare. È stato dimostrato che l'immunità adattativa partecipa all'aumento della BP e al danno vascolare e renale. In particolare, i linfociti T effettori (Th1, Th2 e Th17) possono svolgere un ruolo rilevante nel promuovere l'ipertensione e il rimodellamento microvascolare, mentre i linfociti T-regolatori possono avere un ruolo protettivo. Le citochine effettrici prodotte da queste cellule immunitarie portano ad un aumento dello stress ossidativo, disfunzione endoteliale e contribuiscono al danno d'organo bersaglio nell'ipertensione. Un possibile ruolo delle sottopopolazioni di cellule immunitarie nello sviluppo e nella regressione del rimodellamento microvascolare è stato proposto anche negli esseri umani con ipertensione.

Per approfondire

Infiemmazione, stress ossidativo e rimodellamento microvascolare

Lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica subclinica di basso grado sono processi interdipendenti che possono svolgere un ruolo importante nei meccanismi fisiopatologici alla base dell'ipertensione.

I biomarcatori dell'infiammazione, come la proteina C-reattiva e le citochine, come IL (interleuchina)-6, IL-17, IL-1 β , TNF (fattore di necrosi tumorale)- α , sono aumentati nella ipertensione.

I neutrofili circolanti, i monociti, i linfociti e gli eosinofili sono associati alla BP in modo causale negli esseri umani, come dimostrato dagli studi di randomizzazione mendeliana nella popolazione delle biobanche britanniche.

I prodotti del complemento e l'inflammasoma vengono attivati e le cellule mieloidi circolanti tendono a cambiare il loro fenotipo in proinfiammatorio attivato. L'infiammazione implica un'interazione coordinata tra la parete del vaso e le cellule immunitarie circolanti.

Stress ossidativo

Biomarcatori

Leucociti

Complemento e inflammasoma

Le chemochine e i loro recettori svolgono un ruolo importante nel traffico dei leucociti nell'infiammazione, portando allo sviluppo della disfunzione endoteliale, che, a sua volta, può essere implicata nel rimodellamento vascolare. Le cellule immunitarie reclutate alimentano ulteriormente lo sviluppo dell'infiammazione vascolare attraverso citochine effettrici, come IFN- γ , TNF- α e IL-17.

Le citochine e le chemochine stimolano anche lo stress ossidativo vascolare, che è uno dei segni distintivi meglio caratterizzati del danno d'organo associato all'ipertensione, in particolare del cuore, dei reni, del cervello, degli occhi e del sistema vascolare. La produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) può svolgere un ruolo fondamentale nel collegare il sistema immunitario, l'infiammazione e l'ipertensione. L'infiammazione di basso grado comporta la produzione dell'anione superossido e del perossido di idrogeno non solo dalle cellule vascolari ma anche dalle cellule immunitarie innate, che contribuiscono tutte allo stress ossidativo, causando disfunzione vascolare e renale nell'ipertensione.

Meccanicamente, lo stress ossidativo stimola la crescita delle cellule vascolari, la migrazione cellulare e la sovraregolazione delle molecole di adesione, nonché l'infiammazione e la disfunzione endoteliale, chiudendo il cerchio del danno vascolare

chemochine e i loro recettori

Stress ossidativo

Pertanto, l'attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS) e del sistema endoteliale, entrambi noti regolatori dello stress ossidativo, può essere determinante nella regolazione dei meccanismi infiammatori del danno vascolare nell'ipertensione e altre patologie vascolari. *Ad esempio, Ang II, endotelina I e aldosterone hanno dimostrato di indurre l'espressione di citochine chemochine nelle cellule muscolari lisce vascolari e nelle cellule endoteliali, promuovendo l'infiammazione e il rimodellamento vascolare e perivascolare.*

L'infiammazione gioca un ruolo critico nel danno vascolare promosso dall'aldosterone e aggrava le anomalie vascolari, tra cui disfunzione endoteliale, rimodellamento vascolare, fibrosi e stress ossidativo e altre manifestazioni di danno d'organo associato all'ipertensione, comprese altre forme di malattie cardiovascolari, diabete e sindrome metabolica. Allo stesso tempo, l'infiammazione vascolare può aumentare la sensibilità agli effetti dannosi del RAAS nel sistema vascolare.

Nelle cellule muscolari lisce vascolari, è stato riportato che la PRC aumenta l'espressione di AT1R (recettore dell'angiotensina di tipo 1) e la formazione di ROS mediata da AT1R.

RAAS ed endotelio possono essere determinante nella regolazione dei meccanismi infiammatori del danno vascolare nell'ipertensione e altre patologie vascolari.

Infine, il sequenziamento dell'RNA unicellulare fornisce un prezioso aiuto nella comprensione dell'immunopatologia delle arterie di resistenza e delle grandi arterie, mostrando non solo un'infiammazione vascolare significativa nell'ipertensione, ma

anche la presenza di cellule stromali mesenchimali.

In sintesi, l'infiammazione vascolare sembra avere un ruolo rilevante nella malattia vascolare nell'ipertensione, contribuendo allo sviluppo di alterazioni della struttura e della funzione vascolare.

Sistema immunitario innato e danno microvascolare ipertensivo

Il sistema immunitario comprende l'immunità innata e adattativa. L'immunità innata è una risposta immediata e non specifica a un'ampia gamma di stimoli. I principali effettori dell'immunità innata sono i fagociti professionali (macrofagi e neutrofili), le cellule presentanti l'antigene (p. es., cellule dendritiche) e le cellule natural killer (NK) (cellule linfoidi innate capaci di risposte rapide contro i patogeni). L'attivazione dei recettori di riconoscimento del pattern induce l'attivazione del sistema del complemento, il rilascio del mediatore infiammatorio e la produzione di reagenti di fase acuta, citochine e chemochine.

Nei modelli animali di ipertensione genetica, l'invecchiamento è associato ad un aumento del numero totale di leucociti, macrofagi e cellule NK che si infiltrano nel tessuto adiposo perivascolare, che reagisce con un aumento del rimodellamento, fibrosi ed è probabilmente Nox4-dipendente.

I neutrofili rappresentano una parte essenziale del sistema immunitario innato e un'elevata attività dei neutrofili nel sangue (generazione di anioni superossido e attività mieloperossidasi) è associata ad un aumento della BP nei ratti spontaneamente ipertesi.

Il sistema immunitario comprende l'immunità innata e adattativa

L'immunità innata può partecipare ai meccanismi che contribuiscono all'infiammazione nelle malattie cardiovascolari, comprese l'ipertensione e l'aterosclerosi, sebbene i dati sull'uomo siano relativamente scarsi. Neutrofili e Ang II

L' Ang II innesca il rilascio di trappole extracellulari di neutrofili che collegano la trombo- infiammazione con l'ipertensione essenziale. Altre cellule immunitarie chiave che possono regolare il rimodellamento vascolare includono cellule soppressorie di derivazione mieloide antinfiammatoria, che includono sottoinsiemi di cellule del lignaggio dei granulociti, in grado di sopprimere l'attivazione dei linfociti T producendo perossido di idrogeno e cellule NK.

Un possibile ruolo nell'ipertensione sperimentale è stato postulato per tutte queste cellule in modelli animali. Infatti, l'infiltrazione nel tessuto adiposo perivascolare e avventizia dei vasi sanguigni, nonché negli organi bersaglio (rene e cuore) di cellule infiammatorie appartenenti al sistema immunitario innato, come cellule dendritiche, cellule NK, e principalmente monociti/macrofagi, è stata ben documentata. L'afflusso di sodio nelle cellule dendritiche attraverso i canali sensibili all'amiloride potrebbe anche indurre infiammazione e ipertensione nei topi. Nei ratti spontaneamente ipertesi l'aumento delle cellule NK sembra precedere lo sviluppo di ipertensione e il rimodellamento fibrotico.

In sintesi, l'immunità innata può partecipare ai meccanismi che contribuiscono all'infiammazione nelle malattie cardiovascolari, comprese l'ipertensione e l'aterosclerosi, sebbene i dati sull'uomo siano relativamente scarsi.

Sistema immunitario adattativo e danno microvascolare ipertensivo

Il sistema immunitario adattativo svolge risposte altamente specifiche ed è mediato dall'attivazione di 2 tipi di linfociti specializzati: cellule T e cellule B.

I linfociti T possono essere suddivisi in cellule CD4⁺ e CD8⁺.

Nell'ipertensione sperimentale, i linfociti T CD4⁺ sembrano essere i principali fattori coinvolti nell'ipertensione, sebbene nell'uomo siano stati dimostrati entrambi i sottogruppi.

Dopo il riconoscimento dei ligandi derivati dal patogeno ed endogeni presentati dalle cellule presentanti l'antigene, i linfociti subiscono l'attivazione e la differenziazione in cellule T-effettore o T-regolatrici (T_{reg}) con successiva proliferazione. Le cellule T attivate lasciano gli organi linfoidi secondari e sono mirate ai siti di infiammazione. L'equilibrio tra questi sottoinsiemi di cellule T può influenzare la risposta infiammatoria.

LINFOCITI T

L'evidenza di un ruolo dei linfociti T nell'ipertensione è stata postulata molti anni fa ma solo negli ultimi 2 decenni gli studi hanno dimostrato la partecipazione specifica dei linfociti T nell'ipertensione e nel danno vascolare. Nel contesto dell'ipertensione, i linfociti T si infiltrano nel tessuto adiposo perivascolare dell'aorta e delle arterie mesenteriche e di altri vasi. La pressione arteriosa elevata può generare antigeni auto modificati o neoantigeni che portano all'immunità attivata. *Il termine neoantigene connota un particolare fenomeno in cui una molecola endogena viene modificata e, di conseguenza, non riconosciuta come sé, e quindi si comporta come un antigene.* Ciò potrebbe verificarsi in risposta al rilascio di molecole intracellulari, alla modifica ossidativa, alla scissione delle proteine e all'esposizione di siti intramolecolari, o dall'attaccamento xenobiotico a un'altra molecola. Questi neoantigeni vengono processati e presentati da cellule immunitarie innate presentanti l'antigene che portano all'attivazione dei linfociti T, alla sensibilizzazione a un antigene specifico e all'infiltrazione negli organi bersaglio, come il sistema vascolare e il cuore o il rene. Le cellule Th1 attivate possono contribuire all'aumento della BP a causa del danno renale e del rimodellamento vascolare causato dagli effetti delle citochine. Al contrario, le cellule T_{reg} potrebbero proteggere dall'aumento della BP agendo su obiettivi simili.

Note

- Negli ultimi anni sono stati pubblicati dati sperimentali e clinici che suggeriscono che alcune sottopopolazioni di linfociti T potrebbero essere implicate nello sviluppo della pressione alta e nel rimodellamento vascolare
- Le risposte infiammatorie che coinvolgono i linfociti T possono essere innescate da stress ossidativo e associate all'aumento della pressione sanguigna
- Una forte evidenza supporta il ruolo del sistema immunitario nel rimodellamento vascolare ipertensivo, anche in condizioni che non influenzano specificamente l'aumento della pressione sanguigna di per sé
- Tuttavia, va notato che quasi tutte le prove menzionate in precedenza, in particolare quelle a sostegno del coinvolgimento dei linfociti T nell'ipertensione e nel danno vascolare mediato dall'ipertensione e il rimodellamento sono state ottenute in modelli animali

Il microbioma intestinale, il sistema immunitario e la regolazione della pressione arteriosa

Wilck e coll. hanno dimostrato che l'ingestione di sale altera il microbioma intestinale dei topi e che ciò si traduce in uno spostamento proinfiammatorio nel microbioma, in particolare depletando il *Lactobacillus murinus*, che è stato associato a una maggiore attivazione dei linfociti Th17 nelle placche del Peyer nella parete dell'intestino. Questo è seguito da un aumento delle cellule Th17 circolanti e dall'aumento della BP. **Pertanto, il sistema immunitario adattativo sembra mediare alcuni degli effetti del sale e potrebbe di conseguenza essere il mediatore degli effetti del sale sui vasi sanguigni.** Gli autori hanno anche somministrato sale agli esseri umani e hanno notato che la sopravvivenza del *Lactobacillus* nell'intestino è stata ridotta, associato ad un aumento del Th17 circolante e all'aumento della BP. Nell'uomo e nei topi, un'elevata assunzione di sale è stata associata a cambiamenti nel microbioma intestinale **che riflettono un aumento di firmicutes, proteobatteri e batteri del genere prevotella.** Queste alterazioni erano associate a una BP più alta negli esseri umani e predisponavano i topi all'infiammazione vascolare e all'ipertensione in risposta a dosi subpressorie di Ang II. Tali cambiamenti possono essere particolarmente importanti nel contesto dell'attivazione delle cellule presentanti l'antigene tramite SGK (glucocorticoide chinasi sierica) 1 per promuovere l'infiammazione renale e l'ipertensione sensibile al sale. Questi e altri studi sugli effetti del microbioma sulla generazione di acidi grassi a catena corta e sui loro effetti emodinamici e immunitari, collegano il microbioma, l'immunità, la vascolarizzazione e la regolazione della pressione sanguigna negli animali da esperimento ma soprattutto nell'uomo.

il sistema immunitario adattativo sembra mediare alcuni degli effetti del sale e potrebbe di conseguenza essere il mediatore degli effetti del sale sui vasi sanguigni.

Importanza del Lactobacillus murinus e comunque del microbioma

Sistema immunitario e rimodellamento microvascolare ipertensivo nell'uomo

L'infiammazione vascolare in diverse condizioni cliniche, tra cui ipertensione, aterosclerosi e diabete, può essere considerata un obiettivo per interventi terapeutici. Approcci non farmacologici e farmacologici (statine, ACE inibitori, ARB attivatori PPAR (recettore attivato dal proliferatore del perossisoma)- α e PPAR- γ) riducono l'infiammazione vascolare, con conseguente riduzione degli eventi cardiovascolari in studi clinici randomizzati.

Giustificazione per l'uso della statina nella prevenzione: uno studio di intervento che valuta la rosuvastatina (JUPITER) ha dimostrato un legame tra la riduzione della PCR (un marker di infiammazione) e la protezione cardiovascolare con la rosuvastatina. Più recentemente, alcuni studi hanno dimostrato un effetto protettivo di farmaci antinfiammatori più specifici sull'ipertensione e sul rischio cardiovascolare. Ciò suggerisce che le strategie terapeutiche antinfiammatorie potrebbero essere benefiche in termini di riduzione degli end point cardiovascolari compositi, sebbene siano state sollevate alcune questioni relative alla sicurezza e ai costi nella prevenzione cardiovascolare secondaria.

le strategie terapeutiche antinfiammatorie potrebbero essere benefiche in termini di riduzione degli end point cardiovascolari compositi

Alcune prove sperimentali su animali precedentemente menzionati sul ruolo del sistema immunitario innato e adattativo nell'ipertensione sono state recentemente estese all'uomo. Gli eosinofili elevati possono rappresentare una caratteristica dell'infiammazione associata all'ipertensione nelle persone con soppressione virale che convivono con l'HIV; infatti anche dopo aggiustamento per età, sesso e indice di massa grassa, gli eosinofili circolanti sono rimasti significativamente associati all'ipertensione.

Altro
Eosinofili

Youn e coll. hanno dimostrato una partecipazione dei linfociti T-effettori nella fisiopatologia dell'ipertensione essenziale umana associata all'invecchiamento. Con l'invecchiamento, i linfociti effettori possono diventare senescenti e perdere l'espressione del CD28. Ciò porta all'attenuazione dell'asse di co-stimolazione CD28:CD80/86, con aumento delle molecole di adesione superficiale, espressione dell'enzima citolitico e maggiore citotossicità, suggerendo un ruolo cruciale delle cellule T nell'ipertensione umana.

Linfociti T e invecchiamento

Gli isoprostani plasmatici F2, che si formano insieme agli isochetali, sono risultati elevati nell'uomo con ipertensione trattata e marcatamente elevati nei pazienti con ipertensione resistente. Inoltre, le proteine modificate con isoketal erano anche notevolmente elevate nei monociti circolanti e nelle cellule dendritiche da esseri umani con ipertensione.

Isoprostani

Tre diversi sottoinsiemi di monociti: monociti classici, intermedi e non classici, hanno caratteristiche e ruoli infiammatori diversi negli stati patologici, inclusa l'ipertensione, perché probabilmente causano disfunzione endoteliale.

I monociti non classici sono associati a disfunzioni vascolari più avanzate misurate come biodisponibilità di ossido nitrico e produzione di ROS vascolari.

Sottoinsiemi

I risultati del trattamento dei pazienti con farmaci che modulano l'attività linfocitaria possono anche offrire alcune prospettive terapeutiche riguardo al ruolo del sistema immunitario nella regolazione della BP. Nei pazienti con **artrite reumatoide** trattati con abatacept, un bloccante della costimolazione CD28, si è visto che un trattamento di 6 mesi con abatacept è in grado di indurre una riduzione del rapporto parete/lume delle arteriole retiniche. *Tuttavia, sono disponibili pochissimi o nessun dato sugli effetti dei farmaci antinfiammatori sulla disfunzione vascolare, e questo suggerisce l'urgente necessità di ulteriori ricerche. Allo stesso modo, non abbiamo dati sul fatto che il rimodellamento vascolare mediato dall'attivazione delle cellule immunitarie porti a un processo prevalentemente ipertrofico o eutrofico di rimodellamento vascolare.*

Conclusioni

Un processo infiammatorio di basso grado e il relativo stress ossidativo possono avere un ruolo chiave nella patogenesi dell'ipertensione e del danno d'organo mediato dall'ipertensione. Le cellule immunitarie innate, come i neutrofili, le cellule dendritiche, i monociti/macrofagi, nonché i linfociti T non convenzionali, come i linfociti T $\gamma\delta$ possono contribuire all'ipertensione e possono innescare un'infiammazione vascolare. È stato dimostrato che l'immunità adattativa è coinvolta all'inizio dell'ipertensione e del danno vascolare e renale. In particolare, i linfociti T effettori (Th1, Th2 e Th17) possono svolgere un ruolo nella promozione dell'ipertensione e nel rimodellamento microvascolare, mentre i T_{reg} possono avere un ruolo protettivo in questo senso. Recentemente, i dati su un possibile ruolo delle sottopopolazioni di linfociti T nello sviluppo e nella regressione del rimodellamento microvascolare sono stati estesi all'uomo. Pertanto, sia il sistema immunitario innato che quello adattativo contribuiscono al danno degli organi terminali e alla disfunzione vascolare nell'ipertensione. Interventi terapeutici per ridurre l'attivazione di queste cellule possono rivelarsi utili nel prevenire le conseguenze dell'ipertensione, in particolare nel ridurre le alterazioni vascolari mediate dall'ipertensione e i conseguenti eventi cardiovascolari.

Immune System and Microvascular Remodeling in Humans

Rizzoni e coll.

Hypertension. 2022;79:691–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17955 April 2022 691

3. Nell'insufficienza renale cronica avanzata con ipertensione scarsamente controllata, il clortalidone ha ridotto la pressione arteriosa a 12 settimane

...ma attenzione!

Premessa

BP Blood Pressure	L'ipertensione spesso diventa più difficile da controllare negli stadi più avanzati dell'insufficienza renale cronica (CKD), ma pochi studi clinici sui farmaci antipertensivi hanno focalizzato o incluso un numero considerevole di pazienti in questo stato (ad es. eGFR <30 ml/min/1,73 m ²). I diuretici tiazidici, che pure sono una classe di farmaci molto utile ed utilizzata, vengono spesso evitati nei pazienti con CKD avanzata, per la comune convinzione, derivata da piccoli studi, che siano inefficaci in questa popolazione. Pertanto, le linee guida hanno raccomandato il passaggio dai tiazidici ai diuretici dell'ansa quando l'eGFR scende al di sotto di 30 ml/min/1,73 m ² .
CLICK Chlorthalidone inChronic Kidney disease	
CKD Chronic Kidney Disease	Il clortalidone è un farmaco similtiazidico relativamente di basso costo, il che lo rende un'opzione interessante per i pazienti economicamente svantaggiati e anche per quelli con CKD.

Il messaggio

Quali sono i benefici e i danni del clortalidone nei pazienti con CKD e ipertensione scarsamente controllata?

In uno studio controllato con placebo i numeri complessivi di eventi avversi erano simili per entrambi i gruppi di trattamento, ma il gruppo clortalidone ha avuto eventi avversi comuni a questo farmaco, come aumento della creatinina sierica, ipokaliemia, ipomagnesiemia, iponatriemia, iperglicemia, vertigini e iperuricemia. Uno stretto monitoraggio di test di laboratorio e sintomi è quindi indicato per i pazienti con avanzata CKD trattati con clortalidone

Per approfondire

Studio randomizzato controllato con placebo (CLICK [Clorthalidone in Malattia renale cronica]).

Lo studio era in cieco (pazienti, medici, dati raccoglitori, giudici dei risultati, analisti di dati e sicurezza e monitoraggio dei dati Comitato) su 3 sistemi ospedalieri in Indiana, USA.

Pazienti:

160 pazienti

- età media, 66 anni; 78% uomini;
- eGFR: 23,2 mL/min/1,73 m²
- Categoria G4 CKD e ipertensione non controllata da ACEI o ARB o b-bloccanti. Tutti i pazienti hanno dovuto completare un periodo di run-in di 2 settimane con placebo, durante il quale i regimi antipertensivi dei pazienti sono stati sostituiti con terapie standardizzate:
 - lisinopril (per ACE inibitori),
 - losartan (per ARB),
 - amlodipina (per i calcioantagonisti diidropiridinici),
 - atenololo (per i b-bloccanti) e
 - torasemide (per i diuretici dell'ansa).

Esclusioni:

- ABPM 24 h: SBP \geq 160 mmHg o DBP \geq 100 mmHg
- precedente ictus o infarto del miocardio
- insufficienza cardiaca
- ricovero in ospedale o assunzione di un tiazidico o di un diuretico simil-tiazidico nelle precedenti 12 settimane o uso corrente di diuretici dell'ansa ad alto dosaggio.

Interventi:

clortalidone, 12,5 mg/die (n = 81) o placebo (n = 79).

La dose poteva essere raddoppiata ogni 4 settimane fino a un massimo di 50 mg/die se la SBP domiciliare era \geq 135 mmHg o la DBP domiciliare era \geq 85 mmHg.

Clortalidone Placebo

4 pazienti nel gruppo clortalidone e 1 nel gruppo placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento in studio a causa di eventi avversi. I gruppi non differiscono per la proporzione di pazienti con eventi avversi.

Outcome	Cambiamento medio dal basale a 12 settimane		Differenza media tra i gruppi invariazione rispetto al basale (IC 95%)
	Clortalidone	Placebo	
SBP ambulatoria/24 ore, mm Hg	-11,0	-0,5	-10,5 (da -14,6 a -6,4)
DBP ambulatoria/ 24 ore, mmHg	-4,9	-1,0	-3,9 (da -6,3 a -1,5)
Rapporto albumina urinaria-creatinina, %	-52	-4	-50 (da -60 a -37)
Livello NT-proBNP %	-30	-11	-21 (da -35 a -4)
eGFR, ml/min/1,73 m ²	-2,7	-0,5	-2,2 (da -3,3 a -1,0)
4 pazienti nel gruppo clortalidone e 1 nel gruppo placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento in studio a causa di eventi avversi. I gruppi non differiscono per la proporzione di pazienti con eventi avversi			

Lo studio CLICK di Agarwal e colleghi ha dimostrato che un diuretico similtiazidico, il clortalidone, provoca un abbassamento della BP in pazienti con CKD di categoria G4 e ipertensione poco controllata. I pazienti hanno ricevuto clortalidone o placebo per 12 settimane. I gruppi non differivano 3 anni dopo per l'outcome composito di eGFR $<$ 10 ml/min/1,73 m², trapianto o morte*.

*HR: 0,63
95%CI da 0,36 a 1,12

Commento finale

I vantaggi per l'abbassamento della BP col clortalidone sembravano essere mediati dai suoi effetti sul volume del sangue, e questo era evidente a 4 settimane.

Anche se i numeri complessivi di eventi avversi erano simili per entrambi i gruppi di trattamento, il clortalidone ha avuto eventi avversi comuni a questo farmaco, incluso aumento della creatinina sierica, ipokaliemia, ipomagnesiemia, iponatriemia, iperglicemia, vertigini e iperuricemia. Uno stretto monitoraggio dei test di laboratorio e dei sintomi è quindi indicato per i pazienti con CKD avanzata trattati con clortalidone. Sono necessari studi di fase 3 a lungo termine per valutare gli effetti del clortalidone in combinazione con i farmaci che hanno dimostrato di ridurre il rischio di esiti avversi in questa popolazione (ad es. ACE inibitori).

Agarwal e coll.

Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease.

N Engl J Med. 2021;385:2507-19.

Da Deidra C. Crews, MD, ScM

Università John Hopkins

Baltimora, Maryland, Stati Uniti

4. TAC o angiografia coronarica invasiva nel dolore toracico stabile

CAD
Coronary Artery
Disease

Nella diagnosi di malattia coronarica ostruttiva (CAD), la tomografia computerizzata (CT) è un'alternativa accurata e non invasiva all'angiografia coronarica invasiva (ICA) in pazienti con dolore toracico stabile e intermedia probabilità pretest.

CT
Computed
Tomography

L'ICA è certamente lo standard di riferimento per la diagnosi di CAD ostruttiva e consente la rivascolarizzazione coronarica durante la stessa procedura, ma è gravata da complicanze maggiori, anche se rare, relative alla procedura; inoltre negli Stati Uniti e in Europa è stato segnalato che rileva la CAD ostruttiva solo dal 38 al 50% dei pazienti indirizzati per la procedura.

ICA
Invasive Coronary
Angiography

La TC ha generato interesse poiché potrebbe escludere la CAD ostruttiva con una procedura non invasiva e a basso rischio di eventi avversi e identifica i candidati appropriati per la rivascolarizzazione coronarica.

Nello studio PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*) che indicava l'equilibrio tra test funzionali (ECG da sforzo, test da stress nucleare o ecocardiografia da stress), e CT, rispetto ad una strategia iniziale dei test funzionali una prima strategia TC nei pazienti con sintomi stabili è stata associata ad esiti cardiovascolari simili a 25 mesi.

*PROMISE
Test funzionali e CT*

Nello SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the Heart*), la CT è stata aggiunta alla procedura standard con test funzionali ed è stata confrontata con la procedura standard da sola; ebbene, l'uso della TC è stato associato ad un'incidenza significativamente più bassa di eventi avversi cardiovascolari maggiori, definiti come morte per CAD o infarto miocardico non fatale a 4,8 anni (hazard ratio, 0,59).

*SCOT-HEART
CT aggiunta alle
procedure standard vs
procedure standard da
sole*

In due piccoli studi randomizzati di CT confrontata con ICA i risultati in sostanza concordavano.

Lo studio DISCHARGE (*Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease*) è stato programmato per confrontare CT con ICA come una strategia iniziale di imaging diagnostica per la guida al trattamento di pazienti con dolore toracico stabile clinicamente indirizzati all'ICA. Viene riportata l'efficacia comparativa tra CT e ICA nel prevenire l'esito primario di eventi avversi cardiovascolari maggiori, definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale.

*DISCHARGE
Eventi CV maggiori
tra CT e ICA*

Il messaggio

Nel complesso, è stato riscontrato che una strategia di CT iniziale non ha determinato differenze significative nell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori rispetto a ICA ma è stata associata a minor rischio di complicanze maggiori legate alla procedura e a procedure di rivascolarizzazione.

Per approfondire

È stato condotto uno studio prospettico e randomizzato confrontando CT con ICA come iniziale strategie di diagnostica per immagini per guidare il trattamento dei pazienti con dolore toracico stabile che aveva una probabilità pre-test intermedia di CAD ostruttiva e sono stati inviati per ICA in uno dei 26 centri europei. L'esito primario erano eventi avversi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale) in 3,5 anni. Gli esiti secondari chiave erano

correlati a complicazioni della procedura e angina pectoris.

RISULTATI

Su 3.561 pazienti (di cui il 56,2% erano donne), il follow-up era completo per 3.523 (98,9%). Eventi avversi cardiovascolari maggiori si sono verificati in

- 38 su 1808 pazienti (2,1%) nel gruppo CT
- 52 su 1753 (3,0%) nel gruppo ICA *

**HR 0,70;
95%CI da 0,46 a 1,07
P = 0,10*

Complicazioni relative alla procedura principale si sono verificate in

- 9 pazienti (0,5%) nel gruppo CT
- in 33 (1,9%) nel gruppo ICA *.

**HR 0,26;
95%CI da 0,13 a 0,55*

Episodi di angina durante le 4 settimane finali e di follow-up sono stati riportati in

- 8,8% dei pazienti nel gruppo TC
- 7,5% di quelli nel gruppo ICA *.

**Odds ratio, 1,17;
95%CI da 0,92 a 1,48*

Conclusioni

In questo studio multicentrico, prospettico e randomizzato tra CT e rispetto all'ICA per la guida del trattamento di pazienti con dolore toracico stabile, non sono state riscontrate differenze significative nell'esito primario di eventi avversi cardiovascolari maggiori.

L'incidenza annuale di eventi era inferiore al previsto nei due gruppi, probabilmente grazie al miglioramento dei metodi utilizzati per eseguire l'ICA e ai miglioramenti generali nella gestione delle malattie cardiovascolari negli ultimi anni. La strategia CT è stata associata a un minor numero di complicanze maggiori e procedure di rivascularizzazione, e non ci sono state differenze sostanziali nell'incidenza di angina nei due gruppi al follow-up.

CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain

The DISCHARGE Trial Group

March 4, 2022, at NEJM.org.DOI: 10.1056/NEJMoa2200963

5. Influenza della pressione diastolica basale sugli effetti della riduzione intensiva della pressione sistolica riguardo al rischio di ictus

ACCORD BP
Action to Control
Cardiovascular Risk
in Diabetes Blood
Pressure

DBP
Diastolic Blood
Pressure

MAP
Mean Arterial Pressure

SBP
Systolic Blood
Pressure

SPRINT
Systolic Blood
Pressure Intervention
Trial

SPS3
Secondary Prevention
of Small Subcortical
Strokes

STEP
Strategy of Blood
Pressure Intervention
in the Elderly
Hypertensive Patients

Con un'incidenza di quasi 800 000 casi per anno, l'ictus è la quarta causa di morte e la principale causa di disabilità negli Stati Uniti.

Si stima che negli USA l'impatto finanziario dell'ictus sia ≈\$ 34 miliardi/anno tra spese sanitarie, farmaci, e giorni di lavoro persi. E l'ipertensione è uno dei più importanti fattori di rischio per l'ictus.

Nell'SPS3 Trial, testato in pazienti con recente ictus lacunare, un target di SBP <130 mmHg vs 130-149 mmHg sull'incidenza di recidiva ha mostrato una riduzione non significativa dell'ictus; invece, il successivo, più ampio studio SPRINT che ha testato un obiettivo SBP <120 mmHg rispetto all'obiettivo SBP standard <140 mmHg ha dimostrato una riduzione del 25% di un composito cardiovascolare e una riduzione del 27% della mortalità per tutte le cause.

Di conseguenza l'attuale American College of Cardiology e le linee guida dell'American Heart Association raccomandano un target SBP <130 mm Hg nelle persone con ipertensione comprese quelle con pregresso ictus.

Ma sorge un problema: nei pazienti con una DBP già bassa, una riduzione aggressiva della SBP può determinare una diminuzione della MAP, col rischio di curva J per ischemia e ictus successivo.

Inoltre, negli studi osservazionali una DBP bassa è stata associata ad un aumento del rischio di eventi coronarici, di ictus, e di mortalità per tutte le cause.

La domanda fondamentale è se le associazioni della DBP basale bassa con aumento del rischio di ictus e altri esiti cardiovascolari siano causali o se rappresentino un epifenomeno causato magari da bias dalle condizioni sottostanti, come una maggiore rigidità arteriosa e aterosclerosi. Nello studio in corso è stata eseguita un'analisi secondaria dei dati SPS3 per esaminare l'ipotesi che l'abbassamento della SBP nei pazienti con DBP basale bassa e precedente ictus porti ad un aumento del rischio di ictus successivo e peggiori gli esiti cardiovascolari.

Nei pazienti con una DBP già bassa, una riduzione aggressiva della SBP può determinare una curva J per ischemia e ictus successivo?

Il messaggio

Mentre esiste un'associazione data da studi osservazionali tra DBP basale e rischio più elevato di ictus, un target di SBP <130 mmHg rispetto a <140 mm Hg non ha aumentato il rischio di ictus nelle persone con bassa DBP basale e storia di ictus lacunare.

Dallo studio risulta improbabile quindi che il fenomeno della "J-Curve" in presenza di una DBP basale bassa sia un fenomeno causale. Quindi, nei soggetti con precedente storia di ictus una bassa DBP non dovrebbe essere un impedimento ad abbassare la SBP all'obiettivo raccomandato dalle linee guida, cioè <130 mmHg,.

Per approfondire

È stata condotta un'analisi secondaria dello studio SPS3 che in modo casuale ha assegnato ai partecipanti con una storia di ictus sottocorticale target sistolici intensivi (<130 mmHg; N=1519) o standard (130–149 mmHg; N=1501).

Sono stati esaminati gli effetti della riduzione pressoria sull'ictus e sul sistema cardiovascolare in base alla DBP basale.

RISULTATI: La pressione arteriosa sistolica e diastolica media al basale era rispettivamente di 143 ± 19 e 78 ± 11 mm Hg.

All'interno di ciascun terzile della DBP basale, la DBP raggiunta era inferiore nel braccio intensivo rispetto a quello standard. Ci sono stati 275 eventi di ictus in 10.889 anni di follow-up. Una DBP bassa al basale era associata ad un aumentato rischio di ictus in un modello di regressione spline osservazionale.

Gli HR che mettono in relazione l'intervento pressorio con il rischio di ictus nel più basso* terzile diastolico al basale e il più alto§ erano simili ($P=0,95$). I risultati sono stati simili per il composito cardiovascolare.

*HR, 0,78

IC 95%, 0,52–1,16

§ HR 0,80

IC 95%, 0,53–1,21

CONCLUSIONI: Il controllo sistolico intensivo non sembra aumentare il rischio di ictus nei pazienti con bassa DBP e precedente ictus.

Dalla discussione

I risultati del presente studio indicano che in un'analisi osservazionale di regressione spline¹, una DBP di base <70 mmHg è stata associata ad un aumentato rischio di ictus ed eventi cardiovascolari in persone con documentato ictus lacunare. Nei pazienti nel terzile DBP basale più basso, l'abbassamento intensivo della SBP ha ulteriormente abbassato la DBP a una media 65 ± 7 mmHg. Tuttavia, non c'è alcuna prova che il controllo intensivo della BP abbia aumentato il rischio di recidiva di ictus o di un composito di malattia cardiovascolare e di malattia in quelli con un DBP basale basso.

Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on the Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on the Risk of Stroke

Shihab e coll.

Hypertension. 2022;79:785–793. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18172.)

¹In analisi matematica, una **spline** è una funzione, costituita da un insieme di polinomi raccordati tra loro, il cui scopo è interpolare in un intervallo un insieme di punti (detti *nodi* della spline), in modo tale che la funzione sia continua almeno fino ad un dato ordine di derivate in ogni punto dell'intervallo (Wikipedia)

6. Trattamento dell'ipertensione cronica lieve in gravidanza (studio CHAP)

CHAP
Chronic
Hypertension and
Pregnancy

SFGAW
Small-For-
Gestational-Age
Birth Weight

Negli Stati Uniti, un'ipertensione cronica è presente nel 2% o più delle gravidanze.

Questa condizione colpisce in modo sproporzionato le donne afro-americane ed è associata a 3-5 volte il rischio di preeclampsia, distacco di placenta, parto pretermine o basso peso alla nascita o morte perinatale.

La condizione è anche associata a 5 a 10 volte il rischio di morte materna, insufficienza cardiaca, ictus, edema polmonare o danno renale acuto. Il trattamento antipertensivo è quasi ovvio per le pazienti non gravide con una pressione arteriosa >140/90 mmHg, ma il trattamento durante la gravidanza è controverso. In effetti riduce la frequenza dell'ipertensione grave (pressione arteriosa $\geq 160/110$ mmHg) ma non ha dimostrato di migliorare l'outcome materno, fetale o neonatale ed è stato associato un aumento del rischio SFGAW

C'è consenso sul trattamento della gravidanza nelle donne con grave ipertensione, ma per le donne con ipertensione cronica lieve non è chiaro se sospendere gli antipertensivi fino a che la BP non aumenti in modo severo o se continuare la precedente terapia

Indubbiamente c'è consenso sul trattamento nelle donne gravide con ipertensione grave, ma nelle donne gravide con ipertensione cronica lieve, una condizione definita come <160/110mmHg che si stima presente nel 70-80% dei casi, non è chiaro se sia meglio sospendere gli antipertensivi (a meno che la condizione non diventi severa), o se sia meglio continuare la precedente terapia.

Del resto, dati preliminari hanno suggerito un peggioramento graduale degli esiti avversi della gravidanza con una BP superiore a >140/90 mmHg durante la prima metà di gestazione. Quindi, per chiarire sicurezza ed efficacia del trattamento Tita e coll. hanno progettato uno studio randomizzato (CHAP) che coinvolge proprio donne con ipertensione cronica di grado lieve. Gli AA hanno ipotizzato che una strategia di trattamento dell'ipertensione cronica lieve durante la gravidanza con un target <140/90 mm Hg possa determinare una minore incidenza di eventi avversi materni e perinatali rispetto a una strategia di non trattamento, almeno fino a quando la BP non raggiunga valori di $\geq 160/105$ mm Hg.

Il messaggio

In questo studio sull'ipertensione cronica lieve in gravidanza una strategia di trattamento ha comportato un minor rischio di outcome avversi rispetto alla strategia di trattare solo le ipertensioni severe ($\geq 160/110$ mmHg), senza aumentare il rischio di basso peso alla nascita per età gestazionale. Questi risultati supportano il trattamento delle donne in gravidanza con ipertensione cronica a un target di BP <140/90 mm Hg, quindi anche col proseguimento della terapia antipertensiva consolidata. Studi sull'effetto a lungo termine del trattamento antipertensivo sugli esiti cardiovascolari e di altro tipo in donne gravide con lieve ipertensione cronica e nella loro prole possono chiarire ulteriormente il ruolo della terapia antipertensiva.

Per approfondire

I benefici e la sicurezza del trattamento dell'ipertensione cronica lieve (BP<160/100 mmHg) durante la gravidanza sono incerti. È necessario sapere se la strategia di mirare a una BP <140/90 mm Hg riduca l'incidenza di esiti avversi della gravidanza senza compromettere la crescita fetale.

In questo studio randomizzato, multicentrico e in aperto, alle donne incinte (non gemellari) con ipertensione cronica lieve e un'età gestazionale inferiore a 23 settimane

- sono stati assegnati i farmaci antipertensivi raccomandati per l'uso in gravidanza (*gruppo di trattamento attivo*)
- non è stato assegnato alcun farmaco antipertensivo a meno che non si sia sviluppata un'ipertensione grave (SBP, ≥ 160 mm Hg; o DBP, ≥ 105 mm Hg) (*gruppo di controllo*).

L'outcome primario era un composito di preeclampsia con gravi caratteristiche, parto pretermine indicato dal punto di vista medico a meno di 35 settimane di gestazione, distacco placentare o morte fetale o neonatale.

L'esito di sicurezza è stato il peso per età gestazionale alla nascita inferiore al 10° percentile.

Gli esiti secondari includevano compositi di gravi complicanze neonatali o materne, preeclampsia e parto pretermine.

RISULTATI

2.408 donne sono state arruolate nello studio. L'incidenza di un evento di outcome primario è stato inferiore nel gruppo di trattamento attivo rispetto al gruppo di controllo (30,2% vs. 37,0%), per un rapporto di rischio rettificato di 0,82 *RR corretto 0,82; 95%CI da 0,74 a 0,92; P<0,001.*

La percentuale di peso alla nascita per l'età gestazionale inferiore al decimo percentile era

- 11,2% nel gruppo di trattamento attivo
- 10,4% nel gruppo di controllo

*RR corretto, 1,04;
95%CI da 0,82 a 1,31;
P = 0,76.*

L'incidenza di complicanze gravi della maternità erano rispettivamente del

- 2,1% nel gruppo di trattamento attivo
- 2,8% nel gruppo di controllo

RR, 0,75; 95%CI da 0,45 a 1,26

L'incidenza di gravi complicanze neonatali è stata del

- 2,0% nel gruppo di trattamento attivo
- 2,6% nel gruppo di controllo

RR 0,77; 95%CI da 0,45 a 1,30

L'incidenza di preeclampsia nei due gruppi è stata del

- 24,4% nel gruppo di trattamento attivo
- 31,1%, nel gruppo di controllo

RR, 0,79; 95%CI da 0,69 a 0,89

L'incidenza di nascita pretermine era del

- 27,5% nel gruppo di trattamento attivo
- 31,4% nel gruppo di controllo

RR, 0,87; 95%CI da 0,77 a 0,99

CONCLUSIONI

Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica lieve, una strategia con target pressorio

<140/90 mmHg era associata a migliori outcome rispetto alla strategia di riservare il trattamento solo per l'ipertensione grave, senza alcun aumento nel rischio di basso peso alla nascita per l'età gestazionale.

Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy

Tita e coll. for the Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium

This article was published on April 2, 2022, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295

7. Due o tre misurazioni della pressione arteriosa?

Non ci sono grandi differenze

Per una precisa valutazione della pressione arteriosa (BP) sono necessarie varie misurazioni in più occasioni e varie misurazioni nella stessa seduta, secondo le linee guida. Ma quante misurazioni per seduta?

La maggior parte delle linee guida raccomanda due misurazioni con una possibile terza misurazione condizionale. Le linee guida cinesi 2018 ne raccomandano due, con un'eventuale terza misurazione se le prime due letture differiscono di 5 mmHg o più. Le linee guida europee 2018 ESC/ESH non fanno grandi differenze tra due o tre misurazioni. Tuttavia, la condizione per la terza misurazione è una differenza di almeno 10 mmHg tra la prima e la seconda lettura, prendendo la media delle sole due o delle ultime due letture.

Le linee guida giapponesi sull'ipertensione raccomandano la media di due misurazioni che forniscono valori stabili.

In realtà però i diversi protocolli di misurazione si basano su poche evidenze.

Nella presente analisi, è stata confrontata la media delle prime due letture della BP con la media complessiva di tre letture su un importante numero di casi.

Il messaggio

Due letture della BP possono essere sufficienti, a meno che la differenza pressoria tra esse sia almeno 10 mmHg, sia per la sistolica che per la diastolica.

Per approfondire

Lo studio ha confrontato la media delle prime due letture della BP con la media complessiva di tre letture nella diagnosi di ipertensione.

La BP è stata misurata tre volte consecutive con un intervallo di 1 min utilizzando un monitoraggio elettronico automatizzato convalidato in volontari di almeno 18 anni di età. L'accordo tra la media complessiva e la media delle prime due letture della BP è stato valutato utilizzando la statistica k^* .

*(*Il **kappa di Cohen** è un coefficiente statistico che rappresenta il grado di accuratezza e affidabilità in una classificazione statistica; è un indice di concordanza che tiene conto della probabilità di concordanza casuale)*

Risultati:

Dei 77.520 partecipanti allo studio,

- 65,2 avevano una differenza di SBP o DBP di almeno 5 mmHg
- 25,2% avevano una differenza di SBP o DBP di almeno 10 mmHg tra la prima e la seconda lettura.

Indipendentemente dal fatto che la differenza di BP tra le prime due letture fosse almeno 5 mmHg o almeno 10 mmHg per la sistolica, per la diastolica o per entrambe, la differenza tra la media delle prime due letture della BP e la media complessiva di tre letture variava da (+ES- errore standard-)

- $-1,28 \pm 0,08$ a $-0,68 \pm 0,02$ mmHg per la sistolica

e da

- $-1,11 \pm 0,07$ a $-0,50 \pm 0,01$ mmHg per la diastolica ($P < 0,0001$)

Tuttavia, la media delle prime due letture della BP ha mostrato una buona affidabilità e sufficiente accordo nella diagnosi di ipertensione con statistica kappa almeno 0,88, a meno che la differenza tra la prima e la seconda lettura fosse di almeno 10 mmHg sia per la sistolica che per la diastolica ($k=0,79$). L'accuratezza diagnostica era simile per

quartile di età, sesso e pressione arteriosa.

In conclusione, due letture sono probabilmente sufficienti per stimare il livello di BP senza perdita significativa di informazioni nella categorizzazione dell'ipertensione. Se la differenza di pressione tra la prima e la seconda lettura deve essere considerata, 10 mmHg invece di 5 mmHg potrebbero essere preferibili in quanto un numero molto inferiore di persone richiederebbe una terza lettura con poca perdita di precisione

Due letture sono probabilmente sufficienti

Dalla discussione

Il presente studio ha mostrato che il 65,2 e il 25,2% dei partecipanti, rispettivamente, avevano una differenza di almeno 5 mmHg e almeno 10 mmHg in SBP e/o DBP tra le prime e le seconde letture. La media delle prime due letture della pressione concordava con la media di tre letture nella diagnosi di ipertensione, a meno che la differenza tra la prima e la seconda lettura fosse di almeno 10 mmHg sia per SBP che DBP.

Considerati i risultati di questo studio e di studi precedenti insieme, due letture della pressione sanguigna sono probabilmente appropriate.

In genere, maggiore è il numero di misurazioni, più rappresentative sono per un livello individuale di BP. Tuttavia, il gonfiaggio e lo sgonfiaggio del bracciale durante misurazioni consecutive della BP causano compressione muscolare, dolore o fastidio al braccio, influenzando, almeno potenzialmente, sull'accettabilità dei dati.

In questo studio, quasi il 65% dei partecipanti aveva una differenzapressoria di almeno 5 mmHg tra la prima e seconda lettura e le discrepanze nelle tre letture della pressione erano grandi. La grande discrepanza tra la prima e le successive letture potrebbe essere causata dall'effetto camice bianco.

Per ridurre il possibile effetto camice bianco, gli investigatori di studi precedenti spesso hanno proposto di scartare la prima delle tre misurazioni, ma studi recenti sono giunti a conclusioni opposte.

Effetto camice bianco

Considerando che il 65,2% delle prime due misurazioni della BP ha mostrato discrepanza di più di 5 mmHg, questo studio ha fornito ulteriori prove che probabilmente non è necessario scartare la prima lettura quando valutazione del livello di pressione arteriosa.

Non è necessario scartare la prima lettura

Limiti.

1. la BP è stata misurata principalmente in ospedali da infermieri qualificati e personale volontario che aderisce al protocollo di misura. Quindi, se questi risultati possono essere estesi alla misurazione della BP nella popolazione generale deve essere valutato.

2. I dispositivi non oscillometrici sono ancora ampiamente utilizzati nella pratica clinica, limitando così la capacità di generalizzare i risultati a tali metodi di misurazione.

Comparison of the mean of the first two blood pressure readings with the overall mean of three readings on a single occasion

Xu e coll. Journal of Hypertension 2022, 40:699–703

8. Un sistema impiantabile contro l'ipotensione ortostatica nell'atrofia multisistemica

Una metodica presa a prestito dalla terapia del dolore

L'atrofia multisistemica è una malattia neurodegenerativa, sporadica e ad esordio nell'età adulta, caratterizzata da segni parkinsoniani o cerebellari e insufficienza autonoma che si manifesta come ipotensione ortostatica o disregolazione urodinamica. L'ipotensione ortostatica aumenta il rischio di cadute, impedisce la posizione eretta e la deambulazione, ed è predittiva di una ridotta aspettativa di vita.



Questo aspetto dell'atrofia multisistemica è causato:

1. dalla degenerazione dei neuroni catecolaminergici nel midollo rostrale ventrolaterale
2. dalla parziale degenerazione dei neuroni pregangliari simpatici nel midollo spinale toracico, con conservazione dei neuroni nei gangli simpatici.

Questo modello di degenerazione neuronale interrompe la regolazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca in risposta a una postura eretta.

Il *Center for Neuroprosthetics and the Brain Mind Institute, School of Life Sciences, Swiss Federal Institute of Technology* ha recentemente sviluppato una neuroprotesi impiantabile che applica la stimolazione elettrica epidurale sul midollo spinale toracico per attivare i neuroni pregangliari simpatici in un paziente con ipotensione ortostatica dovuta a lesione del midollo spinale cervicale. Qui viene riportato l'uso di questo sistema per trattare l'ipotensione ortostatica stimolando le zone di ingresso della radice dorsale del midollo spinale toracico in una paziente con atrofia multisistemica.

Il messaggio

L'ipotensione ortostatica è una caratteristica fondamentale dell'atrofia multisistemica. La postura eretta provoca episodi sincopali che impediscono ai pazienti di stare in piedi e camminare per periodi più che brevi. È stato impiantato un sistema per ripristinare la regolazione della pressione arteriosa (BP) e consentire a un paziente con atrofia multisistemica di stare in piedi e camminare dopo aver perso queste capacità a causa dell'ipotensione ortostatica. Questo sistema prevede la stimolazione elettrica epidurale erogata sul midollo spinale toracico con accelerometri che rilevavano i cambiamenti nella posizione del corpo.

Per approfondire

Riferendosi ad un caso clinico, a causa del fallimento dei trattamenti farmacologici, è stato considerato l'impianto di un sistema per applicare la stimolazione elettrica sul midollo spinale toracico al fine di gestire l'ipotensione ortostatica. In precedenza era stato utilizzato lo stesso approccio per il trattamento di un paziente con ipotensione ortostatica dovuta a una lesione del midollo spinale.

Sistema Impiantabile

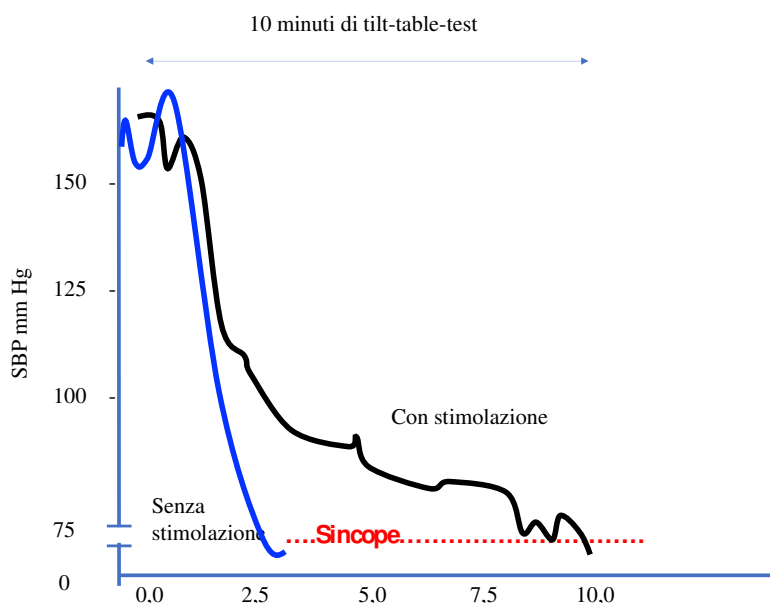
È stato utilizzato un generatore di impulsi impiantabile che include un accelerometro a tre assi incorporato (Intellis, Medtronic) per rilevare la posizione del corpo, nonché l'elettrocattetero chirurgico della piastra Specific 5-6-5 (Medtronic). Insieme, il generatore e l'elettrocattetero vengono generalmente utilizzati come sistema di stimolazione del midollo spinale per il trattamento del dolore cronico. Il sistema richiede una ricarica wireless esterna

Dalla discussione

Il lavoro trae lo spunto da una paziente che presentava ipotensione ortostatica debilitante dovuta a atrofia multisistemica di tipo parkinsoniano. Per un periodo di 18 mesi era stata in grado di camminare solo 5 metri o meno senza sintomi sincopali o presincopali. È stato impiantato un sistema di stimolazione del midollo spinale che ha migliorato il calo della BP quando la paziente assumeva una postura eretta e si è visto che a 3 mesi è stata in grado di camminare per più di 250 m. Il sistema ha rallentato e ritardato lo sviluppo dell'ipotensione dopo che la paziente si era alzata, consentendo forse all'autoregolazione cerebrale di regolare la pressione arteriosa ridotta.

Poiché la paziente era stata sottoposta a un'ampia riabilitazione prima dell'intervento chirurgico, è possibile che la combinazione di ripetuti test del tavolo inclinato e tentativi di deambulazione fosse parzialmente responsabile dei miglioramenti osservati. Tuttavia, la stimolazione doveva essere attivata per consentirle di percorrere lunghe distanze, il che suggerisce un ruolo essenziale per il sistema nella mediazione del miglioramento clinico.

La figura è tratta liberamente dall'originale ed è puramente indicativa, senza valore scientifico



Poiché i rischi associati a questo intervento neurochirurgico sembrano essere limitati e simili a quelli associati all'uso del sistema per la gestione del dolore, questo approccio può essere preso in considerazione per il supporto della stabilità emodinamica nelle persone con atrofia multisistemica. Nella paziente cui ci si riferisce, il sistema ha rallentato principalmente il calo della BP durante l'ortostatismo e i risultati sono stati limitati a 8 mesi di follow-up. Al momento della stesura di questo documento, la paziente ha subito 10 mesi di follow-up. Nonostante i miglioramenti nella qualità della vita segnalati da questa paziente, i rischi di impianto del sistema dovrebbero essere bilanciati con l'efficacia a lungo termine del trattamento nei pazienti con una malattia neurodegenerativa progressiva.

Implanted System for Orthostatic Hypotension in Multiple-System Atrophy
Squair e coll. N Engl J Med 2022;386:1339-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2112809

ARGOMENTI CORRELATI	data NL
Disfunzione autonoma primaria e rischio cardiovascolare	15.12.2015
OHbasta 1 minuto	15.10.2017
OHe TEV	15.05.2016
OHe picco mattutino	15.10.2018
OHe Parkinson	15.01.2021
OH iniziale. Se non controllarla, almeno diminuirne gli effetti	15.04.2022
Lo screening per OH: è più affidabile se eseguito nelle rilevazioni domiciliari?	15.05.2019
OH: l'abbassamento intensivo della pressione riduce il rischio di OH	15.11.2020
OH non si accompagna a peggioramento dello stato cognitivo	15.05.2018
OH a 30 sec futura depressione	15.05.2018
OH negli ipertesi	15.11.2018
IPERTensione ortostatica	15.05.2020
IPER tensione ortostatica. Analisi post hoc studio SPRINT	15.10.2021
Midodrina nella prevenzione della sincope vasovagale	15.11.2021
Tilt test da abolire?	15.05.2020
Test autonomici standardizzati in pazienti con probabile insufficienza baroriflessa afferente indotta da radiazioni	15.02.2022

9. Anomalie retiniche e microvascolari e rischi di ictus e suoi sottotipi

Diversi studi hanno riportato l'associazione tra anomalie microvascolari retiniche e rischio di ictus.

Premessa

la fotografia retinica è un metodo non invasivo per la visualizzazione e valutazione di sottili anomalie o danni della microvascolatura retinica.

Le anomalie microvascolari retiniche riflettono i danni causati da invecchiamento, ipertensione e altri fattori di rischio cardiovascolare, come il fumo di sigaretta, l'obesità, la dislipidemia e marker sistemici di infiammazione.

È stato riportato che anomalie microvascolari retiniche, come il restringimento arteriolare generalizzato, il restringimento focale arteriolare, il *nicking** arterovenoso, il riflesso arteriolare retinico alla luce e le emorragie retiniche sono positivamente associati a un'ipertensione di vecchia data o recente e che un restringimento arteriolare generalizzato potrebbe predire il rischio di ipertensione in soggetti normotesi. Diversi studi basati sulla popolazione hanno riportato l'associazione tra anomalie microvascolari retiniche e rischio di ictus. Tuttavia, sono disponibili dati limitati sull'associazione tra anomalie microvascolari retiniche e rischio di ictus nel complesso e dei sottotipi di ictus emorragico e ischemico.

La maggior parte dei dati precedenti erano basati su follow-up inferiori a 10 anni, e non è noto se la valutazione retinica di routine abbia un valore prognostico per il rischio di ictus a lungo termine. Inoltre, la fotografia della retina è ampiamente considerata uno strumento di valutazione del rischio nei pazienti ipertesi ma poche indagini sono state eseguite in soggetti senza preesistente ipertensione. Tuttavia, alcuni studi hanno sollevato la plausibilità di associare la valutazione retinica di routine con il rischio di ictus nei soggetti normotesi. In uno studio precedente degli stessi AA è stata riportata l'associazione di segni retinici aggregati basati sulla classificazione Scheie modificata con il rischio di stroke incidente. In quello studio, agli AA hanno esaminato le associazioni di specifiche anomalie microvascolari retiniche con rischio di ictus nel complesso e dei suoi sottotipi. Essi hanno ipotizzato che specifiche anomalie microvascolari retiniche siano positivamente associate ai rischi di ictus e dei suoi sottotipi ma non con emorragia subaracnoidea, a causa della speciale fisiopatologia della rottura di aneurismi, malformazione arterovenosa, e altri potenziali disturbi strutturali, che si possono osservare indipendentemente dalla pressione

**Nicking: nel punto in cui una delle venule dell'occhio attraversa un'arteriola, la venula ha un aspetto rigonfio a clessidra*

Alcuni studi hanno sollevato la plausibilità di associare la valutazione retinica di routine con il rischio di ictus anche nei soggetti normotesi

Il messaggio

Le anomalie microvascolari retiniche erano positivamente associate ai rischi a lungo termine di incidenza di ictus e suoi sottotipi ma non con emorragia subaracnoidea, nella popolazione giapponese generale. Simili positive associazioni sono state osservate sia nei partecipanti ipertesi che normotesi. La fotografia retinica di routine potrebbe

fornire approfondimenti clinici positivi sulla classificazione del rischio di ictus, indipendente dalla BP, dall'uso di farmaci antipertensivi e di altri tradizionali fattori di rischio di ictus.

Per approfondire

Questo studio ha avuto lo scopo di indagare l'associazione tra anomalie microvascolari retiniche e il rischio di incidenza di ictus e dei suoi sottotipi nella popolazione giapponese generale.

Un totale di 12 965 residenti di quattro comunità giapponesi di età compresa tra 40 e 74 anni senza una storia di ictus e/o malattia coronarica è stato sottoposto a fotografia della retina durante i controlli annuali tra il 1990 e il 1999. Anomalie microvascolari retiniche, come la presenza o assenza di restringimento arteriolare generalizzato, restringimento arteriolare focale, *nicking* arterovenoso, potenziato riflesso arteriolare alla luce ed emorragie retiniche sono state classificate utilizzando protocolli standard.

Risultati:

durante un follow-up mediano di 20 anni, a 817 pazienti è stato diagnosticato un ictus.

Anomalie microvascolari retiniche erano associate positivamente con il rischio di ictus.

Dopo l'adeguamento per età, sesso, comunità, pressione sistolica, uso di farmaci antipertensivi, e altri fattori di rischio cardiovascolare, l'HR multivariabile era per

restringimento arteriolare generalizzato	1,68	95%CI da 1.42 a 1.98
restringimento arteriolare focale	1.67	95%CI da 1.34 a 2.07
nicking arterovenoso	1.41	95%CI da 1.17 a 1.72
riflesso arteriolare potenziato alla luce	1.54	95%CI da 1.26 a 1.87
emorragie retiniche	1.57	95%CI da 1.19–2.07

Simili associazioni positive sono state osservate per il rischio di sottotipi di ictus, ad eccezione dell'emorragia subaracnoidea, nella quale non è stata osservata alcuna associazione. Inoltre, le associazioni positive erano simili nei partecipanti con e senza ipertensione.

In conclusione, le anomalie microvascolari retiniche sono state positivamente associate al rischio di incidenza di ictus nella popolazione generale giapponese. La fotografia retinica potrebbe fornire risultati clinici positivi dagli approfondimenti sulla stratificazione del rischio di ictus indipendentemente dalla pressione arteriosa, dall'uso di farmaci antipertensivi e da altri fattori di rischio.

DALLA DISCUSSIONE

Il precedente rapporto del CIRCS ha mostrato che la retinopatia ipertensiva o arteriosclerotica di grado almeno 1 secondo la classificazione Scheie modificata era associata ad un aumento del rischio di ictus totale incidente.

La classificazione Scheie modificata consiste in una combinazione di livelli di ogni componente di retinopatia ipertensiva e arteriosclerotica.

I parametri della retinopatia ipertensiva sono

- restringimenti arteriosi
- emorragia retinica ed essudato,

I parametri della retinopatia arteriosclerotica sono

- *nicking* artero-venosi
- riflesso arteriolare potenziato alla luce

Lo studio attuale ha ampliato le evidenze delle associazioni tra specifiche anomalie microvascolari retiniche e i rischi di ictus nel complesso e dei suoi sottotipi e ha evidenziato che le anomalie microvascolari retiniche erano positivamente associate ai rischi a 20 anni di incidenza di ictus nel complesso e dei suoi sottotipi, ad eccezione dell'emorragia subaracnoidea. Le associazioni sono state attenuate ma sono rimaste statisticamente significative dopo aggiustamenti per pressione sistolica, farmaci antipertensivi e altri fattori di rischio di ictus.....

....L'ipertensione è una causa comune di anomalie microvascolari retiniche e cerebrali. Con l'elevata pressione luminale, il restringimento generalizzato delle arteriole

retiniche e il vasospasmo insorgono a causa di meccanismi di autoregolazione e riducono il flusso sanguigno. Quando la pressione è persistentemente elevata, vi è iperplasia della parete endoteliale, ispessimento intimale e degenerazione ialina, che si presentano clinicamente come *nicking* arterovenoso e potenziato riflesso arteriolare alla luce, cosa che ulteriormente porta a grave restringimento arteriolare generalizzato e focale. Le emorragie retiniche implicano un'interruzione della barriera ematoencefalica e perdite di sangue .

Il rapporto ipertensione ictus è noto da tempo: studi prospettici basati sulla popolazione hanno trovato che un restringimento arteriolare generalizzato e *nicking* artero-venoso sono positivamente associati non solo ai livelli di pressione misurati 6-8 anni prima, ma anche con gli attuali livelli di pressione arteriosa e altre anomalie microvascolari retiniche, come restringimento arteriolare focale, aumentato riflesso arteriolare della luce ed emorragie retiniche. Inoltre, un restringimento arteriolare generalizzato potrebbe predire il rischio futuro di ipertensione nei partecipanti ancora normotesi. Ma su questo c'è da discutere: il dato dei vecchi studi che le anomalie microvascolari retiniche hanno preceduto l'ipertensione potrebbe essere dovuto ai limiti della misurazione convenzionale della pressione, che non poteva eliminare la possibilità di ipertensione mascherata o altre condizioni. E l'ipertensione mascherata rimane una spiegazione alternativa per i risultati nei partecipanti senza ipertensione.

Le correlazioni tra anomalie microvascolari retiniche e marcatori di infiammazione e disfunzione endoteliale forniscono ulteriori approfondimenti sulla sottostante fisiopatologia. L'associazione di specifiche anomalie microvascolari retiniche con il rischio di ictus lacunare è stata segnalata per la prima volta dallo studio ARIC: il decremento di 1 SD del diametro arteriolare centrale della retina era associato a un rischio superiore (HR: 1,67) di ictus lacunare e il diametro venulare retinico centrale era associato a un rischio più elevato di ictus lacunare (HR: 1,44).

Retinal microvascular abnormalities and risks of incident stroke and its subtypes: The Circulatory Risk in Communities Study

Li e coll.

J Hypertens 40:732–740

10. Associazione tra pattern non dipping e ipertensione perioperatoria anche in pazienti con ipertensione controllata

Conviene eseguire un'ABPM a tutti i pazienti ipertesi (o addirittura normotesi) che si devono operare?

Premessa

L'ipertensione non dipper (NDHT) è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause. La mancanza di un adeguato controllo pressorio notturno è probabilmente correlata all'attivazione del sistema nervoso simpatico durante la notte. Oltre alle misurazioni convenzionali della pressione arteriosa, l'ABPM è fondamentale per discriminare l'ipertensione arteriosa dipper (DHT) dall'NDHT. L'ABPM può prevedere meglio il danno d'organo e gli eventi cardiovascolari. Inoltre, è stato precedentemente dimostrato che il valore prognostico della misurazione della BP notturna è migliore di quello della misurazione diurna. E i pazienti con HT resistente, diabete o malattia renale cronica sono più inclini a essere non dipper rispetto ai pazienti senza queste condizioni.

Oscillazioni gravi e incontrollate della pressione arteriosa perioperatoria rappresentano una grande minaccia e possono peggiorare gli esiti chirurgici, in particolare nei pazienti con malattie cardiovascolari, patologia cerebrovascolare e funzionalità renale compromessa.

I principali rischi associati ai picchi pressori intraoperatori comprendono l'emorragia intracranica e l'infarto del miocardio, con un tasso di mortalità che raggiunge il 50%.

Naturalmente i rischi sono legati al tipo di intervento, ma molto dipendono dalla presenza di un danno d'organo, anche se la letteratura al riguardo è scarsa, come, del resto, non risultano studi specifici sul rapporto tra pattern non dipper e HT perioperatoria. Ed è su questo ultimo problema che si incentra lo studio che vi proponiamo.

Il messaggio

In questo studio, gli AA hanno mirato a indagare il possibile effetto di un pattern BP non-dipping sul rischio di ipertensione perioperatoria, ed è risultata un'associazione tra stato non dipping dei pazienti con ipertensione controllata ma anche conosciuti come normotesi. Allo stato non dipping si aggiungono, come fattori predittivi di ipertensione perioperatoria, il diabete mellito e il numero di farmaci.

Per approfondire

234 pazienti ipertesi sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale sono stati valutati prospetticamente. Lo studio ha arruolato pazienti con BP preoperatoria ben controllata. I risultati del monitoraggio dell'ABPM/24 ore sono stati utilizzati per classificare i pazienti come dipper e non dipper. Per ipertensione perioperatoria si intende una pressione arteriosa sistolica/diastolica maggiore o uguale a 160/90 mmHg o una pressione arteriosa sistolica elevata di oltre il 20% rispetto al livello basale del paziente per più di 15 minuti nel periodo perioperatorio.

RISULTATI :

Sono stati documentati

- 61 (26%) pazienti **non dipper** di età media di $62,1 \pm 7,1$ anni, di cui 40,9% uomini
- 173 (74%) pazienti **dipper** di età media di $61,4 \pm 8,1$ anni, di cui 47,9% uomini.

Nel gruppo **non dipper**, l'ipertensione perioperatoria è stata osservata nel 51,3% dei pazienti.

Nel gruppo **dipper**, l'ipertensione perioperatoria è stata osservata nel 19,3% dei pazienti. $P < 0,001$.

I predittori indipendenti di ipertensione perioperatoria sono risultati essere:

- la presenza del pattern non dipping* *OR 3,084; 95%CI da 1,831 a 5,195; $P < 0,001$
- la presenza di diabete mellito** **OR 2,059; 95%CI da ; $P = 0,007$
- il numero di farmaci*** ***OR 2,317; 95%CI da 1,102 a 5,097; $P = 0,027$

Come si vede, l'associazione più significativa era proprio con lo stato non dipping.

Dalla discussione

La HT perioperatoria è una condizione clinica frequente. Quando viene utilizzata una pressione arteriosa superiore a 160/90 mmHg per definire la HT perioperatoria, questa condizione si verifica in circa il 25% dei pazienti con HT cronica sottoposti a intervento chirurgico. Ciò può portare all'annullamento dell'intervento e può potenzialmente influenzare sugli esiti postoperatori. Non si sa quanto a ragione, ma comunque nei pazienti con NDHT, la probabilità di HT perioperatoria era significativamente più alta. La disfunzione autonoma è probabilmente il meccanismo principale per l'insorgenza di NDHT e HT perioperatoria. Il tono simpatico potenziato e l'aumento dei livelli plasmatici di noradrenalina nei pazienti con NDHT porterebbero a un aumento delle resistenze vascolari periferiche e a un'eccessiva raccolta di liquidi nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico. In pratica, i pazienti non dipper sono più suscettibili alla HT perioperatoria, probabilmente perché condividono meccanismi fisiopatologici comuni per la loro insorgenza.

*Disfunzione autonoma
meccanismo condiviso*

Inoltre, la prevalenza del DM è risultata maggiore nel gruppo non dipper andato incontro ad HT perioperatoria; d'altra parte. È noto che il DM può provocare o aumentare la disfunzione autonoma.

Diabete

L'ipertensione con danno d'organo è un altro elemento aggravante il rischio di complicanze perioperatorie e la maggior parte di questi pazienti mostra un pattern non dipping.

Danno d'organo

Nonostante la pressione diastolica sia un miglior predittore di complicanze cardiovascolari rispetto alla pressione sistolica fino all'età di 50 anni, la pressione sistolica è un determinante maggiore nel predire gli esiti. Alcuni studi suggeriscono che solo quei pazienti con DBP maggiore o uguale a 110 mmHg sono ad aumentato rischio di complicanze perioperatorie, in particolare ischemia miocardica. Questo approccio è supportato dai risultati di studi recenti che non sono riusciti a stabilire un legame tra complicanze perioperatorie e HT preesistente o una BP $\leq 180/110$ mmHg al momento del ricovero per l'intervento chirurgico. Come si vede, la discussione è ancora aperta.

...ma le posizioni non sono così univoche

Limiti riconosciuti dagli AA

- Popolazione di studio relativamente piccola basata su un unico centro.
- Non sono state valutate in dettaglio la disfunzione autonoma, le abitudini alimentari (soprattutto sale) e l'attività fisica di ciascun paziente.
- Non è stata misurata la scala del dolore postoperatorio.

The association between nondipper pattern and perioperative hypertension in patients with controlled hypertension

Erdoğan e coll.

Blood Pressure Monitoring 2022, 27:105–112