

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

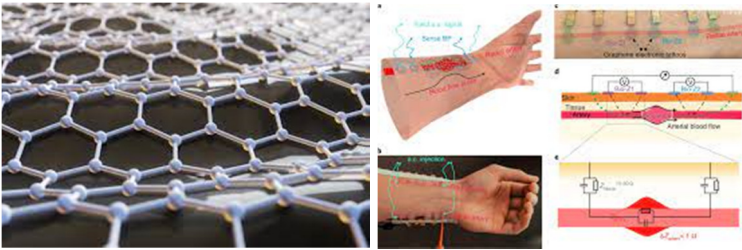
Newsletter 15.10.2022

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Franco Rabbia

SOMMARIO		
1	Monitoraggio continuo della pressione senza bracciali con la bioimpedenza di tatuaggi al grafene	2
2	L'aldosterone come mediatore di danno cardiovascolare	5
3	Differenze di sesso nella calcificazione valvolare aortica indotta dal legame aldosterone/recettori mineralcorticoidi	8
4	Efficacia dell'automisurazione della pressione arteriosa standard o accoppiata con un'applicazione per smartphone	11
5	Siamo sicuri che il paracetamolo non influenzi la pressione arteriosa?	15
6	Continuare o interrompere gli ACEI o gli ARB nei pazienti ipertesi sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca?	19
7	ARB e betabloccanti nella sindrome di Marfan	22
8	Saltare la colazione è un fattore di rischio per ipertensione?	25
9	Test genetici per prevedere uno scarso controllo dell'ipertensione?	27
10	Rischio di incidenti automobilistici dopo una prima sincope. Che fare?	29

❖ **1. Monitoraggio continuo della pressione senza bracciali con la bioimpedenza di tatuaggi al grafene**



L'immagine è presa dalla rete

Grafene: membrana di grafite, con spessore comparabile a quello atomico, ossia costituita da una estensione bidimensionale stabile di atomi di carbonio legati tra loro, le cui peculiari proprietà termiche ed elettriche sono tali da permetterne l'uso in materiali compositi e nel campo dei transistor.

(Bio-Z) Bioimpedance measurements	<p><b>Premessa</b></p> <p>È noto che il monitoraggio attivo e continuo della pressione arteriosa (BP) può prevenire i decessi associati a malattie cardiovascolari. Nei casi di apnea notturna, ictus o ipertensione, è essenziale monitorare la BP del paziente regolarmente e continuamente per seguire il decorso della malattia e la risposta al trattamento. Ci si affida da più di un secolo ai tradizionali sfigmomanometri a bracciale, per la misurazione dei valori statici di pressione sistolica (SBP), diastolica (DBP) e arteriosa media (MAP), e sono stati fatti molti progressi nei device, ma gli sfigmomanometri a bracciale, anche i più moderni, non possono darci un monitoraggio continuo, ininterrotto, della pressione, per il loro ingombro e per il disagio causato dall'insufflazione del bracciale.</p>
GET Graphene Electronic Tattoos	<p>Acquisire direttamente la BP di un individuo in modo continuo è una sfida tecnologica non banale. Alcuni monitoraggi pressori senza bracciale esistono, basati sul metodo acustico, pressorio o ottico. Gli svantaggi comuni dei primi due sistemi sono il loro ingombro e l'incompatibilità con le proprietà elastiche della pelle. I metodi acustici, che utilizzano trasduttori ultrasonici possono essere miniaturizzati e confezionati in patch applicabili delle dimensioni più piccole, che però sono circa 1.000 volte più spessi dei tatuaggi al grafene e possono scivolare durante i movimenti, provocando spostamento del sensore e quindi richiedendo frequenti riposizionamenti. Sebbene i trasduttori a ultrasuoni possano essere resi applicabili, i generatori di ultrasuoni sono ingombranti e quindi non possono essere facilmente incorporati in sensori che permettano la totale libertà di movimento. Per le metodologie ottiche, lo svantaggio principale è la limitata penetrazione della luce all'interno del tessuto e la loro incapacità di catturare i parametri emodinamici da sedi arteriose. È stato dimostrato che i sensori ottici possono stimare la frequenza cardiaca dalla superficie della pelle e dai capillari; però, l'onda del polso non raggiunge efficacemente i capillari, per cui la pressione arteriosa non può essere rilevata dai capillari.</p>

Le misurazioni della bioimpedenza (Bio-Z), invece, hanno la capacità di rilevamento dei tessuti profondi attraverso la penetrazione profonda di correnti elettriche, facilitando il rilevamento robusto dei parametri emodinamici direttamente dalle arterie. Autoadesivi, a bassa impedenza, i tatuaggi elettronici al grafene (GET), si applicano sulla pelle e rimangono nella stessa

BIO-Z

posizione nel tempo; il modello di stima BP per il posizionamento del tatuaggio è quindi determinato in partenza, senza la necessaria ricalibrazione del modello per ogni posizionamento degli elettrodi, in contrasto ad altri tipi di elettrodi indossabili. Quindi la tecnologia BP abilitata al grafene (Z-BP) presentata in questo lavoro non soffre di un errato posizionamento degli elettrodi o del movimento del sensore. L'autoadesivo, a bassa impedenza GET consente la misurazione continua della BP (>5 h, significativamente più a lungo rispetto alle precedenti soluzioni; raggiungendo precisioni di  $0,2 \pm 4,5$  mm Hg (DBP),  $0,2 \pm 5,8$  mm Hg (SBP) e  $0,1 \pm 5,3$  mm Hg (MAP).

## Il messaggio

Sebbene esistano dispositivi BP ambulatori convenzionali, questi sono scomodi, ingombranti e invadenti. In questa sperimentazione è stata introdotta una piattaforma indossabile di monitoraggio continuo della pressione arteriosa basata sulla bioimpedenza elettrica che sfrutta tatuaggi elettronici al grafene, sottili a livello atomico, autoadesivi, leggeri e discreti come interfacce bioelettroniche umane. I tatuaggi elettronici in grafene vengono utilizzati per monitorare la pressione arteriosa per > 300 min, un periodo dieci volte più lungo rispetto a quanto riportato in studi precedenti. La BP viene registrata in modo continuo e non invasivo, con una precisione di  $0,2 \pm 4,5$  mm Hg per pressioni diastoliche e  $0,2 \pm 5,8$  mm Hg per pressioni sistoliche, una prestazione equivalente alla classificazione di Grado A

La tecnologia Z-BP presentata fornisce un prodotto unico e innovativo che può far progredire il monitoraggio della pressione arteriosa indossabile.

## Per approfondire

La principale innovazione di questo lavoro è la scoperta che il GET in combinazione con la bioimpedenza può essere utilizzato per il monitoraggio continuo della BP in condizioni dinamiche molto libere. Infatti la persona può muoversi tranquillamente e svolgere le attività quotidiane. In un tale contesto, dopo che le tecniche Bioimpedance measurements (Bio-Z) di routine sono state completate, tutti i partecipanti sono stati assegnati a svolgere una serie di attività (per esempio, camminare, mangiare e allenamenti faticosi). Alcuni partecipanti selezionati hanno fatto una lunga passeggiata all'aperto che induce il sudore a 38°C e altri hanno eseguito flessioni. Vale la pena notare che i GET non si sono degradati elettricamente dopo l'esposizione alla luce e calore o contatto con acqua o sudore. Dopo un allenamento, i partecipanti sono tornati per il monitoraggio della BP post-esercizio utilizzando l'algoritmo di apprendimento automatico predefinito. La precisione post-allenamento era leggermente peggiore e l'intervallo di confidenza era più ampio.

In totale, sono stati ottenuti in media  $\sim 2.500 \pm 600$  misurazioni BP per partecipante, che sono risultate in un totale di 18.667 punti dati.

Le precisioni complessive raggiunte ( $3,6 \pm 6,2$  mm Hg per DBP e  $1,65 \pm 8,5$  mm Hg per SBP) erano paragonabili al grado B dello standard IEEE. Misure simili sono state eseguite con gli elettrodi del bracciale Ag, ottenendo precisioni sostanzialmente inferiori.

Oltre ad estrarre le caratteristiche essenziali della BP, il Bio-Z grezzo è ricco di dati aggiuntivi che possono essere utilizzati per monitorare altri segni vitali, come la frequenza respiratoria.

Il grafene Z-BP può essere misurato da qualsiasi arteria.

La registrazione della BP brachiale dal polso è tecnologicamente promettente per le tecnologie indossabili morbide di prossima generazione. Le dimensioni della matrice del tatuaggio progettata sono nei limiti degli orologi da polso moderni, che si traducono in una tecnologia completamente indossabile possibile in futuro.

Per concludere, è stata dimostrata un'innovativa piattaforma di bioimpedenza proof-of-concept per misurare la pressione arteriosa e il flusso sanguigno sfruttando GET che consentono un contatto intimo stabile con la pelle, cedevole con una precisione che supera i rapporti precedenti. Le esattezze di questo metodo Z-BP era  $0,06 \pm 2,5$  mm Hg (DBP) e  $0,2 \pm 3,6$  mm Hg (SBP) per un modello di regressione di apprendimento automatico addestrato in bicicletta e  $0,2 \pm 4,5$  mm Hg (DBP) e  $0,2 \pm 5,8$  mm Hg (SBP). Secondo lo standard IEEE, questi valori sono equivalenti ai dispositivi di misurazione della BP indossabili di Grado A

Quindi,

- anche le precisioni del grafene Z-BP riportate in questo lavoro post-allenamento, sono adatte per un accurato monitoraggio continuo della BP.
- Il grafene Z-BP riportato supera le prestazioni del bracciale Ag da polso.
- Il vantaggio significativo di sfruttare i GET per l'attività è il loro intimo contatto conformazionale con la pelle, richiedendo solo una taratura iniziale.
- Inoltre, questo sistema dimostra la capacità di essere utilizzato di notte con alta fedeltà senza disturbare i pazienti, cosa non fattibile con gli attuali monitor basati su bracciale o soluzioni emergenti per il monitoraggio della BP senza bracciale a bassa fedeltà, per gli artefatti del rumore di movimento che riducono l'efficienza del modello di rilevamento automatico. Un'implementazione del sistema con circuiti miniaturizzati integrati, operazioni wireless e capacità di archiviazione dei dati nel contesto di una soluzione smart-watch sono tra i passi futuri per sviluppare un sistema indossabile completamente integrato.

#### **Kreev e coll**

Nature Nanotechnology | [www.nature.com/naturenanotechnology](http://www.nature.com/naturenanotechnology)

## ❖ 2. L'aldosterone come mediatore di danno cardiovascolare

Fabrizio Buffolo

*Hypertension ha pubblicato questa review della scuola di Torino. Essendo sempre molto difficile sintetizzare le review, soprattutto su argomenti così specialistici, abbiamo chiesto agli AA di riassumerci i punti essenziali*

### **EH**

Essential  
Hypertension

### **FMD**

Flow-Mediated  
Dilatation

### **MR**

Mineralocorticoid  
Receptor

### **MRA**

Mineralocorticoid  
Receptor  
Antagonist

### **PA**

Primary  
Aldosteronism

### **Introduzione**

L'aldosterone è il principale ormone mineralcorticoide, e viene sintetizzato nella zona glomerulare della corteccia surrenalica. Esso esercita i suoi effetti tramite meccanismi genomici e non-genomici: i primi sono mediati dall'attivazione del recettore mineralcorticoide, i secondi verosimilmente dal recettore di membrana G-protein-coupled receptor (GPR30). L'eccesso di aldosterone può essere conseguenza

- di un'iperattivazione del sistema renina-angiotensina (iperaldosteronismo secondario)
- di incrementata secrezione autonoma (iperaldosteronismo primitivo, PA).

Oltre agli effetti noti che esercita sul tubulo distale e collettore renale, l'aldosterone regola numerosi processi fisiopatologici in organi extrarenali. L'iperattivazione del recettore mineralcorticoide (MR), mediata dall'aldosterone, è responsabile di danni a livello cardiaco e vascolare, con conseguente aumentato rischio di eventi e mortalità cardio e cerebrovascolari.

### **DISFUNZIONE ENDOTELIALE**

L'aldosterone altera la funzione endoteliale a diversi livelli. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che è in grado di ridurre la sintesi e la biodisponibilità di NO tramite numerosi processi molecolari e tramite l'attivazione di vasocostrittori diretti, come endotelina-1 e trombassani. Nell'uomo studi osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra i livelli di aldosterone e la disfunzione endoteliale, stimata tramite *flow mediated dilatation* (FMD). Nei pazienti con PA, la disfunzione endoteliale è significativamente correlata alla gravità del fenotipo di PA. In particolare, i pazienti con forme unilaterali di PA (es. adenomi produttori aldosterone) hanno FMD significativamente ridotta rispetto a pazienti con ipertensione essenziale; mentre pazienti con forme bilaterali di PA, che di solito hanno un fenotipo di PA più lieve, mostrano una funzione endoteliale più simile ai pazienti con ipertensione essenziale. La surrenectomia ripristina la normale funzione endoteliale nei pazienti con forme di PA unilaterali. Al contrario, la terapia medica con antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA) ha mostrato benefici contrastanti in diversi studi

*Nei pazienti con PA, la disfunzione endoteliale è significativamente correlata alla gravità del fenotipo di PA.*

### **RIGIDITÀ ARTERIOSA**

La rigidità arteriosa è la riduzione della distensibilità delle arterie causata dalla somma di rigidità attiva, data dalla contrazione delle fibre muscolari lisce, e passiva, data dall'alterazione delle componenti inerti della parete arteriosa. Studi animali hanno dimostrato che l'aldosterone è in grado di incrementare la rigidità arteriosa tramite incremento della rigidità attiva, mediato da un'azione diretta sulle cellule muscolari lisce. Allo stesso tempo, l'aldosterone aumenta la rigidità passiva tramite un profondo rimodellamento della matrice extracellulare delle pareti arteriose e tramite incremento

*In pazienti con ipertensione arteriosa, elevati livelli di aldosterone si associano ad elevati indici di rigidità arteriosa*

delle calcificazioni arteriose.

In pazienti con ipertensione arteriosa, elevati livelli di aldosterone si associano ad elevati indici di rigidità arteriosa, come la *pulse wave velocity* (PWV) che la terapia con MRA è in grado di ridurre. Del resto, come confermato da una meta-analisi, a parità di valori pressori i pazienti con PA hanno maggiore rigidità arteriosa di pazienti con EH. La surrenectomia riduce significativamente la PWV in pazienti con PA unilaterale, mentre la terapia con MRA ha mostrato risultati contrastanti in pazienti con PA bilaterale

*...a parità di valori pressori i pazienti con PA hanno maggiore rigidità arteriosa di pazienti con EH*

## CARDIOPATIA ISCHEMICA

L'aldosterone induce lo sviluppo di aterosclerosi con conseguente incrementato rischio di cardiopatia ischemica tramite l'attivazione di numerosi processi patologici.

*In primis*, attiva le cellule endoteliali, incrementando l'infiltrazione di cellule infiammatorie, in particolare di monociti, nella parete arteriosa. Una volta infiltrati, l'aldosterone favorisce la differenziazione dei monociti in macrofagi di tipo M1, con fenotipo pro-infiammatorio. Il trattamento con aldosterone induce in modelli animali l'incremento delle dimensioni della placca aterosclerotica e il contenuto relativo di lipidi ossidati, favorendo l'instabilità della placca e conseguente rottura con potenziale infarto miocardico.

*L'aldosterone induce lo sviluppo di aterosclerosi con conseguente incrementato rischio di cardiopatia ischemica tramite l'attivazione di numerosi processi patologici.*

Gli studi sull'uomo hanno dimostrato un'associazione significativa tra livelli di aldosterone ed incidenza di eventi e mortalità cardiovascolare, soprattutto nei pazienti con renina soppressa, suggerendo che è l'incremento inappropriato dell'aldosterone ad avere un maggiore effetto deleterio a livello cardio-vascolare: i pazienti con PA infatti hanno un incrementato rischio di infarto miocardico rispetto a pazienti con ipertensione essenziale. La surrenectomia è in grado di ridurre significativamente tale eccesso di rischio. Anche la ta terapia con MRA è in grado di ridurre l'eccesso di rischio,, seppur in grado minore, ma solo quando titolata fino a completa normalizzazione dei valori di renina.

## SCOMPENSO CARDIACO

L'aldosterone incrementa *in vitro* la deposizione di collagene, l'ipertrofia dei miocardiociti e la proliferazione dei miofibroblasti cardiaci. In modelli animali, l'infusione di aldosterone stimola la fibrosi miocardica tramite numerosi meccanismi molecolari, almeno in parte inibiti dalla somministrazione di MRA. Inoltre, induce ipertrofia del miocardio tramite meccanismi diretti e indiretti indotti dal sovraccarico pressorio ed emodinamico.

In pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, la somministrazione di MRA riduce in modo significativo la mortalità cardiovascolare e globale, con un beneficio evidente anche nei pazienti con sintomi lievi. Nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, la somministrazione di MRA riduce il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ma non la mortalità cardiovascolare. I pazienti con PA hanno maggiore fibrosi cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica rispetto a pazienti con ipertensione essenziale appaiati per valori pressori, con conseguente rischio incrementato di scompenso cardiaco. L'ipertrofia ventricolare sinistra e le disfunzioni diastoliche indotte dall'aldosterone sono almeno parzialmente reversibili, come dimostrato dagli effetti della surrenectomia in pazienti con forme unilaterali di PA.

*In pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, la somministrazione di MRA riduce in modo significativo la mortalità cardiovascolare e globale, con un beneficio evidente anche nei pazienti con sintomi lievi*

## FIBRILLAZIONE ATRIALE

L'aldosterone favorisce lo sviluppo di fibrillazione atriale (FA) tramite incremento del sovraccarico intracellulare di calcio e conseguente incremento dell'attività triggerata atriale. Il sovraccarico di calcio favorisce processi pro-fibrotici a livello atriale che

*L'aldosterone favorisce lo sviluppo di*

costituiscono il principale substrato per la stabilizzazione dell'FA. Inoltre, l'aldosterone stimola direttamente la deposizione di collagene ed il rimodellamento della matrice extracellulare del tessuto atriale.

L'uso di MRA riduce il rischio di FA di nuova diagnosi in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. Tuttavia il beneficio nel prevenire l'FA nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata o nei pazienti senza scompenso cardiaco è meno chiaro. I pazienti con PA hanno un rischio incrementato di FA rispetto a pazienti con ipertensione essenziale. La surrenectomia, così come la terapia con MRA appropriatamente titolata, sono in grado di mitigare tale eccesso di rischio.

*fibrillazione atriale  
tramite incremento  
del sovraccarico  
intracellulare di  
calcio e  
conseguente  
incremento  
dell'attività  
triggerata atriale*

## **CONCLUSIONI**

L'aldosterone contribuisce allo sviluppo di danno cardiovascolare tramite molteplici processi biomolecolari con conseguente incrementato rischio di eventi cardiovascolari e mortalità. L'uso di MRA è in grado di mitigare tale eccesso di rischio in specifici gruppi di pazienti. Inoltre, i pazienti con PA mostrano un rischio di eventi cardiovascolari aumentato, che può essere significativamente ridotto dalla terapia specifica con surrenectomia, nei pazienti con PA unilaterale, o con MRA appropriatamente titolato, nei pazienti con forme bilaterali o che non desiderano essere sottoposti ad intervento chirurgico.

### **Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage**

Fabrizio Buffolo , Martina Tetti, Paolo Mulatero , Silvia Monticone

Hypertension. 2022;79:1899–1911. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964

### ❖ 3. Differenze di sesso nella calcificazione valvolare aortica indotta dal legame aldosterone/recettori mineralcorticoidei

*L'antagonismo del recettore dei mineralcorticoidi emerge come un nuovo trattamento farmacologico specifico per sesso per prevenire la calcificazione della valvola aortica negli uomini*

**$\alpha$ -SMA**  
alpha-Smooth  
Muscle Actin

**AS**  
Aortic Stenosis

**AV**  
Aortic Valve

**BMP** Bone  
Morphogenetic  
Protein

**ICAM-1**  
Intercellular  
Adhesion  
Molecule-1

**IL**  
Interleukin

**MMP**  
Metalloproteinase

**MR**  
Mineralocorticoid  
Receptor

**TIMP**  
Tissue Inhibitor  
Metalloproteinase

**VIC**  
Valve Interstitial  
Cell

La stenosi aortica (AS) calcifica è la più comune malattia della valvola cardiaca. È una malattia complessa caratterizzata da una progressiva calcificazione della valvola aortica (AV), e porta in ultima analisi a insufficienza cardiaca e morte entro 5 anni. Nessuna strategia farmacologica può attualmente prevenire, ritardare o invertire l'AS, sebbene l'impianto transcateretere della valvola aortica sia una nuova opzione terapeutica per pazienti inoperabili o ad alto rischio.

L'evidenza accumulata suggerisce che esistono differenze legate al sesso nella fisiopatologia dell'AS. Gli uomini mostrano un grado di calcificazione della valvola aortica più elevato rispetto alle donne per la stessa gravità della stenosi. La comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari sesso-specifici nell'AS potrebbe aiutare a identificare approcci terapeutici specifici per prevenire o fermare la progressione di questa condizione fisiopatologica.

L'ormone corticosteroide aldosterone (Aldo) è l'agonista del recettore dei mineralcorticoidi (MR). L'attivazione della via Aldo/MR è coinvolta nel rimodellamento renale e cardiovascolare. È importante sottolineare che l'Aldo contribuisce alla calcificazione vascolare stimolando direttamente il differenziamento osteogenico e la calcificazione delle cellule vasali in modo MR-dipendente. È interessante notare che MR e 11- $\beta$ HSD2 sono espressi nelle valvole cardiache e nelle cellule interstiziali valvolari (VIC). Gli stessi AA hanno recentemente descritto il percorso che Aldo/MR svolge nello sviluppo del prolasso della valvola mitrale, modulando l'attivazione del VIC e aumentando la sintesi di proteoglicani, suggerendo che l'Aldo sia il principale ligando di MR nelle VIC e della valvola aortica.

Esistono differenze di sesso nell'attivazione della via Aldo/MR, come è stato riportato in modelli preclinici, ma i meccanismi alla base di questo dimorfismo sessuale rimangono scarsamente esplorati. Sorprendentemente, le femmine sono molto meno sensibili agli effetti ipertensivi indotti dall'Aldo rispetto ai maschi. Si è ipotizzato che il percorso Aldo/MR possa giocare un ruolo nello sviluppo della stenosi aortica calcifica, promuovendo la differenziazione osteoblastica e la mineralizzazione delle VIC in particolare nelle cellule maschili. È stata verificata questa ipotesi utilizzando AV e VIC intere umane derivate da maschi e femmine con stenosi aortica sottoposti a chirurgia elettiva di sostituzione della valvola.

*Esistono differenze di sesso nella fisiopatologia della calcificazione della valvola aortica nei pazienti con stenosi aortica, sebbene i meccanismi molecolari e cellulari non siano stati chiariti. L'aldosterone promuove la sintesi di proteoglicani nelle cellule interstiziali valvolari attraverso il recettore dei mineralcorticoidi. È stata studiata l'influenza del sesso nel ruolo della via Aldo/MR nelle alterazioni AV in pazienti con stenosi aortica*

#### Il messaggio

Il recettore dei mineralcorticoidi è espresso nelle cellule interstiziali valvolari e nelle valvole aortiche dei pazienti con stenosi aortica.

L'aldosterone induce l'attivazione delle cellule interstiziali della valvola in entrambi i sessi, ma negli uomini stimola la differenziazione specifica delle cellule interstiziali



valvolari in osteoblasti mentre nelle donne stimola la fibrosi.

L'antagonismo del recettore dei mineralcorticoidi emerge come un nuovo trattamento farmacologico specifico per sesso per prevenire la calcificazione della valvola aortica negli uomini.

### Per approfondire

L' MR è espresso nelle VIC aortiche primariamente e nelle valvole aortiche di pazienti con stenosi aortica. L' espressione MR correla positivamente con i marcatori di attivazione delle VIC nelle valvole aortiche di entrambi i sessi. Tuttavia, l'espressione MR è stata positivamente associata con molecole coinvolte nella calcificazione valvolare aortica solo nelle valvole aortiche degli uomini. L'Aldo ha potenziato i marcatori di attivazione delle VIC degli uomini e delle donne, ma è interessante notare che ha aumentato l'espressione dei marcatori di calcificazione solo nelle VIC isolate dagli uomini. Nelle VIC femminili, l'Aldo ha potenziato le molecole fibrotiche. L'antagonismo MR (spironolattone) ha bloccato tutti gli effetti di cui sopra.

*L'Aldo ha potenziato i marcatori di attivazione delle VIC degli uomini e delle donne, ma ha aumentato l'espressione dei marcatori di calcificazione solo nelle VIC isolate dagli uomini. Nelle VIC femminili, ha potenziato le molecole fibrotiche*

Si è visto che gli array di citochine ICAM-1 (molecola di adesione intercellulare) e l'osteopontina sono specificamente aumentati dall' Aldo nelle VIC dei maschi.

Nelle valvole aortiche degli uomini l'espressione degli MR è associata positivamente sia con ICAM-1 (molecola di adesione intercellulare-1) che con l'osteopontina.

Solo nelle VIC femminili il trattamento con estradiolo ha bloccato l'attivazione, l'infiammazione e la fibrosi indotte dall'Aldo.

**CONCLUSIONI:** Questi risultati dimostrano che il percorso Aldo/MR potrebbe svolgere un ruolo nelle prime fasi della stenosi aortica nel promuovere l'attivazione delle VIC, la fibrosi e l'ulteriore calcificazione. È importante sottolineare che il percorso Aldo/MR è coinvolto nella fibrosi nelle donne e nella calcificazione AV precoce solo negli uomini. Di conseguenza, l'antagonismo MR emerge come un nuovo trattamento farmacologico specifico del sesso nel prevenire le alterazioni delle valvole aortiche.

### Dalla discussione

“Presi insieme, i nostri dati rivelano una significativa differenza di sesso nel ruolo dei recettori mineralcorticoidi nella regolazione della calcificazione della valvola aortica in corso di stenosi.

....I risultati di questo studio suggeriscono nuovi meccanismi per il contributo di Aldo/MR alla calcificazione della valvola aortica nelle prime fasi della stenosi aortica.

..... Nelle cellule interstiziali delle valvole prese da entrambi i sessi, l'Aldo ha indotto un'attivazione patologica a un fenotipo miofibroblastico tramite MR. Significativamente, l'Aldo ha promosso la differenziazione osteoblastica e la mineralizzazione solo nelle cellule interstiziali delle valvole di maschi in modo MR-dipendente. Questo era conforme al ruolo dell' Aldo come induttore di formazione di un nodulo calcifico e di mineralizzazione delle cellule vascolari. I meccanismi che guidano il fenomeno sono poco conosciuti, e non ci sono attuali terapie farmacologiche disponibili per prevenire o curare tale calcificazione ectopica. Pertanto, l'MR emerge come un attraente nuovo potenziale bersaglio terapeutico specifico per sesso nella calcificazione ectopica della valvola aortica.

.....”Questi risultati suggeriscono una profonda differenza di sesso negli effetti Aldo nei VIC derivati da uomini e donne.”

“L'impatto clinico dei nostri risultati deve ancora essere svelato nei pazienti con stenosi aortica trattati con antagonisti dei mineralcorticoidi. Da notare, il nostro studio svela

l'ICAM-1 e l'osteopontina come due molecole diversamente aumentate dall' Aldo tramite il suo MR solo nelle cellule interstiziali valvolari maschili. In questa linea, un feedback positivo di Aldo/MR/ICAM-1 è stato precedentemente descritto nel sistema vascolare”.

.....Pertanto, la sovraregolazione ICAM-1 innescata da Aldo/MR negli uomini sembra svolgere un ruolo nella calcificazione della valvola aortica .

Parallelamente, l' Aldo ha aumentato in modo specifico l'osteopontina, un marcatore noto di calcificazione della valvola aortica solo nelle VIC degli uomini. Nelle cellule vascolari, l'induzione dell'espressione dell'osteopontina tramite MR può essere responsabile dell'inizio dell'infiammazione e fibrosi nel tessuto cardiovascolare.

Nelle valvole aortiche umane calcificate, l'espressione dell'osteopontina è risultata aumentata in concomitanza con la deposizione di grandi quantità di calcio e la sua espressione è stata correlata con MR solo nelle valvole maschili. Pertanto, l'MR potrebbe svolgere un ruolo nelle prime fasi del processo di calcificazione, promuovendo un'attivazione delle VIC aortiche e l'induzione specifica di ICAM-1 e osteopontina che porta alla calcificazione nelle VIC dei maschi.

In conclusione, un dimorfismo sessuale nella via Aldo/MR può guidare clinicamente diversi meccanismi molecolari rilevanti per la patogenesi della stenosi aortica e lo Aldo/MR promuove l'attivazione delle VIC in entrambi i sessi ma induce osteogenesi solo nelle VIC dei maschi.

#### PROSPETTIVE

La sfida ora è capire come gli effetti Aldo/MR sessualmente dimorfici siano rilevanti per il differenziale pattern di alterazioni delle valvole aortiche osservate tra gli uomini e donne. Studi traslazionali e clinici mirati stanno analizzando l'antagonismo MR come un nuovo trattamento farmacologico sesso-specifico per prevenire la calcificazione delle valvole aortiche.

#### **Sex-Related Signaling of Aldosterone/Mineralocorticoid Receptor Pathway in Calcific Aortic Stenosis**

Matilla e coll.

Hypertension. 2022;79:1724–1737. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19526

#### ❖ **4. Efficacia dell'automisurazione della pressione arteriosa standard o accoppiata con un'applicazione per smartphone**

Uno studio clinico randomizzato

Vale la pena?

Premessa

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'**automisurazione della pressione arteriosa (SMBP: Self-measured blood pressure)**, e la sua importanza per la gestione dell'ipertensione è destinata a crescere negli anni futuri poiché l'assistenza basata sulla telemedicina sostituirà sempre più le visite ambulatoriali.

Di per sé, la SMBP standard ha un effetto minimo sul controllo della pressione arteriosa, e per migliorarne l'efficacia deve essere accompagnato da feedback del paziente, consulenza o altri co-interventi, e gli effetti di riduzione della BP dell'SMBP sembrano essere proporzionali all'intensità del co-intervento. Ad esempio, l'SMBP con la gestione dei farmaci basata sulla telemedicina da parte di un farmacista può essere altamente efficace; programmi educativi e di supporto per pazienti e medici possono superare gli ostacoli alla titolazione dei farmaci; e l'integrazione della tecnologia che trasmette le misurazioni della SMBP direttamente ai team clinici può anche comportare un migliore controllo della BP. Tuttavia, questi approcci richiedono sostanziali investimenti programmatici da parte dei sistemi sanitari nell'infrastruttura tecnologica, nel personale o nella riprogettazione del flusso di lavoro clinico.

*I vari approcci innovativi richiedono sostanziali investimenti programmatici da parte dei sistemi sanitari nell'infrastruttura tecnologica, nel personale o nella riprogettazione del flusso di lavoro clinico. Vale la pena?*

Sono disponibili in commercio dispositivi che migliorano l'SMBP standard con supporto digitale aggiuntivo da un'applicazione per smartphone accoppiata e connessa. Questi dispositivi trasmettono le misurazioni della BP tramite connessione wireless allo smartphone del paziente, dove vengono elaborate in un'applicazione per smartphone per supportare il monitoraggio, la visualizzazione, l'interpretazione, i promemoria (per misurare la BP e/o assumere farmaci), raccomandazioni (per interventi sullo stile di vita, aderenza ai farmaci, o per discutere della BP con il proprio medico) e comunicazioni (p. es., inviare un riepilogo tramite e-mail a un familiare o al medico). L'utilizzo di questa funzionalità da parte dei pazienti non richiede investimenti nel sistema sanitario e i dispositivi sono solo leggermente più costosi dei dispositivi SMBP standard

Tuttavia, non è chiaro se l'SMBP avanzata con un'applicazione per smartphone connessa sia superiore all'SMBP standard. Per dare migliori indicazioni ai medici e ai pazienti che iniziano l'SMBP sulla decisione se acquistare e imparare a utilizzare un dispositivo standard o un dispositivo potenziato con un'applicazione per smartphone, è stato progettato uno studio clinico randomizzato che ha confrontato queste 2 opzioni.

#### **Il messaggio**

Per capire se l'automonitoraggio della BP con un dispositivo avanzato abbinato a un'applicazione per smartphone connessa sia più efficace nel ridurre la pressione sistolica è stato progettato uno studio clinico randomizzato su 2101 pazienti con BP non controllata; la variazione media della SBP era di -10,8 (DS: 18) mmHg contro -10,6 (DS:18) mmHg nei gruppi "avanzati" (quelli col dispositivo smartphone) rispetto a quelli standard. In pratica questo studio clinico randomizzato ha rilevato che l'automonitoraggio avanzato della BP utilizzando un dispositivo associato a un'applicazione per smartphone connessa non è più efficace dell'auto-

monitoraggio standard

### Per approfondire

Questo studio clinico randomizzato è stato condotto tra 23 sistemi sanitari partecipanti a PCORnet, la rete nazionale di ricerca clinica incentrata sul paziente, e includeva pazienti che riferivano di avere una BP non controllata durante l'ultima visita clinica, il desiderio di abbassare la BP, e uno smartphone. L'arruolamento e la randomizzazione sono avvenuti dal 3 agosto 2019 al 31 dicembre 2020, seguiti da 6 mesi di follow-up per ciascun paziente. L'analisi è iniziata poco dopo.

I partecipanti idonei sono stati assegnati in modo casuale a SMBP avanzata utilizzando un dispositivo associato a un'applicazione per smartphone connessa o un dispositivo standard (standard). I partecipanti hanno ricevuto il loro dispositivo per posta, insieme a materiale didattico basato sul Web e supporto telefonico, se necessario. Non è stato intrapreso alcun coinvolgimento del medico e lo studio non ha fornito meccanismi speciali per fornire misurazioni ai medici da utilizzare nella gestione della pressione arteriosa.

**Outcome** Riduzione della SBP, definita come la differenza tra la BP clinica al basale e la BP clinica più recente estratta dalle cartelle cliniche elettroniche a 6 mesi.

## RISULTATI

Partecipanti arruolati

- dispositivo avanzato 1051 (50,0%)
- dispositivo standard 1050 (50,0%)

donne 1191 (56,7%)

Età media anni 58 (DS: 13)

Neri o ispanici 645 (31%)

Capacità media di usare la tecnologia (4,1 su 5. DS: 1,1)

La variazione media della pressione arteriosa sistolica dal basale a 6 mesi era

- dispositivo avanzato - 10,8 (DS: 18) mmHg
- dispositivo standard -10,6 (DS: 18) mmHg \*

*\*differenza aggiustata, -0,19 mm Hg;  
95%CI da -1,83 a 1,44; P = 0,81)*

Gli esiti secondari erano per lo più nulli, ad eccezione del raggiungimento documentato di un controllo pressorio inferiore a 140/90 mmHg, che si è verificato nel

- 32% dei gruppi potenziati
- 29% dei gruppi standard)\*

*\*odds ratio, 1,15;  
95%CI da 1,01 a 1,34*

La maggior parte dei partecipanti consigliava il proprio dispositivo SMBP a un amico (70% vs 69%).

**Conclusioni** Questo studio clinico randomizzato ha rilevato che l'SMBP potenziato abbinato a un'applicazione per smartphone non è superiore all'SMBP standard per la riduzione della

pressione arteriosa o la soddisfazione del paziente

## Dalla discussione

Entrambi i gruppi hanno avuto un'apparente riduzione di circa 11 mm Hg dalla SBP ambulatoriale auto-riferita di base alla misurazione della BP più recente. Gran parte di questa riduzione è apparsa rapidamente dopo la randomizzazione, presumibilmente in parte a causa della regressione alla media.

Vale la pena di discutere in modo più specifico di quattro recenti studi clinici randomizzati di interventi SMBP

- TASMNH4 ha riportato un piccolo beneficio statisticamente significativo dall'automonitoraggio rispetto alle cure abituali a 13 mesi, ma nessun chiaro beneficio aggiuntivo dal telemonitoraggio Lancet. 2018;391(10124):949-959.
- Lo Smart Hypertension Control Study non ha riscontrato vantaggi significativi nella riduzione della SBP a 6 mesi da un'applicazione per smartphone conversazionale potenziata dall'intelligenza artificiale rispetto a una normale applicazione per smartphone simile al braccio potenziato di BP Home. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200255. doi:10.1001/
- HOME BP (da non confondere con BP Home) ha riscontrato un piccolo ma significativo vantaggio nella riduzione della SBP a 12 mesi da un intervento digitale attivo di SMBP (rispetto alle cure abituali) che includeva un'educazione motivazionale attiva per pazienti e medici e lo sviluppo di un piano di titolazione graduale del farmaco individualizzato per ciascun paziente e quindi avvisato i medici quando le misurazioni SMBP hanno meritato la titolazione del farmaco. . BMJ. 2021;372:m4858. doi:10.1136/bmj.m4858
- ERBA-DH1 trovato un piccolo vantaggio da un intervento digitale intensivo con un'applicazione web integrata per i medici rispetto alla sola modifica dello stile di vita standard. Eur Heart J. 2021;42(40):4111-4122. doi:10.1093/eurheartj/ehab559
- **Limiti**
- Lo studio BP Home è un grande studio pragmatico semplice con diverse limitazioni.
- Contrariamente a molti studi di intervento sul controllo della BP, non sono state condotte visite di ricerca di persona per misurare la pressione arteriosa tramite un protocollo di ricerca o avviare una SMBP con istruzione di persona dedicata o configurazione del dispositivo.
- Sono state registrate le BP cliniche durante la normale erogazione dell'assistenza sanitaria, e questo può essere soggetto a più errori di misurazione rispetto alle misurazioni delle visite di ricerca protocollate, non si verificano in un programma fisso e non rappresentano la BP

fisiologica con la stessa precisione delle misurazioni della ricerca.

- Il tempo medio di follow-up dal basale all'ultima misurazione della BP osservata è stato inferiore a 3 mesi.
- Le reazioni immediate alla BP elevata in entrambi i gruppi e la regressione alla media potrebbero aver reso più difficile rilevare un beneficio da una SMBP potenziata.
- È stata valutata un'unica applicazione per smartphone che, sebbene sia uno standard del settore, potrebbe non essere la più efficace delle tante attualmente disponibili sul mercato.
- Gran parte di questo studio è stato condotto durante la pandemia di COVID-19, quando i modelli di utilizzo di SMBP potrebbero essere stati insoliti. Né i partecipanti a BP Home né i medici sono stati in cieco per l'assegnazione del trattamento.

### Conclusioni

I risultati di questo studio clinico randomizzato BP Home forniscono una risposta definitiva alla domanda semplice e pragmatica posta dal comitato consultivo del paziente:

i pazienti con BP non controllata devono essere indirizzati all'acquisto (o essere fornito) di un dispositivo SMBP potenziato, dedicare del tempo a scaricare e collegare il proprio dispositivo a un'applicazione per smartphone e imparare a utilizzare l'applicazione per tracciare e utilizzare le misurazioni SMBP?

Ma vale la pena? O dovrebbero semplicemente perseguire la SMBP standard?

La risposta dello studio BP Home è chiara: non vi è alcun vantaggio significativo dall'SMBP potenziato rispetto a quello standard se fornito senza co-interventi o supporto aggiuntivi. Un'SMBP avanzata non fornisce alcuna riduzione aggiuntiva della PA e i pazienti non raccomanderebbero un dispositivo SMBP avanzato ai loro coetanei più di un dispositivo standard.

*Un'SMBP avanzata non fornisce alcuna riduzione aggiuntiva della PA e i pazienti non raccomanderebbero un dispositivo SMBP avanzato ai loro coetanei più di un dispositivo standard*

### **Effectiveness of Standard vs Enhanced Self-measurement of Blood Pressure Paired With a Connected Smartphone Application. A Randomized Clinical Trial**

Pletcher e coll.

JAMA Intern Med. doi:[10.1001/jamainternmed.2022.3355](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3355)

Published online August 15, 2022.

## ❖ 5. Siamo sicuri che il paracetamolo non influenzi la pressione arteriosa?

### Premessa

L'impulso per questa recensione è stato dato dalla recente pubblicazione di 2 articoli che riportano che il paracetamolo aumenta la pressione arteriosa (BP), e che il paracetamolo contenente sodio aumenta il rischio di outcome cardiovascolari avversi.<sup>1,2</sup>

Questi risultati sono preoccupanti perché le linee guida dell'American Heart Association raccomandano l'uso di paracetamolo in pazienti con dolore e ipertensione. Infatti è ampiamente considerato un'alternativa sicura ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare, compresi quelli che assumono anticoagulanti. In effetti, il paracetamolo è comunemente considerato un analgesico meccanicamente distinto dai FANS. Tuttavia, tali convinzioni si fondano su basi deboli. In questa rassegna narrativa, gli AA si concentrano sulla letteratura più recente, e su alcuni punti che sono stati dimenticati o trascurati.

### Il messaggio

Il paracetamolo è ampiamente considerato una terapia sicura per il dolore e la febbre nei pazienti con malattie cardiovascolari e quelli che assumono anticoagulanti. Tuttavia, studi recenti riportano che, come la maggior parte degli altri antinfiammatori non steroidei, aumenta la pressione arteriosa e nella formulazione contenente sodio aumenta il rischio cardiovascolare. Questi risultati pongono delle domande inquietanti alle linee guida che raccomandano il paracetamolo per i pazienti con malattie cardiovascolari e dolore e per quelli che assumono anticoagulanti.

### Meccanismi d'azione del paracetamolo

Il paracetamolo condivide con i FANS, come l'ibuprofene e naprossene, un meccanismo d'azione analgesico chiave: *l'inibizione della biosintesi delle prostaglandine*.

Le prostaglandine, come la PGE<sub>2</sub>, che si formano in risposta a lesioni tissutali, aumentano la segnalazione del dolore da parte dei neuroni periferici e centrali, promuovendo il rilascio di mediatori che producono dolore, aumentando l'espressione e diminuendo la soglia di attivazione dei canali ionici sensibili al dolore nei nocicettori primari afferenti.

Le prostaglandine formate dall'attivazione delle vie di trasmissione del dolore nel sistema nervoso centrale modulano la segnalazione del neurotrasmettitore per facilitare la neurotrasmissione eccitatoria ascendente e ridurre quella inibitoria discendente.

*Le prostaglandine facilitano la neurotrasmissione eccitatoria ascendente del neurotrasmettitore dei canali sensibili al dolore e riducono quella inibitoria discendente*

---

<sup>1</sup> MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, Graham C, Dear JW, Webb DJ; PATHBP (Paracetamol in Hypertension–Blood Pressure) Investigators\*. Regular acetaminophen use and blood pressure in people with hypertension: the PATH-BP trial. *Circulation*. 2022;145:416–423. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015

2. Zeng C, Rosenberg L, Li X, Djousse L, Wei J, Lei G, Zhang Y. Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:1743–1755. doi: 10.1093/eurheartj/ehac059

Proprio come l'ibuprofene e il naprossene, il paracetamolo inibisce il primo passaggio nella biosintesi della prostaglandina catalizzata dalle sintasi PGH2 -1 e -2 (comunemente chiamate COX- cicloossigenasi), anche se con potenza inferiore.

Le COX hanno 2 siti funzionali, il sito della ciclossigenasi e il sito della perossidasi, che agiscono in sequenza sull'acido arachidonico per formare PGH2. Distinte isomerasi di enzimi trasformano PGH2 in varie prostaglandine, prostaciclina (PGI2) e trombossano.

La potenza inferiore del paracetamolo può essere correlata in parte alla sua interazione molecolare unica con gli enzimi bersaglio.

Mentre altri inibitori della COX competono con l'acido arachidonico o causano inibizione allosterica attraverso interazioni con il sito di legame dell'acido arachidonico, il paracetamolo agisce come un inibitore non competitivo della funzione catalitica al sito della perossidasi.

L'attività analgesica più debole del paracetamolo (a livello terapeutico si usano comunemente dosi di 1000-1500 mg al giorno) a confronto ad altri FANS è spiegata dalla sua potenza inferiore come inibitore delle COX. A dosi di 1000 mg, il paracetamolo inibisce reversibilmente COX-1 e COX-2 di  $\approx 50\%$  per  $\sim 4$  ore; questo rappresenta circa la metà dell'effetto di altri farmaci che sono designati come FANS. L'effetto analgesico del paracetamolo dipende dalla dose e il dosaggio è limitato dalla tossicità epatica.

Come altri inibitori della COX, il paracetamolo è efficace anche in condizioni COX-dipendenti che non riguardano il dolore. Ad esempio, l'attività antipiretica del paracetamolo è sufficientemente spiegata dall'inibizione della formazione di PGE2 nel sito talamico della termoregolazione.

*Non solo dolore*

*Febbre*

Le citochine circolanti, rilasciate durante l'infiammazione, inducono la formazione di PGE2 COX-2-dipendente nelle cellule endoteliali nelle venule cerebrali nel nucleo preottico mediano, da dove attraversa la barriera emato-encefalica e disinibisce i neuroni per aumentare il setpoint di temperatura centrale.

Gli inibitori della COX, incluso il paracetamolo, abbassano la febbre rimuovendo questo segnale termico PGE2.

*Dotto arterioso*

Anche la PGE2 derivata dalla COX-2 è fondamentale anche per il mantenimento della pervietà intrauterina del dotto arterioso. Alla nascita, il metabolismo della PGE2 nel polmone è rapidamente sovraregolato e la rimozione della segnalazione PGE2 funge da stimolo chiave per provocare la chiusura del dotto. L'inibizione della COX-2 con l'ibuprofene o l'indometacina sono abitualmente utilizzati per indurre chiusura di un dotto arterioso pervio nei neonati. Più recentemente, il paracetamolo ha dimostrato di essere efficace e un'alternativa potenzialmente più sicura.

Si ritiene che l'inibizione della COX sia fondamentale per gli effetti avversi gastrointestinali associati ai FANS come la formazione di ulcere, perché le prostaglandine prodotte nella parete gastrointestinale svolgono ruoli nella produzione di muco epiteliale, perfusione mucosa microvascolare, formazione di bicarbonato, e la guarigione delle ferite. Ancora una volta coerente con il suo comune meccanismo d'azione, il paracetamolo a dosi che si avvicinano al grado di inibizione della COX raggiunto clinicamente da ibuprofene e naprossene condivide il loro profilo di tossicità gastrointestinale.

*Effetti gastrointestinali*

## EFFETTI SULLA PRESSIONE



Il paracetamolo viene facilmente filtrato nel rene e viene escreto immodificato nelle urine. Studi clinici come quello del 2010 di Sudano e coll. eseguito in doppio cieco in pazienti con malattia coronarica, hanno riscontrato un aumento della pressione sistolica e, anche se in minor misura, della frequenza cardiaca. Questi effetti sono più marcati nei casi di preesistente ipertensione e quando il paracetamolo è in confezione contenente sodio e sono dose dipendenti. Anche altri studi più piccoli, nel complesso, hanno confermato questi effetti.

Un FANS raramente prescritto, sulindac, può avere un profilo sulla pressione distinto a causa delle sue caratteristiche farmacocinetiche. Sulindac è un profarmaco, e il suo metabolita attivo è altamente legato alle proteine, quindi molto poco viene filtrato nel tubulo renale. Quanto di esso raggiunge il tubulo renale viene riossidato nel profarmaco inattivo. Sulindac

Nel 1984 il gruppo di Patrono riferì che contrariamente all'ibuprofene, il sulindac non ha ridotto la produzione di PGI<sub>2</sub> renale o alterato la funzione renale, in pazienti con malattia glomerulare. Nel 1986, Wong e coll. hanno riportato in pazienti con ipertensione stabilizzata con un beta-bloccante e diuretici, che naprossene e piroxicam significativamente aumentavano la BP rispetto al placebo, mentre sulindac addirittura l'abbassava.

Sebbene lo studio fosse piccolo, il design del crossover a 4 vie aveva ridotto al minimo la probabilità di bias.

Anche una metanalisi di Pope et al. ha riportato gli effetti di sulindac sulla BP erano minimi

## EFFETTO SUGLI OUTCOME CARDIOVASCOLARI

La review riporta vari studi sul rapporto paracetamolo outcome cardiovascolari, che però sono contrastanti. Sicuramente è dose dipendente e più dannoso in condizioni come l'insufficienza renale e il diabete. Anche in questo caso, un'importanza non trascurabile è dovuta alla formulazione contenente sodio.

In uno studio cinese tra i partecipanti con ipertensione l'hazard ratio medio ponderato era 1,59 (IC 95%, 1,32–1,92) su 4532 che hanno assunto paracetamolo contenente sodio, contro 146 866 persone che hanno assunto paracetamolo non contenente sodio.

*Importanza del sodio*

Un altro studio su pazienti non ipertesi, l'HR mediano ponderato era 1,45 (IC 95%, 1,18–1,79) in 5351 persone che hanno assunto paracetamolo contenente sodio contro 141 948 che hanno assunto paracetamolo non contenente sodio.

Sfortunatamente, l'effetto del paracetamolo non è stato confrontato senza assunzione di paracetamolo.

## EFFETTO DEL PARACETAMOLO NEI PAZIENTI CHE ASSUMONO WARFARIN

Sebbene il paracetamolo sia spesso considerato sicuro nei pazienti che assumono warfarin, c'è un aspetto importante di interazione, non con il metabolismo del warfarin, ma con il metabolismo della vitamina K, che può aumentare l'INR a livelli clinicamente importanti.

Ciò sembra essere dovuto a un metabolita tossico del paracetamolo, N-acetil-para-benzochinoneimina (NAPQI), anche in pazienti senza epatotossicità da paracetamolo.

## CONCLUSIONI

Una percezione errata comune è che il paracetamolo sia distinto dagli altri FANS. In effetti, condivide il loro primario meccanismo d'azione: inibizione della formazione di prostaglandine COX-dipendente. Tuttavia, poiché è un meno potente inibitore alle dosi comunemente prescritte, è meno potente come farmaco analgesico. Dato a dosi sufficienti assume un profilo di rischio simile a quello terapeutico somministrando FANS convenzionali come l'ibuprofene.

Ciò include il profilo degli effetti avversi gastrointestinali e la predisposizione all'ipertensione, coerentemente con le recenti segnalazioni in letteratura.

Sembra che il paracetamolo faccia effettivamente aumentare la BP, influenzi l'anticoagulazione da parte del warfarin attraverso un effetto sul metabolismo della vitamina K e possa aumentare il rischio cardiovascolare.

Tuttavia, gli studi clinici che riportano effetti comparativi dei FANS sulla BP e che mirano a valutare gli esiti cardiovascolari dall'uso di paracetamolo sono piccoli e gli approcci della biobanca alla valutazione dei rischi comparativi dei farmaci prescritti su larga scala possono essere confusi dalla non aderenza o dal non registrato consumo da banco di FANS. Quando viene prescritto un FANS (compreso il paracetamolo) ad un paziente con ipertensione, la BP dovrebbe essere monitorata e potrebbero essere necessari farmaci antipertensivi.

Potrebbero essere necessari ulteriori studi per determinare se sulindac sia un'alternativa migliore ad altri FANS per i pazienti con ipertensione

### **Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Hypertension**

Spence e coll.

Hypertension. 2022;79:1922–1926. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19

## 6. Continuare o interrompere gli ACEI o gli ARB nei pazienti ipertesi sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca? Gli effetti sui MACE e sulla mortalità

*Protocollo di studio per un trial randomizzato multicentrico in aperto*

### Premessa

Ogni anno, più di 280 milioni di persone subiscono un intervento chirurgico non cardiaco. Il tasso di mortalità conseguente alla chirurgia non cardiaca è dello 0,3%. Il periodo perioperatorio è quello più vulnerabile per sviluppare complicanze cardiache o vascolari, che si osservano nel 25% dei pazienti sottoposti a interventi chirurgici addominali, vascolari e ortopedici, e il rischio è più alto nei pazienti con cardiopatia ischemica, diabete e ipertensione. A proposito di quest'ultima, più di 1/3 dei pazienti candidati alla chirurgia non cardiaca che si presentano con ipertensione potrebbero essere in terapia con ACEI o ARB, farmaci di prima linea per il vantaggio che hanno di modulare l'asse renina-angiotensin-aldosterone e di essere considerati cardioprotettivi. Inoltre, gli ACEI/ARB vengono utilizzati anche su pazienti con disfunzione ventricolare sinistra cronica e in quelli con nefropatia diabetica. Tuttavia, durante l'induzione dell'anestesia, il blocco più o meno marcato dell'asse renina-angiotensina-aldosterone può provocare ipotensione; quindi la prosecuzione degli ACEI/ARB nel periodo perioperatorio facilmente si associa a ipotensione intraoperatoria e postoperatoria, per cui molti medici scelgono di sospendere la somministrazione di questi farmaci in quel periodo.

Tuttavia il comportamento è spesso basato sulla pratica individuale e non ha alcuna relazione col profilo del paziente e/o dell'intervento chirurgico, e alcuni medici sospendono i farmaci 24 h prima dell'intervento mentre altri scelgono solo di saltare la dose mattutina del farmaco. Sono, come si diceva, comportamenti spesso dettati dall'esperienza personale, non correlati alle proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche dei farmaci.

Inoltre sono stati pubblicati dei trial che sottolineano gli effetti benefici di una continuazione di questi farmaci nel periodo perioperatorio con la dimostrazione di outcome migliori.

Il fatto è che l'ipotensione perioperatoria è certamente una preoccupazione per la continuazione di ACEI/ARB, ma la sospensione di questi farmaci prima dell'intervento rende i pazienti suscettibili all'ipertensione postoperatoria quando gli effetti degli anestetici svaniscono e questo può causare danni aumentando il rischio di ischemia/infarto. In effetti, l'ipertensione postoperatoria è più frequente nei soggetti già ipertesi ed è noto quanto aumenti il rischio di insorgenza di gravi eventi avversi cardiovascolari.

Il trial che vi presentiamo è stato quindi pianificato per studiare l'effetto del proseguimento vs interruzione degli ACEI/ARB sulla mortalità e su altri esiti importanti nei pazienti ipertesi sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca. Si prevede che sarà ultimato per il 2025.

### Il messaggio

Gli ACEI e gli ARB sono comunemente prescritti nella terapia dell'ipertensione. L'effetto di questi farmaci va oltre l'abbassamento della pressione: essi sono cardioprotettivi e molto utili, per es. nella nefropatia diabetica. Tuttavia, non è chiaro se i pazienti ipertesi candidati alla chirurgia non cardiaca debbano continuare o interrompere questi farmaci prima dell'intervento. La prosecuzione dei farmaci comporta il rischio di ipotensione perioperatoria e/o edema angioneurotico, mentre la loro sospensione comporta il rischio di ipertensione di rimbalzo e ischemia miocardica.

*Sospendere, col rischio di crisi ipertensive, o continuare, col rischio di ipotensioni importanti?*

*Lo scopo di questo studio è valutare l'effetto della continuazione rispetto alla sospensione di ACEI/ARB sulla mortalità e altri esiti maggiori nei pazienti ipertesi sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca*

Lo scopo di questo studio è valutare l'effetto della continuazione rispetto alla sospensione di ACEI/ARB sulla mortalità e altri esiti maggiori nei pazienti ipertesi sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca.

### *Per approfondire*

Sono stati programmati 2100 pazienti in terapia con ACEI/ARB e pianificati per la chirurgia elettiva non cardiaca.

I pazienti saranno randomizzati a

- continuare gli ACEI/ARB anche il giorno dell'intervento chirurgico (gruppo A)
- sospenderli 24-36 h prima dell'intervento (gruppo B).

L'endpoint primario sarà la differenza nell'esito composito della mortalità ospedaliera per tutte le cause a 30 giorni ed eventi avversi cardiovascolari e non cardiovascolari maggiori.

Gli endpoint secondari saranno quelli di valutare le differenze nell'ipotensione perioperatoria, edema angioneurotico, danno miocardico, terapia intensiva e degenza ospedaliera.

### *Dalla discussione*

Nel 2017 i risultati del trial VISION\* hanno mostrato che la sospensione per 24 ore del farmaco durante il periodo preoperatorio si associava a una riduzione della mortalità a 30 giorni e di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a quando il farmaco veniva continuato, sebbene l'incidenza dell'ipotensione perioperatoria fosse simile tra i due gruppi.

*\*Anesthesiology. 2017;126:16–27.*

Tuttavia, si trattava di uno studio prospettico con l'end point primario di valutare gli eventi vascolari in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco. Gli outcome della continuazione rispetto alla sospensione di ACEI/ARB sono stati riportati come analisi di sottogruppo.

Le successive revisioni sistematiche non sono state in grado di mostrare una differenza nella mortalità e altri esiti avversi nei pazienti in cui questi farmaci sono stati sospesi vs quelli in cui sono stati continuati.

### *Cosa dicono le linee guida?*

C'è una notevole variabilità nelle raccomandazioni nelle linee guida delle diverse società al riguardo alla continuazione rispetto alla sospensione di ACEI/ARB in pazienti chirurgici.

Mentre le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association 2014<sup>1</sup> suggeriscono che è ragionevole continuare la terapia prima dell'intervento e comunque il ripristino della terapia precocemente nel periodo postoperatorio, le recenti linee guida della Canadian Cardiovascular Society<sup>2</sup> affermano che questi farmaci dovrebbero essere sospesi 24 ore prima dell'intervento.

Al contrario, la Società Europea di Cardiologia/ Società Europea di Anestesiologia<sup>3</sup> nelle loro raccomandazioni sull'indicazione al trattamento con un ACEI/ARB, raccomandando l'interruzione 24 h prima dell'intervento chirurgico se prescritto per ipertensione e la continuazione se prescritto per insufficienza cardiaca e disfunzione sistolica VS. Sfortunatamente, i trial per le linee guida americane, europee e canadesi sono basati in gran parte su studi retrospettivi con un forte rischio di bias, piccoli studi randomizzati con un numero limitato di pazienti o studi osservazionali e, quindi, di natura limitata.

1. Fleisher LA, J Am Coll Cardiol. 2014;64:e77–e137.

2. Duceppe E, Can J Cardiol. 2017;33:17–32

3. 2014 ESC/ESA Eur Heart J. 2014;35:2383–431.

“A nostra conoscenza”, riferiscono gli AA, “solo due trial multicentrici (in corso)

stanno esaminando l'effetto del proseguimento rispetto alla sospensione di ACEI/ARB in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca.”

“Tuttavia, il protocollo del nostro studio è diverso dagli altri due protocolli”

Nel trial STOP-or-NOT,<sup>4</sup> che comprende 30 centri francesi, gli ACEI/ARB saranno sospesi 48 h prima di un intervento chirurgico non cardiaco

In contrasto “il nostro trial valuterà la continuazione vs sospensione di ACEI/ARB 24–36 h prima di un intervento chirurgico non cardiaco, similmente allo studio retrospettivo VISION che ha anche valutato la sospensione degli ACEI/ARB 24 h prima dell'intervento chirurgico sugli esiti avversi maggiori.”

Il secondo studio multicentrico in corso è pubblicato da Yang et al. che comprende sei centri cinesi di cui fanno parte pazienti geriatrici ipertesi (60-80 anni) e il loro endpoint primario è l'incidenza di eventi ipotensivi perioperatori quando sottoposti ad anestesia generale.

Invece “ l'outcome primario del nostro studio è un composito di tutte le cause di mortalità intraospedaliera a 30 giorni, eventi avversi cardiovascolari maggiori ed eventi non cardiovascolari nei pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni e sottoposti a intervento chirurgico sotto anestesia generale e neuroassiale..”

Così, “ il risultato del nostro studio dovrebbe aggiungere valore a questo importante interrogativo clinico”.

*4. Anesth Analg.*  
*2018;127:678–87.*

**The effect of continuing versus withholding angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers on mortality and major adverse cardiovascular events in hypertensive patients undergoing elective non-cardiac surgery: study protocol for a multicentric open-label randomized controlled trial**

Misra e coll.

Trials (2022) 23:670

## ❖ 7. ARB e betabloccanti nella sindrome di Marfan

Una metanalisi

**FBN-1**  
Fibrillina-1

**MTT**  
Marfan  
Treatment  
Trialists

### Premessa

La sindrome di Marfan, una malattia genetica, solitamente causata da varianti patogene nel gene della fibrillina-1 (FBN1) che provocano un progressivo allargamento della radice aortica, colpisce circa una persona su 5000, il che corrisponde a un totale globale di 1,6 milioni di persone; essa causa un rischio notevolmente aumentato di complicanze aortiche, principalmente dissezione aortica, che comunemente provocano morte prematura o disabilità: uno studio del 2018 ha riportato 11 complicanze aortiche fatali tra 412 pazienti con sindrome di Marfan, rispetto a solo sei di tali complicazioni tra 41.500 controlli di pari età e sesso in un periodo comparabile.

La chirurgia profilattica per sostituire la radice aortica è raccomandata nei casi in cui un aneurisma ampio o in rapida espansione presenti un rischio imminente di dissezione aortica, ma tale chirurgia è essa stessa associata a morbidità, mortalità occasionale e non è disponibile in tutti i sistemi sanitari. Una terapia medica efficace e ben tollerata per bambini e adulti potrebbe ritardare o prevenire la necessità di un intervento chirurgico e i  $\beta$ -bloccanti sono ampiamente utilizzati a questo scopo, ma il loro uso è basato principalmente sui risultati di studi osservazionali e un piccolo studio randomizzato.

La scoperta che la disregolazione del fattore di crescita  $\beta$  (TGF $\beta$ ) trasformante è implicata nella patogenesi di alcuni aneurismi aortici ha portato all'ipotesi che il blocco del recettore dell'angiotensina (che attenua l'attività del TGF $\beta$ ) potrebbe rallentare la crescita della radice aortica nella sindrome di Marfan.

*Gli ARB e i  $\beta$  bloccanti sono ampiamente utilizzati nel trattamento della sindrome di Marfan per cercare di ridurre il tasso di allargamento progressivo della radice aortica caratteristico di questa condizione, ma i loro effetti separati e articolari sono incerti. Lo studio ha mirato a determinare questi effetti in una metanalisi collaborativa dei dati dei singoli pazienti da studi randomizzati di questi trattamenti.*

Risultati favorevoli nell'animale e in piccoli studi osservazionali sull'uomo hanno portato a diversi studi randomizzati su pazienti con sindrome di Marfan, il primo dei quali è stato pubblicato nel 2013. La combinazione di questi studi potrebbe aumentare la precisione nelle stime dell'effetto del trattamento e aumentare la potenza delle analisi dei sottogruppi. Nel 2012 è stato istituito un gruppo collaborativo (la Marfan Treatment Trialists' [MTT] Collaboraton) per eseguire una metanalisi dei dati dei singoli pazienti da tutti gli studi pertinenti sulla sindrome di Marfan. Successivamente è stato concordato un protocollo per la logica, la progettazione e la conduzione della metanalisi che però aveva notevoli punti critici. Il presente rapporto descrive una metanalisi in cui la disponibilità dei dati dei singoli pazienti consente una valutazione più completa degli ARB nella sindrome di Marfan. Prespecificando l'uso di confronti indiretti di studi di un ARB rispetto al controllo e di un ARB rispetto a un  $\beta$ -bloccante, questo rapporto fornisce anche una valutazione degli effetti della terapia con  $\beta$ -bloccanti somministrata da sola e degli effetti della terapia combinata ARB e  $\beta$ -bloccante.

### Il messaggio

Questa metanalisi dei dati dei singoli pazienti provenienti da studi randomizzati, che ha seguito un protocollo concordato e pubblicato prima di qualsiasi analisi, ha mostrato che gli ARB riducevano il tasso di allargamento della radice aortica di circa la metà e che questo effetto era generalizzabile a diversi tipi di pazienti. In particolare, gli ARB erano efficaci anche tra coloro che già assumevano un  $\beta$ -bloccante. L'effetto stimato degli ARB era significativamente maggiore nei soggetti con una variante patogena della fibrillina-1, rispetto a quelli senza tale variante, fornendo un supporto biologico per

l'effetto.

Nel complesso si stima che i  $\beta$ -bloccanti abbiano un effetto benefico simile agli ARB, ma che la loro associazione possa ottenere ulteriori benefici.

### Per approfondire

In questa metanalisi sono stati identificati studi rilevanti su pazienti con sindrome di Marfan ricercando sistematicamente MEDLINE, Embase e CENTRAL dall'inizio del database al 2 novembre 2021. Gli studi erano ammissibili se prevedevano un confronto randomizzato di un ARB rispetto a un controllo o un ARB contro  $\beta$  bloccante.

Sono stati utilizzati i dati dei singoli pazienti di pazienti senza precedente intervento chirurgico aortico per stimare gli effetti di:

- ARB vs controllo (placebo o controllo aperto);
- ARB vs  $\beta$  bloccante;

e indirettamente,

- $\beta$  bloccante vs controllo.

L'endpoint primario era il tasso annuale di variazione dello Z score \* della dimensione della radice aortica aggiustato per la superficie corporea, misurato ai seni di Valsalva.

\*Z score:  
il numero di deviazioni standard rispetto alla media di un punto informativo.

### Risultati

Sono stati identificati dieci trial potenzialmente ammissibili da cui sono stati selezionati sette trial e 1442 pazienti sono risultati idonei per l'inclusione nelle analisi principali.

### Quattro studi che hanno coinvolto 676 partecipanti idonei hanno confrontato l'ARB con il controllo.

ARB vs CONTROLLO

Durante un follow-up mediano di 3 anni, l'assegnazione ad ARB ha approssimativamente dimezzato il tasso annuo di variazione dello Z score della radice aortica

Aumento medio annuo

ARB 0,07 [SE 0,02]

controllo 0,13 [SE 0,02]

differenza assoluta  $-0.07$  (95%CI da  $-0.12$  a  $-0.01$ );  $p=0.012$ ).

Analisi di sottogruppi secondari prespecificati hanno mostrato che gli effetti degli ARB erano particolarmente ampi in quelli con varianti patogene nella fibrillina-1, rispetto a quelli senza tali varianti ( $P_{eterogeneità}=0.0050$ ), e non c'erano prove che suggerissero che l'effetto di ARB variasse con l'uso di  $\beta$ -bloccanti ( $P_{eterogeneità}=0,54$ ).

### Tre studi che hanno coinvolto 766 partecipanti idonei hanno confrontato gli ARB con i $\beta$ -bloccanti.

Durante un follow-up mediano di 3 anni, la variazione annuale dello Z score della radice aortica era simile nei due gruppi

Aumento medio annuo

ARB  $-0.08$  [SE 0.03]

$\beta$ -bloccanti  $-0.11$  [SE 0.02]

differenza assoluta  $0,03$  [95%CI da  $-0,05$  a  $0,10$ ];  $p=0,48$ ).

Pertanto, indirettamente,

la differenza nella variazione annuale dello Z score della radice aortica tra i  $\beta$ -bloccanti e il controllo era  $-0,09$  (95%CI da  $-0,18$  a  $0,00$ ;  $p=0,042$ ).

In sintesi, in questi studi su pazienti con sindrome di Marfan, gli ARB hanno ridotto di circa la metà il tasso di allargamento della radice aortica, anche tra quelli che stavano già assumendo un  $\beta$ -bloccante. L'effetto è stato particolarmente ampio tra i pazienti con una variante patogena di FBN1, rafforzando il risultato principale.

Gli effetti dei  $\beta$ -bloccanti erano di entità simile a quelli degli ARB.

Inoltre, per l'ARB rispetto al controllo, non c'erano prove che la dimensione dell'effetto dipendesse dall'uso di  $\beta$ -bloccanti. Questi risultati suggeriscono quindi che, se tollerata, la combinazione di un  $\beta$ -bloccante e di un ARB ridurrebbe il tasso di allargamento della radice aortica di almeno la metà e potenzialmente di molto di più e che, se mantenuta per un periodo prolungato, potrebbe ritardare notevolmente la necessità di un intervento chirurgico.

*se tollerata, la combinazione di un  $\beta$ -bloccante e di un ARB ridurrebbe il tasso di allargamento della radice aortica di almeno la metà e potenzialmente di molto di più*

Sebbene questa metanalisi non abbia una potenza sufficiente per valutare gli effetti sulla necessità di un intervento chirurgico (ed è improbabile che venga mai condotto uno studio randomizzato per rispondere direttamente a questa domanda), poiché la chirurgia elettiva è quasi sempre guidata dalle dimensioni della radice aortica e dal tasso di espansione, questi risultati suggeriscono che la terapia di combinazione a lungo termine potrebbe ritardare o prevenire la necessità di un intervento chirurgico.

## Dalla discussione

“ Il significato clinico dei nostri risultati è informato dai calcoli della dimensione del campione effettuati dai ricercatori della Pediatric Heart Network<sup>24</sup> che hanno ipotizzato che, in una popolazione adulta con sindrome di Marfan con un'età media di 20 anni e lo Z score di 4,3, la soglia per la chirurgia aortica verrebbe raggiunta in circa 15 anni (quando Z score è 7,3 e il diametro della radice aortica è 5,04 cm). Riducendo questo tasso annuo di variazione da 0,20 a 0,12 (ossia, una riduzione annuale di 0,08) si aumenterebbe il tempo previsto per l'intervento chirurgico di circa 10 anni (poiché, con un aumento annuo dello Z score di 0,12 anziché 0,20, ci vorrebbero 25 anziché 15 anni perché lo Z score aumenti da 4,3 a 7,3). Tale riduzione annuale è coerente con le variazioni assolute dello Z score nelle nostre analisi ( $-0,07$  per un ARB e  $-0,09$  per un  $\beta$ -bloccante).”

Un limite dell'analisi è che, nonostante si sia fatto ogni sforzo per ottenere tutti i set di dati degli studi disponibili, non i dati tutti erano disponibili per l'analisi dei dati individuali

Nessuno studio ha assegnato in modo casuale i partecipanti a strategie di dosaggio ARB prespecificate o a diversi agenti.

Di conseguenza, non è stato possibile esplorare se una particolare selezione di ARB o strategia di dosaggio fosse superiore a qualsiasi altra (e limitazioni simili si applicano ai  $\beta$ -bloccanti). L'estensione dei risultati della metanalisi agli anziani con sindrome di Marfan è alquanto incerta, poiché solo l'11% dei pazienti assegnati in modo casuale aveva un'età pari o superiore a 40 anni e solo il 6% aveva un'età pari o superiore a 50 anni. Infine, anche in questa metanalisi di tutti gli studi ammissibili e disponibili, il numero di pazienti che hanno avuto esiti clinici maggiori era troppo piccolo per fornire una potenza statistica sufficiente per rilevare il beneficio su tali esiti durante la durata relativamente breve degli studi.

## Angiotensin receptor blockers and $\beta$ blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials

Pitcher et al. ....on behalf of The Marfan Treatment Trialists' Collaboration



## ❖ **8. Saltare la colazione è un fattore di rischio per ipertensione?**

*Ebbene... si*

Ormai un cumulo di dati da studi epidemiologici ha mostrato evidenze che saltare la colazione si correla a maggiori rischi di obesità, diabete mellito di tipo 2 (T2DM), malattie cardiovascolari e mortalità per tutte le cause, ma se esista un rapporto diretto con l'ipertensione non è chiaro: alcuni studi suggeriscono che saltare la colazione può essere un fattore di rischio indipendente per ipertensione negli adulti, mentre altri studi non trovano alcun rapporto, come una recente metanalisi su 425 partecipanti, che ha evidenziato che saltare la colazione per una durata media di 8,6 settimane non ha modificato significativamente la pressione arteriosa (BP). Questo studio è una metanalisi per valutare sistematicamente l'associazione tra saltare la colazione e ipertensione in una popolazione adulta.

### **Il messaggio**

I risultati di questa metanalisi suggeriscono che saltare la colazione si associa a un aumento moderato del rischio di ipertensione nella popolazione adulta. Studi futuri sono necessari per determinare se nellungo termine riprendere l'abitudine della prima colazione si associ con profili di rischio cardiometabolico migliori, tra cui l'ipertensione.

### **Per approfondire**

Sono stati inclusi sei studi osservazionali con 14.189 adulti e 3577 di loro erano skipper della colazione. I risultati aggregati hanno mostrato che saltare la colazione era indipendentemente associato all'ipertensione in queste popolazioni\*: senza eterogeneità significativa (I<sup>2</sup> allo 0%).

*\*OR: 1,20,  
95%CI da 1,08 a 1,33,  
P < 0,001)*

Le analisi dei sottogruppi hanno mostrato che l'associazione tra saltare la colazione e ipertensione negli adulti era coerente nella popolazione generale e nei pazienti con diabete di tipo 2, in studi di diversi paesi, in studi di coorte e trasversali, per skipper di colazione definiti come fare colazione  $\leq 3$  giorni/settimana e come saltare la colazione abituale auto-riferito, e in studi con e senza aggiustamento del BMI (P per differenza di sottogruppo, tutti  $P > 0,10$ ).

In conclusione, saltare la colazione nella popolazione adulta si associa a un rischio moderatamente aumentato di ipertensione. Ulteriori risultati delle analisi di sensibilità hanno mostrato la solidità dei dati. Inoltre, le analisi dei sottogruppi hanno mostrato che la metanalisi non era significativamente influenzata dalle caratteristiche dello studio, come l'origine dei partecipanti, il paese dello studio, il disegno dello studio, la definizione di skipper della colazione, regolazione del BMI e punteggi di qualità degli studi inclusi.

Quindi l'associazione è indipendente anche da fattori come l'obesità..

### **Possibili meccanismi**

1. Saltare la colazione può causare sensazione di fame con apporto di eccesso di cibo nel corso della giornata, portando ad aumento dell'insulina, sovrappeso e obesità. Precedenti studi hanno costantemente dimostrato che saltare la colazione è associato al sovrappeso e all'obesità, che può essere un meccanismo chiave alla base dell'associazione tra il salto della colazione e l'aumento dei rischi cardiometabolici, ma l'obesità da sola non spiega l'associazione.

2. Saltare la colazione può essere un indicatore comportamentale di uno stile di vita malsano, come una cattiva abitudine alimentare, scarsa attività fisica e sonno irregolare. Tutto ciò può esporre i partecipanti a un rischio maggiore di ipertensione
3. Saltare la colazione abitualmente è associato a un aumento dei livelli di marcatori infiammatori sistemici come PRC e l'acetilazione della glicoproteina (GlycA), un biomarcatore infiammatorio emergente, che possono suggerire un'inflammatione cronica come possibile base molecolare per l'associazione tra saltare la colazione e ipertensione.
4. In futuro saranno necessari studi per chiarire i meccanismi alla base dell'associazione tra colazione saltata e ipertensione. Tuttavia, saranno necessari anche studi per determinare se si consuma una colazione regolare a lungo termine gli ex skipper della colazione sono associati a miglioramenti dei profili di rischio cardiometabolico, inclusa l'ipertensione.

### Punti di forza

#### La metodologia

1. Solo studi con analisi multivariate sono state inclusi in questa meta-analisi, che quindi potrebbe fornire un'associazione indipendente tra il salto della colazione e ipertensione.
2. Sono state eseguite analisi di sensibilità e di sottogruppo che suggeriscono la stabilità e la robustezza dei risultati della metanalisi. Quindi...saltare la colazione può essere un fattore di rischio modificabile per l'ipertensione nella popolazione adulta

### .Limiti dello studio

1. il numero di i studi disponibili per la metanalisi è limitato. Non si è stati capaci di determinare un'associazione dose-risposta tra saltare la colazione e ipertensione a seconda della frequenza e la durata delle abitudini di saltare la colazione.
2. Si è stati incapaci di determinare le differenze etniche perché nessuno degli studi inclusi ha riportato il risultato in base all'etnia della popolazione inclusa. Tuttavia, un'analisi di sottogruppo in base al paese dello studio ha mostrato un'associazione coerente tra saltare la colazione e ipertensione in USA, Corea e Ghana
3. Non si può escludere l' influenza di fattori residui che possono confondere l'associazione, come i componenti dietetici.
4. Una relazione causale tra saltare la colazione e l'ipertensione non potrebbe essere derivata da questa metanalisi perché si basa su studi osservazionali

### **Skipping Breakfast Is Associated with Hypertension in Adults: A Meta-Analysis**

Li e coll

International Journal of Hypertension Volume 2022, Article ID 7245223, 9 pages

<https://doi.org/10.1155/2022/7245223>

## ❖ 9. Test genetici per prevedere uno scarso controllo dell'ipertensione?

**ANOVA**  
ANALYSIS OF  
VARIANCE

**GRS**  
Genetic Risk  
Score

**SBP**  
Systolic Blood  
Pressure

**SNP**  
Single Nucleotide  
Polymorphism

l'ipertensione è uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare nel mondo, ma nonostante l'impegno delle istituzioni e delle linee guida internazionali, ancora il 20-50% dei pazienti trattati per ipertensione viene gestito in modo inadeguato. Diversi fattori associati sono stati identificati, come una gestione inadeguata, il sesso maschile, un grado basso di istruzione, l'etnia, l'età.

Ma recentemente si è pensato anche ad una predisposizione genetica: sono state associate diverse varianti genetiche che comporterebbero livelli di controllo più bassi dell'ipertensione, tanto che è stato suggerito lo sviluppo di un test farmacogenetico. Diversi punteggi di rischio genetico (GRS) sono stati proposti per l'ipertensione, soprattutto per smascherare una predisposizione ad un difficile controllo dell'ipertensione.

Tuttavia, non tutti sono d'accordo su questi test farmacogenetici: per alcuni sono affidabili e per altri molto meno, per cui gli Autori del CoLausPsyCola study hanno cercato di confermare questi risultati in un'impostazione basata sulla popolazione.

L'obiettivo quindi è stato quello di valutare se un GRS recente per SBP elevata fosse associato a

1. livelli di SBP tra i partecipanti non trattati
2. scarso controllo dell'ipertensione.

Punteggi di  
rischio genetico

### Il messaggio

Lo studio, uno studio prospettico svolto in Svizzera, CoLausPsyCola study, si è posto l'obiettivo di valutare se un GRS per una SBP elevata sia associato a uno scarso controllo dell'ipertensione.

I risultati sono deludenti: l'utilizzo di un GRS associato ai livelli di SBP non è predittivo del controllo dell'ipertensione, per cui l'uso del GRS per la gestione dell'ipertensione non è giustificato nella pratica clinica.

### Per approfondire

Il controllo dell'ipertensione è stato definito in base a una SBP inferiore a 140 mmHg e una DBP inferiore a 90 mmHg. Un GRS ponderato è stato calcolato da 362 SNP (single nucleotide polymorphism).

Risultati:

	Controlli			
	basale (2003–2006)	primo (2009–2012)	secondo (2014–2017)	terzo (2018–2021)
Selezionati	1.097 (51% uomini, età media 61 anni)	1126 (53% uomini, età 65 anni)	1020 (52% uomini, età 69 anni)	809 (50% uomini, età 71 anni)
Tassi di controllo dell'ipertensione %	50	58	52	59
errore medio_standard aggiustato multivariato per partecipanti controllati vs. non	9.30 ± 0.09 vs. 9.50±0.09 <b>P=0.12</b>	9.32±0.08 vs. 9.53±0.10 <b>P=0.10</b>	9.17 ±0,08 vs. 9.34±0.11 <b>P=0.22</b>	9.18±0.09 vs 9.46±0.11 <b>P=0.07</b>

controllati				
-------------	--	--	--	--

L'analisi della potenza ha mostrato che un minimo di 3.410 persone trattate per l'ipertensione sarebbe necessario per rilevare un'associazione tra GRS e tassi di controllo dell'ipertensione. In particolare, le associazioni positive tra il GRS e livelli di SBP sono state trovate tra i partecipanti non trattati per l'ipertensione, con correlazioni di Spearman<sup>2</sup> che variano tra 0,05 e 0,09 (tutti  $P < 0,05$ ).

### Nota

Un'associazione positiva tra i livelli GRS e SBP è stata trovata tra i partecipanti non trattati in tutti i sondaggi. Al contrario, nessuna associazione significativa è stata trovata tra il GRS e livelli di SBP tra i partecipanti trattati per l'ipertensione.

### Dalla discussione

“I nostri risultati rafforzano così le attuali linee guida europee sull'ipertensione, che affermano che i test genetici di routine per i pazienti ipertesi non sono raccomandati”

### Punti di forza

Questo è uno dei più grandi studi che replicano l'interesse di un GRS nell'etichettare le persone trattate per l'ipertensione. I risultati hanno anche una chiara importanza clinica, poiché dimostrano che i test genetici delle persone con ipertensione non sono raccomandabili in un contesto clinico con gli attuali strumenti genetici.

### Limiti.

1. Questo studio è stato condotto in un unico luogo, in modo che la generalizzabilità non può essere garantita. Tuttavia, questi risultati replicano quelli ottenuti in una popolazione diversa.
2. Lo stato di controllo dell'ipertensione è stato valutato in un unico punto temporale, fatto che potrebbe diminuire artificialmente i tassi di controllo.
3. La dimensione del campione più ampia (1126 al primo follow-up) era considerevolmente più piccola dello studio iniziale che ha definito il GRS.
4. I partecipanti con ipertensione erano più anziani di quelli senza, e diversi studi hanno suggerito che alcuni effetti genetici diminuiscono con l'età. Tuttavia, limitando l'analisi a partecipanti di età inferiore a 65 anni non si è visto alcuna significativa tendenza e sarebbe interessante replicare lo studio anche su un campione più giovane.

### Association between genetic risk of high SBP and hypertension control: the CoLausJPsyColaus study

Marques-Vidala e coll.

Journal of Hypertension 2022, 40:1388–1393

<sup>2</sup> L'indice di correlazione  $R$  per ranghi di Spearman è una misura statistica non parametrica di correlazione. Essa misura il grado di relazione tra due variabili e l'unica ipotesi richiesta è che siano ordinabili, e, se possibile, continue. (Da Wikipedia)

## ❖ 10. Rischio di incidenti automobilistici dopo una prima sincope. Che fare?

Uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione

*Le linee guida della pratica clinica forniscono indicazioni vaghe e incoerenti sulla sicurezza alla guida dopo la sincope, e le restrizioni alla guida correlate alla sincope variano ampiamente a seconda delle giurisdizioni*

### Premessa

La sincope è caratterizzata da un'improvvisa perdita di coscienza e del tono posturale, manifestazioni che se si verificano alla guida possono avere disastrose conseguenze (MVC: motor vehicle crash). Il potenziale di crash correlati alla sincope allarma medici e responsabili politici perché la sincope ogni anno provoca 1,3 milioni di visite in DEA negli Stati Uniti, si ripresenta fino al 9% dei pazienti all'anno, e fino al 10% dei pazienti indirizzati a cliniche specializzate per la sincope riferiscono un episodio durante la guida. In risposta, molte giurisdizioni obbligano le persone a più alto rischio di recidiva di sincope di smettere temporaneamente di guidare. In realtà però, a tale proposito, i risultati dei vari studi sono contrastanti: alcuni studi indicano che gli incidenti legati alla sincope sono rari e affermano che le gravose restrizioni alla guida sono ingiustificate; altri giungono a conclusioni opposte, cioè che il rischio di incidente correlato alla sincope è sostanziale e ritengono addirittura che le attuali restrizioni alla guida siano insufficienti. Il fatto è che la maggior parte degli studi sulla sincope e sul rischio di MVC hanno importanti limitazioni metodologiche come la mancanza di un gruppo di controllo, si basano sui dati di incidenti auto-riferiti, sono di piccole dimensioni e difficilmente si possono estendere ai pazienti tipicamente osservati nella pratica clinica di routine. I rischi stradali differiscono plausibilmente in base al sottotipo di sincope (p. es., vasovagale, ortostatica, cardiogena), ma la maggior parte degli studi più ampi si basa su dati amministrativi e non è in grado di distinguere tra questi gruppi. Di conseguenza, le linee guida della pratica clinica forniscono indicazioni vaghe e incoerenti sulla sicurezza alla guida dopo la sincope, e le restrizioni alla guida correlate alla sincope variano ampiamente a seconda della giurisdizione.

*Le idee non sono ancora chiare per la notevole varietà dei dati raccolti finora.*

*Conta anche il tipo di sincope*

Gli avvertimenti del medico ai pazienti potenzialmente inabili alla guida sono associati a una riduzione dei successivi traumi stradali, ma impongono anche sostanziali oneri sociali e finanziari alle persone consigliate o costrette a smettere temporaneamente di guidare. Riconoscendo che i dati del mondo reale sui rischi di incidente dopo la sincope possono aiutare i medici, i responsabili politici e i pazienti a orientarsi nel processo decisionale di idoneità alla guida, è stato condotto uno studio osservazionale di coorte basato sulla popolazione sul rischio di incidente dopo una visita in DEA per sincope al primo episodio

*Importanza delle avvertenze da parte del medico*

## Il messaggio

Un primo episodio di sincope è associata ad un aumentato rischio di successivo incidente automobilistico?

Questo studio di coorte osservazionale retrospettivo basato sulla popolazione ha esaminato 9,223 pazienti che hanno visitato il DEA per sincope al primo episodio e 34.366 pazienti di controllo abbinati che hanno visitato il DEA per una condizione diversa dalla sincope. I ricercatori hanno scoperto che il rischio di incidente automobilistico durante l'anno successivo era simile in entrambi i gruppi.

Contrariamente ai risultati di studi precedenti, questi risultati suggeriscono che potrebbero non essere necessarie restrizioni alla guida più rigorose dopo la sincope

## Per approfondire

L'obiettivo dello studio era di esaminare il rischio di MVC tra i pazienti che visitavano un DEA in occasione di un primo episodio di sincope: si tratta di uno studio di coorte osservazionale retrospettivo basato sulla popolazione, condotto nella Columbia Britannica, in Canada.

*I pazienti che visitavano uno qualsiasi dei 6 DEA urbani per sincope e collasso sono stati abbinati per età e sesso a 4 pazienti di controllo che visitavano lo stesso DEA nello stesso mese per una condizione diversa dalla sincope. Le cartelle cliniche di DE dei pazienti erano collegate alle cartelle cliniche amministrative, alla storia di guida e ai rapporti dettagliati sugli incidenti.*

La sopravvivenza senza incidenti tra i soggetti con sincope è stata quindi confrontata con quella tra i pazienti di controllo abbinati. Le analisi dei dati sono state eseguite da maggio 2020 a marzo 2022.

## Outcome

Coinvolgimento come conducente in un MVC nell'anno successivo alla visita dell'indice ED. Gli incidenti sono stati identificati utilizzando i dati sui sinistri assicurativi e i rapporti sugli incidenti della polizia.

## Risultati

La coorte dello studio comprendeva 43.589 pazienti (9.223 pazienti con sincope e 34.366 controlli; età mediana 54 anni, IQR:35-72 anni; 51,3% donne; 11,5% residenti nelle zone rurali.

Al basale, i tassi di incidenza grezzi di MVC tra i gruppi di sincope e di controllo erano più elevati rispetto alla popolazione generale (rispettivamente 12,2, 13,2 e 8,2 incidenti ogni 100 anni conducente).

Nell'anno successivo alla visita indica al DEA,

- 846 primi incidenti si sono verificati nel gruppo sincope
- 3.457 primi incidenti si sono verificati nel gruppo di controllo, indicando nessuna differenza significativa nel successivo rischio di MVC (p=0,07). \*

\*9,2% vs 10,1%; aHR, 0,93  
95%CI da 0,87 a 1,0;

\*\*aHR, 1,07; 95%CI da 0,84 a 1,36.

- Il successivo rischio di crash tra i pazienti con sincope non è aumentato significativamente nei primi 30 giorni dopo la visita indice al DEA ( $p=0,56$ ) \*\* o tra i sottogruppi a più alto rischio di eventi avversi dopo la sincope ( es., età >65 anni; sincope cardiogena; punteggio di rischio sincope canadese  $\geq 1$ ).

## Conclusioni

In questo studio di coorte osservazionale, multicentrico e retrospettivo basato sulla popolazione, si è scoperto che 9.223 conducenti che visitavano il pronto soccorso per sincope mostravano un successivo rischio di incidente non diverso da quello osservato tra i controlli abbinati che visitavano il pronto soccorso per una condizione diversa dalla sincope. Non sono state trovate prove di un aumento del rischio di incidente nel primo mese dopo la visita al pronto soccorso o tra i sottogruppi a più alto rischio di eventi avversi dopo la sincope. Tra il sottogruppo con *definita o probabile* sincope di causa vasovagale, è stato osservato un minor rischio di successivo crash rispetto ai controlli.

I rischi di crash tra i pazienti con sincope e tra i pazienti di controllo hanno superato quelli della popolazione generale.

Insieme, questi dati suggeriscono che le attuali restrizioni alla guida dopo il primo episodio di sincope del primo episodio affrontano adeguatamente il rischio di un successivo incidente correlato alla sincope.

## Dalla discussione

I medici e i responsabili politici dovrebbero considerare diversi fattori chiave nell'interpretazione dei risultati di questi studi.

In primo luogo, i tassi di incidente relativi dopo la sincope possono apparire inaspettatamente bassi perché il rischio di incidente di base tra i controlli era sostanzialmente più alto rispetto al conducente medio.

In secondo luogo, le persone potrebbero aver ridotto la loro esposizione alla guida (ad es. miglia o ore di guida alla settimana) dopo la sincope perché un medico ha detto loro di smettere temporaneamente di guidare. Teoricamente, una forte diminuzione dell'esposizione stradale potrebbe aver mascherato un forte aumento del *rischio di incidenti durante la guida* (potenzialmente per incapacità correlata alla sincope). Tuttavia, i medici raramente fornivano consigli sulla guida e i pazienti nei gruppi di sincope e di controllo hanno acquisito un numero simile di contravvenzioni successive, argomentando contro una riduzione sostanziale dell'esposizione stradale dopo la sincope.

In terzo luogo, i medici potrebbero aver identificato e limitato la guida in modo appropriato solo ai pazienti a più alto rischio di recidiva della sincope.

Nel complesso, non sembra plausibile che i primi 2 meccanismi smascherino un aumento clinicamente significativo del rischio di incidenti dopo la tipica visita al pronto soccorso per la sincope al primo episodio; il terzo meccanismo invece indica che lo screening medico per i conducenti non idonei dal punto di vista medico sta funzionando come previsto.

Quindi questi risultati possono rassicurare medici e pazienti sul fatto che il tipico paziente visto al pronto soccorso per la sincope al primo episodio ha un rischio di crash inferiore rispetto a quanto implicano i studi precedenti.

### *Fattori chiave*

*Dopo l'incidente si effettuano più controlli*

*Anche i medici e i pazienti tendono ad essere più prudenti*

*Corretta identificazione e provvedimenti dopo l'incidente*

*Solo pazienti a più alto rischio*

## Punti di forza

- È stato utilizzato un disegno semplice di coorte basato sulla popolazione che ha prodotto rischi sia assoluti che relativi
- È stato verificata la diagnosi di sincope utilizzando la revisione della cartella clinica
- Ci si è basati su dati MVC oggettivi (piuttosto che auto-riferiti) del mondo reale che distinguevano i conducenti dai passeggeri
- È stato selezionato un gruppo di controllo altamente rilevante
- Si è tenuto conto dei rischi concorrenti, tra cui la sospensione della licenza e la morte, prima di analizzare i 4.303 outcome ammissibili del primo incidente

Sono stati esaminati i sottogruppi ad alto rischio

## Limiti

- È stata identificata la sincope utilizzando la codifica diagnostica standard, ma non sono state incluse diagnosi più specifiche che potrebbero causare sincope (p. es., tachicardia ventricolare, arresto cardiaco, embolia polmonare, ipotensione). La sola codificazione diagnostica della sincope aveva solo una modesta specificità per la sincope
- In modo rassicurante, i soggetti con sincope *definita* o *probabile* hanno mostrato risultati simili all'analisi primaria.
- La maggior parte dei pazienti in questo studio aveva una sincope vasovagale al primo episodio e, quindi, non sarebbe stata sottoposta ad alcun avviso o restrizione alla guida.
- Il BC Motor Vehicle Act richiede ai medici di segnalare i conducenti potenzialmente non idonei solo se continuano a guidare dopo essere stati avvisati.
- Tutti i partecipanti erano in possesso di una patente di guida, ma mancavano i dati sull'esposizione stradale individuale. È probabile che misure sostitutive dell'esposizione stradale siano insensibili ai cambiamenti nelle abitudini di guida.

## **Syncope and the Risk of Subsequent Motor Vehicle Crash A Population-Based Retrospective Cohort Study**

Staples e coll.

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2865