

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d' Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.12.2022

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Aldo Pende

SOMMARIO		
1	Trigliceridi e ipertensione: c'è un rapporto. Ma quali sono i mediatori?	2
2	Sospendere acei/arb nell'insufficienza renale cronica con iperpotassiemia?	6
3	Inibizione del RAS in pazienti con malattia renale cronica in stadio avanzato	9
4	Variabilità della pressione arteriosa a breve termine e insufficienza renale cronica in pazienti con ipertensione.	12
5	Terapia endovascolare vs terapia medica nei pazienti con ictus da occlusione dei vasi medi	15
6	Trattamenti per l'obesità e ipertensione	20
7	Pressione arteriosa dopo il trattamento intensivo dello SPRINT: un ritorno alla realtà	24
8	Controllo della pressione durante la pandemia	28
9	Ruolo dell'uromodulina nell'ipertensione sensibile al sale	31
10	Trattamento dell'ipertensione con comorbilità. Una review dell'ESC	37

## ❖ 1. Trigliceridi e ipertensione: c'è un rapporto. Ma quali sono i mediatori?

**DBP**  
Pressione  
diastolica

**LC**  
Conta  
linfocitaria

**MR**  
Randomizzazione  
mendeliana

**SBP**  
Pressione  
sistolica

**SNP**  
Polimorfismi a  
singolo  
nucleotide

**Tg**  
Trigliceridi

I progressi tecnologici nella genotipizzazione hanno consentito studi su larga scala che hanno identificato numerosi meccanismi molecolari alla base di malattie complesse come l'ipertensione. I progressi metodologici hanno consentito di riproporre i dati genetici per testare ipotesi biologiche esplorando le interrelazioni eziologiche tra biomarcatori e malattia.

Nell'attuale numero di Hypertension, Liu e coll. sfruttano grandi archivi di dati sulle associazioni tra un importante numero di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP),\* malattie e biomarcatori, per caratterizzare meglio un' associazione, già conosciuta, tra livelli elevati di trigliceridi sierici (Tg) ed ipertensione arteriosa.

Negli studi epidemiologici scoprire le relazioni causali rimane un problema, a causa di limitazioni come bias di selezione, confondimenti non misurabili, potenziale causalità inversa ed impossibilità a misurare un gran numero di fattori di rischio in una singola popolazione.

La randomizzazione mendeliana (MR) può venirci in aiuto: il quadro analitico della randomizzazione mendeliana verifica l'ipotesi che, se un' esposizione (Tg, in questo caso) determina un risultato (SBP e DBP, in questo caso), la misura in cui un SNP modula il risultato è proporzionale al suo effetto sull'esposizione. Idealmente, ogni SNP indipendentemente rappresenta un meccanismo molecolare distinto (pleiotropico) che modula l'esposizione.

In altre parole, un solo SNP potrebbe modulare il rapporto tra trigliceridi ed ipertensione.

Questi tipi di analisi derivano da archivi di dati genetici pubblicamente disponibili di associazioni tra milioni di SNP e un' ampia raccolta di biomarcatori, *trait* o malattie in numerose popolazioni.

*le prove esistenti indicano che i trigliceridi elevati possono influenzare la BP ma i meccanismi sottostanti non sono completamente compresi. Qui, miriamo a identificare gli intermediari delle associazioni dei trigliceridi con la SBP e la DBP.*

*Anche un solo SNP potrebbe modulare rapporto tra trigliceridi e ipertensione*

*\* Un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP), è un polimorfismo, cioè una variazione, del materiale genico a carico di un unico nucleotide (unità ripetitiva costitutiva di RNA e DNA), tale per cui l'allele polimorfico risulta presente nella popolazione in una proporzione superiore all'1%.*

Il presente studio è stato il primo a costruire uno strumento genetico dell' esposizione ai Tg ed a utilizzare un quadro di randomizzazione mendeliana per confermare un' associazione tra elevati livelli di Tg ed ipertensione sistolica e diastolica.

Gli autori hanno individuato strumenti genetici per i Tg associati o non associati alla BP.

Nel complesso questi risultati suggeriscono che:

1. Tg più alti possono determinare un aumento della BP
2. la BP non guida i Tg

### 3. Tg e BP non sono semplicemente comorbidità di un comune mediatore a monte come per es. l'obesità.

Gli autori quindi si chiedono in che modo i livelli elevati di Tg medino i loro effetti sulla BP. A differenza degli studi epidemiologici tradizionali, gli studi di associazione genetica non richiedono che 2 variabili siano misurate nella stessa popolazione. Questa caratteristica ha consentito studi cosiddetti di phenome-wide-association, in base ai quali un' esposizione misurata in una popolazione può essere esaminata rispetto a un' ampia raccolta di *trait* misurati in altre popolazioni. Inoltre, le esposizioni possono essere scomposte nei loro distinti meccanismi molecolari (ciascuno rappresentato da un SNP associato all' esposizione) ed ogni meccanismo può essere testato individualmente per le associazioni. Utilizzando quest' ultimo approccio, gli autori hanno identificato 39 tratti associati a 2 o più SNP associati anche ai livelli di Tg.

Tra questi, la frequenza del polso e la conta dei linfociti sembravano mediare parzialmente l' associazione tra i livelli di Tg e la BP, indipendentemente dall' indice di massa corporea.

*In che modo i livelli elevati di Tg mediano i loro effetti sulla BP?*

*39 trait associati a 2 o più SNP associati anche ai livelli di Tg.*

### Il messaggio

Senza ipotesi specifiche, sono stati utilizzati approcci basati sulla randomizzazione mendeliana per selezionare potenziali mediatori delle vie che collegano trigliceridi e BP in un ampio spettro di possibili fenotipi associati ai trigliceridi. Sono state anche identificate la frequenza cardiaca e la conta dei linfociti per mediare il collegamento trigliceridi/BP, ormai convalidato da dati osservazionali su larga scala.

#### Risultati

La conta dei linfociti ha mediato l'associazione dei trigliceridi sia con la SBP che con la DBP mentre la frequenza cardiaca ha mediato solo l'associazione dei trigliceridi con la DBP. Inoltre, alcuni tratti associati ai trigliceridi identificati inaspettatamente (p. es., i reticolociti) in questo studio possono fornire alcune nuove ipotesi sul meccanismo patogeno dei trigliceridi elevati.

*Potenziali mediatori*  
- *Pulsazioni*  
- *linfociti*

### Per approfondire

I polimorfismi a singolo nucleotide associati ai trigliceridi sono stati estratti e utilizzati per abbinare i fenotipi in PhenoScanner. Dall' ampio spettro di possibili *trait* associati ai trigliceridi, i potenziali mediatori che collegano i trigliceridi alla BP sono stati esclusi dalla MR e dall' analisi di mediazione basata sulla MR. Inoltre, i dati osservazionali trasversali di 206 341 adulti sono stati utilizzati per validare i mediatori identificati a livello genetico.

Risultati: Tra i quasi 100 fenotipi grezzi abbinati a 313 polimorfismi a singolo nucleotide associati ai trigliceridi, 39 *trait* sono stati filtrati e integrati nell' analisi successiva. Con un ulteriore filtraggio mediante analisi MR, solo la frequenza del polso e la conta dei linfociti (LC) sono stati identificati come mediatori indipendenti. L' analisi della mediazione basata sulla MR ha mostrato che l' LC geneticamente prevista potrebbe mediare il 9,2% dell'associazione dei trigliceridi con la SBP. Le pulsazioni e l'LC geneticamente previste potrebbero mediare rispettivamente il 18,3% e il 17,6% dell' associazione dei Tg con la DBP.

Anche i dati osservazionali supportano il ruolo di mediazione della frequenza cardiaca e della LC.

*Solo la frequenza del polso e la conta dei linfociti sono stati identificati come mediatori indipendenti*

#### Conclusioni:

I risultati attuali hanno evidenziato il ruolo causale di mediazione della frequenza cardiaca e della LC sul percorso dai trigliceridi alla BP e possono contribuire ad una

migliore comprensione del meccanismo patogeno mediante il quale alti trigliceridi influenzano altri fattori cardio-metabolici.

Con l' aiuto di dati genetici ed osservazionali su larga scala, questo studio fornisce prove evidenti dell' effetto mediatore della frequenza cardiaca e dell' LC sul percorso causale dai trigliceridi alla pressione arteriosa. Questi risultati suggeriscono che livelli elevati di trigliceridi possono influenzare la pressione arteriosa *inducendo infiammazione ed attivazione di SNP*. Inoltre, alcuni tratti associati ai trigliceridi (p. es., i reticolociti) che sono stati trovati inaspettatamente in questo studio possono fornire alcune nuove informazioni sul meccanismo patogenetico sottostante dell' ipertrigliceridemia.

## Dalla discussione

“In questo studio, per la prima volta, abbiamo identificato i fattori che collegano i trigliceridi alla BP a livello genetico. Sebbene il nostro studio illumini ulteriormente i potenziali meccanismi attraverso i quali livelli più elevati di trigliceridi circolanti influenzano la BP, ci sono ancora diverse limitazioni su cui dobbiamo essere vigili quando interpretiamo questi risultati.

La pleiotropia\* è un problema che deve essere affrontato nell' analisi RM. Sebbene abbiamo eseguito analisi di sensibilità multiple per esaminare la validità e la robustezza dei risultati, dobbiamo comunque essere vigili sul potenziale bias causato dalla pleiotropia.

*\*La pleiotropia è un fenomeno genetico per il quale un unico gene determina effetti fenotipici multipli, a prima vista, anche non correlati fra di loro. Tale capacità, in realtà, è soltanto apparente perché l'effetto primario del gene rimane unico, ma determina una serie di conseguenze*

Inoltre, poiché la maggior parte dei dati GWAS\* utilizzati in questo studio proveniva da popolazioni europee, l' estrapolazione di questi risultati ad altre etnie dovrebbe essere eseguita con cautela.

*\*Nell'epidemiologia genetica, uno studio di associazione genome-wide (GWAS), è un'indagine di tutti, o quasi tutti, i geni di diversi individui di una particolare specie per determinare le variazioni geniche tra gli individui.*

In terzo luogo la parziale sovrapposizione del campione della banca britannica (UKB) rendeva poco chiaro se implementare metodi di analisi MR ad 1 od a 2 campioni. Alcuni studi hanno dimostrato che può essere sicuro utilizzare la MR a 2 campioni per una parziale sovrapposizione di campioni in database di grandi dimensioni come l' UKB. Pertanto abbiamo ancora utilizzato il framework MR a 2 campioni per l' analisi in questo studio, sebbene ciò possa portare a un potenziale overfitting.”

## Dall' editoriale

I risultati di questo studio relativi alla conta dei linfociti concordano con uno studio genetico precedente che mostrava che la conta dei linfociti determinata geneticamente era positivamente associata sia alla SBP che alla DBP. I linfociti sono un insieme eterogeneo di cellule coinvolte nelle funzioni immunitarie ed un' associazione con la conta dei linfociti lascia aperta la questione su quali sottopopolazioni di linfociti stiano guidando l' associazione e dei meccanismi alla base dell' associazione.

In uno studio fondamentale su topi privi di linfociti B e T, gli animali hanno dimostrato una risposta ipertensiva attenuata all' angiotensina II, un effetto collegato alla sottopopolazione T. Tuttavia, anche all' interno della linea T, diverse sottopopolazioni hanno funzioni eterogenee e relazioni diverse con l' ipertensione. Inoltre, il contesto in cui questi sottoinsiemi possono essere attivati può comportare differenti risposte

Linfociti

*Il contesto in cui sottoinsiemi linfocitari possono essere attivati può comportare differenti risposte*

pressorie. Pertanto, mentre la relazione tra conta dei linfociti e BP identificata nel presente studio evidenzia un ruolo del sistema immunitario nella modulazione della BP, l'analisi della complessa relazione meccanicistica tra questa classe di globuli bianchi e l'ipertensione rimane un'area di ricerca attiva. Alcuni biomarcatori infiammatori sono stati identificati, ma non sono altamente specifici; rimane il fatto che i collegamenti esistono e che sarà importante analizzare ulteriormente i meccanismi specifici che guidano l'interazione osservata tra la conta dei trigliceridi, la conta dei linfociti e la BP.

*pressorie.  
È tutto da  
studiare, ma i  
collegamenti  
esistono*

Le associazioni tra frequenza cardiaca/Tg/BP nel presente studio sono discordanti, in quanto gli autori hanno identificato un'associazione positiva con DBP ed un'associazione inversa con SBP. Una possibile spiegazione è che la frequenza cardiaca (FC) abbassa la pressione differenziale, esercitando così un effetto negativo sulla SBP e un effetto positivo sulla DBP. Ciò potrebbe riflettere un rischio sottostante per malattie cardiovascolari come la cardiomiopatia, una complicanza ben descritta di DBP elevata.

Pulsazioni

Gli autori propongono anche una serie di meccanismi che collegano FC/Tg/BP tra cui il segnale dell'insulina, l'attivazione del sistema nervoso simpatico ed alterazioni umorali. Sebbene tali meccanismi siano stati associati indipendentemente al rimodellamento vascolare, la potenziale connessione tra rischio metabolico e rischio infiammatorio è particolarmente interessante. Nonostante l'interazione ben descritta tra metabolismo ed infiammazione nel cancro, l'interconnessione tra metabolismo, infiammazione e malattie cardiovascolari è meno chiara.

Meccanismi  
possibili

Nell'approccio agli studi genetici, è imperativo interpretare i risultati nel contesto dei limiti intrinseci dei disegni di studio. Sebbene il quadro di randomizzazione mendeliana sia spesso utilizzato per valutare le relazioni "causali" tra esposizioni e risultati, le inferenze di causalità si basano su ipotesi che spesso non possono essere verificate direttamente. Inoltre, la spinta a costruire studi genetici sempre più ampi per ottimizzare la scoperta di nuove associazioni SNP ha portato alla messa in comune di un gran numero di coorti esistenti. Pertanto, gli studi genetici di tratti diversi avranno spesso individui sovrapposti, come è avvenuto qui, e le analisi dei dati derivati da questi dati possono portare agli stessi bias che influiscono sugli studi epidemiologici tradizionali, inclusa la causalità inversa. Pertanto, la convalida dei risultati genetici utilizzando set di dati ortogonali è fondamentale. Sono spesso necessari studi epidemiologici prospettici per definire l'entità delle associazioni e il potenziale beneficio terapeutico della modulazione di un mediatore di malattia, soprattutto in età avanzata.

*Attenzione!  
... gli studi genetici  
di trait diversi  
avranno spesso  
individui sovrapposti,  
come è avvenuto qui,  
e le analisi dei dati  
derivati da questi dati  
possono portare agli  
stessi bias che  
influiscono sugli  
studi epidemiologici  
tradizionali, inclusa  
la causalità inversa.*

È importante sottolineare che studi genetici come questo di Liu et al. possono identificare rapidamente nuove ipotesi interessanti che possono guidare la costruzione di studi epidemiologici e scientifici di base efficienti e mirati per convalidare queste ipotesi e facilitare la traduzione dei risultati nella pratica clinica.

#### **Potential Mediators of Causal Associations of Circulating Triglycerides With Blood Pressure: Evidence From Genetic and Observational Data**

Liu e coll.

Hypertension. 2022;79:2439–2447. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19510 November 2022

#### **Leveraging Genetics to Dissect a Triglyceride-Blood Pressure Association**

Agrawal

Hypertension Volume 79, Issue 11, November 2022; Pages 2448-2450

EDITORIAL

## ❖ 2. Sospendere ACEI/ARB nell'insufficienza renale cronica con iperpotassiemia?

*2 nuovi farmaci sono diventati disponibili per la gestione dell' iperkaliemia: patiomer e sodio zirconio ciclosilicato.*

*Entrambi si legano saldamente al potassio nell'intestino in maniera selettiva e il complesso viene poi espulso con feci.*

I benefici del blocco del sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS) in pazienti con malattie renali croniche (CKD) e proteinuria sono ben consolidati. Grandi studi randomizzati hanno dimostrato che questi agenti hanno effetti protettivi sui reni e anti-proteinurici nonché la proprietà di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (CV). Di conseguenza, le linee guida li raccomandano come agenti di prima linea per pazienti con CKD.

L' iperkaliemia è un fattore di rischio indipendente per le aritmie, mortalità e ospedalizzazione; la sua eziologia è molteplice, con diversi fattori di rischio, come CKD, scompenso cardiaco e diabete mellito. Inoltre, anche gli inibitori RAAS (RAAS-I) aumentano il rischio di iperkaliemia.

*I RAAS-I sono terapie basate sull'evidenza che rallentano la progressione malattia renale cronica, ma possono causare iperkaliemia*

Quindi CKD e RAAS-I può essere un cocktail piuttosto pericoloso. Non esiste uno standard di cura per la gestione dell' iperkaliemia nei pazienti con CKD: il trattamento e la prevenzione dell' iperkaliemia ricorrente comportano una dieta a basso contenuto di potassio, la correzione dell' acidosi metabolica e l' uso di resine a scambio cationico o leganti. E quando si associano i RAAS-I? La strategia più comune è ovviamente la loro riduzione o la loro sospensione. Ma è la strategia giusta? Gli esiti a lungo termine associati a questa strategia sono sconosciuti.

Ora, a tale proposito, Leon e coll. hanno pubblicato su AJKD uno studio di coorte basato su popolazione, proprio per valutare il rischio di mortalità per tutte le cause ed il rischio CV, gli eventi CV fatali e non fatali e l' inizio della dialisi con l' interruzione del RAAS-I nei pazienti con CKD ed iperkaliemia.

### Il messaggio

L' iperkaliemia in pazienti con CKD è comune e potenzialmente pericolosa per la vita. Dopo un episodio correlato all' uso di un RAAS-I , l' interruzione o la riduzione della dose del RAAS-I è comune nella pratica clinica, ma in questo studio di coorte retrospettivo basato su popolazione, l' interruzione del RAAS-I è stata associata ad un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause e di eventi cardiovascolari. Queste associazioni erano dose-dipendenti, nel senso che la sospensione dava più outcome sfavorevoli della riduzione della dose, ma anche la riduzione, rispetto alle dosi massimali, dava outcome più sfavorevoli.

Il messaggio quindi è che è meglio continuare, anche a dosi piene, inserendo però una terapia ipokaliemizzante.

### Per approfondire

Lo studio ha mirato a valutare l' associazione della sospensione dei RAAS-I dopo un episodio di iperkaliemia in pazienti con CKD.

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo su 7.200 adulti a Manitoba e 71.290 in Ontario, Canada, con un episodio di iperkaliemia de novo correlato all' inibitore RAAS (sK  $\geq$  5,5 mmol/l) e CKD.

Risultati:

Outcome primario: mortalità per tutte le cause.

Outcome secondari: mortalità cardiovascolare (CV), eventi CV fatali e non fatali, inizio dialisi ed un outcome di controllo negativo (chirurgia della cataratta).

Approccio analitico: i modelli (rischi proporzionali di Cox) hanno esaminato l' associazione di:

- continuazione vs interruzione RAAS-I

e outcome utilizzando l' approccio intention to treat.

Le analisi di sensibilità includevano analisi dipendenti dal tempo, dose-dipendenti e abbinate alla propensione.

Risultati

Il potassio medio e eGFR erano rispettivamente di

- 5,8 mEq/L e 41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a Manitoba e
- 5,7 mEq/L e 41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in Ontario.

In entrambe le coorti l' interruzione del RAAS-I era associata a un rischio più elevato di

- mortalità per tutte le cause
- mortalità CV
- aumento del rischio di iniziare la dialisi (tabella)

#### INTERRUZIONE

	Manitoba	Ontario
Mortalità per tutte le cause	HR, 1,32 95%CI da 1,22 a 1,41	HR, 1,47 95%CI da 1,41 a 1,52
Mortalità cardiovascolare	HR, 1,28 95%CI da 1,13 a 1,44	HR, 1,32 95%CI da 1,25 a 1,39
Rischio di iniziare la dialisi	HR, 1,65 95%CI da 1,41 a 1,85	HR, 1,11 95%CI da 1,08 a 1,16

#### Dalla discussione

In questo studio di coorte basato sulla popolazione, l' interruzione degli inibitori del RAAS è stata associata ad un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause e CV, eventi CV fatali e non fatali, ed inizio della dialisi. Queste associazioni erano dose-dipendenti ed erano ampiamente concordanti in due coorti analizzate parallelamente utilizzando sia le analisi dipendenti dal tempo che gli approcci dipendenti dal tempo. “I nostri risultati sono alla base dell' importanza di inibitori RAAS in pazienti con CKD cronica e suggeriscono che strategie per mantenere la continuità dei RAAS-I dopo un episodio di iperkaliemia possono migliorare gli outcome clinici.”

Anche una diminuzione dei dosaggi era associata a un minor rischio di mortalità per tutte le cause e mortalità CV rispetto all' interruzione, suggerendo un beneficio residuo degli inibitori RAAS pur con dosi più basse, ma la dose massima di RAAS-I era ancora associata ai massimi benefici per la sopravvivenza.

Ciò può suggerire che, quando possibile, gli operatori sanitari dovrebbero considerare di continuare i RAAS-I a dosi target dopo un episodio di iperkaliemia. In termini di implicazioni di ricerca, 2 nuovi farmaci sono diventati disponibili per la gestione dell'

*quando possibile gli operatori sanitari dovrebbero considerare di continuare i RAAS-I a dosi target dopo un episodio di iperkaliemia*



iperkaliemia: patiomer e sodio zirconio ciclosilicato. Studi che valutano l' uso di questi farmaci hanno dimostrato che nelle popolazioni con CKD possono efficacemente ridurre ed in modo sicuro i livelli sierici di potassio pur mantenendo la terapia con inibitori RAAS. Studi a lungo termine con questi farmaci su CV e gli esiti renali sono in corso e possono aiutare a confermare i nostri risultati.

#### Punti di forza

- ampia dimensione del campione, coerenza dei risultati in un' altra coorte e completa acquisizione di eventi sanitari, comprese tutte le prescrizioni.
- Lo studio ha utilizzato diverse analisi di sensibilità ed un' analisi indipendente esterna dei risultati.

#### Limiti

- Il loro uso concomitante potrebbe non essere completamente catturato.
- Non erano disponibili informazioni sulla pressione arteriosa. La bassa BP potrebbe aver portato all' interruzione e potrebbe anche aver portato ad un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause.
- La causa di sospensione degli inibitori RAAS non è nota

In conclusione, i risultati dello studio dimostrano che la continuazione dei RAAS-I dopo un episodio di iperkaliemia si associa comunque ad un miglioramento della sopravvivenza totale e degli eventi CV nei pazienti con insufficienza renale cronica. E alle dosi massime raccomandate. Ecco che l' opportunità offerta dai nuovi farmaci (patiomer e sodio zirconio ciclosilicato ) per abbassare il potassio senza interrompere la terapia può essere preziosa.

#### **Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study**

Leon e coll.

Am J Kidney Dis. 80(2):164-173. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.01.002



*Sempre in riferimento alla sospensione dei RAS-I nell'insufficienza renale, nel numero di Novembre del NEJM sono stati pubblicati i risultati dello studio STOP-ACE, che sostanzialmente concordano con quanto sopra.*

### ❖ 3. Inibizione del RAS in pazienti con malattia renale cronica in stadio avanzato Lo studio STOP ACEi

Editoriale

#### **Sospensione degli inibitori RAS nella malattia renale cronica avanzata. Si è verificato un equilibrio?**

<p>Il blocco del sistema renina-angiotensina (RAS) è reno-protettivo al di là dell'abbassamento della pressione arteriosa, specialmente nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) lieve-moderata, ma tale nefro-protezione è molto più efficace quando i pazienti con CKD hanno proteinuria. Quindi i nefrologi si chiedono continuamente se sia opportuno continuare a prescrivere RAS-i ai pazienti con CKD avanzata (stadio 4 o 5), dati i rischi percepiti. E molti pensano (sperano) che interrompere quel trattamento possa portare ad un aumento (comunque modesto) del tasso di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), senza contare il timore dell'iperkaliemia e di altri eventi avversi quando l'inibizione del RAS viene continuata.</p>	
<p>Sebbene recenti analisi retrospettive ed osservazionali abbiano suggerito che continuare i RAS-i possa aiutare a scongiurare la necessità della dialisi, le questioni irrisolte riguardanti gli eventi avversi sono molteplici. Studi osservazionali e metanalisi hanno fornito risultati diversi per quanto riguarda l'uso dei RAS -I in pazienti con CKD avanzata, ma le evidenze da studi randomizzati e controllati sono ancora limitate se non contraddittorie.</p>	
<p>Certo, gli studi osservazionali hanno molti problemi intrinseci. Inoltre anche i risultati delle metanalisi sull'argomento non sono decisive. Con questo background, i risultati dello studio randomizzato e controllato STOP-ACEi erano molto attesi.</p>	
<p><b>Il messaggio</b></p> <p>In questo studio in aperto che ha coinvolto 411 pazienti che assumevano RAS-i, Bhandari e coll. non ha riscontrato differenze significative nell'eGFR a 3 anni (outcome primario) tra i pazienti assegnati a ricevere RAS-i e quelli cui era stato interrotto il trattamento. Gli AA. hanno anche riscontrato risultati simili nei due gruppi rispetto alla necessità di dialisi ed all'incidenza di eventi avversi, anche se il numero di pazienti con eventi cardiovascolari è stato più elevato nel gruppo <i>interruzione</i> che nel gruppo <i>continuazione</i> (rispettivamente 108 e 88). Inoltre, secondo analisi di sottogruppi pre-specificate, interrompere i RAS-i ha prodotto pochi benefici ed in pratica i rischi dell'interruzione hanno superato i benefici.</p>	
<p><b>Per approfondire</b></p> <p>In questo studio multicentrico in aperto, sono stati assegnati in modo casuale pazienti con malattia avanzata e malattia renale cronica progressiva (eGFR, &lt;30 ml al minuto per 1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea) ad interrompere o continuare la terapia con RAS-i.</p>	

<p>L'outcome primario era l'eGFR a 3 anni.          Gli outcome secondari includevano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lo sviluppo della malattia renale allo stadio terminale (ESKD);</li> <li>• un composto di una diminuzione superiore al 50% dell' eGFR o dell' inizio della terapia sostitutiva renale inclusa l' ESKD;</li> <li>• ricovero;</li> <li>• pressione arteriosa;</li> <li>• capacità di esercizio;</li> <li>• qualità della vita.</li> </ul> <p>I sottogruppi prespecificati sono stati definiti in base ad età, eGFR, tipo di diabete, pressione arteriosa media e proteinuria.</p>	
--	--

<p><b>RISULTATI</b>          A 3 anni, tra i 411 pazienti arruolati, la media dei minimi quadrati (<math>\pm</math>SE) eGFR era</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gruppo <i>sospensione</i> 12,6 <math>\pm</math>0,7 ml al minuto per 1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• gruppo <i>continuazione</i> 13,3 <math>\pm</math>0,6 ml al minuto per 1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> <p>con un valore negativo favorente l'outcome nel gruppo <i>continuazione</i>.*</p>	<p>*differenza, -0,7          95%CI da -2,5 a 1,0; P = 0.42</p>
--	---

## CONCLUSIONI

Nei pazienti con malattia renale cronica avanzata e progressiva, la sospensione dei RAS-i non era associata ad una significativa differenza tra i gruppi nel tasso di diminuzione a lungo termine dell' eGFR.

### Dal commento editoriale

Come per tutti gli studi, lo studio STOP-ACEi ha alcune limitazioni che ne influenzano la generalizzabilità.

Dei 17.290 pazienti nelle banche dati nazionali che erano stati valutati, solo 1210 (circa il 7%) sono stati considerati ammissibili; di questi pazienti, solo 411 sono stati sottoposti a randomizzazione.

Inoltre, il tasso di sospensione non era banale (circa il 20%). Relativamente pochi pazienti avevano una nefropatia diabetica (21%), pochi non erano bianchi (15%) e pochi erano molto anziani o molto giovani (età media, 63 anni; range 28 - 91).

Per essere inclusi nello studio, ai pazienti veniva richiesto di aver assunto RAS-I senza effetti collaterali clinicamente importanti e di essere stati aderenti al loro regime di trattamento, e ciò probabilmente favoriva i pazienti che non avevano una storia di problemi con questi farmaci e così ci sono state probabilmente meno probabilità di avere problemi con loro anche in fase di CKD avanzata.

Inoltre, solo un piccolo numero di pazienti ha ricevuto inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), agonisti del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1), od altri nuovi agenti protettivi per i reni, perché il ruolo di tali farmaci nella malattia renale cronica non era noto quando il trial venne avviato nel 2014. Quasi la metà dei pazienti aveva livelli relativamente bassi di proteinuria, e ciò è importante, dato che i benefici dei RAS-I sono maggiori nei pazienti con proteinuria. Quindi, la domanda per molti pazienti non ha ricevuto una risposta completa dai risultati di questo trial.

“Come dovremmo comportarci nella scelta se continuare o interrompere i RAS-i nei

pazienti con CKD avanzata?

1. valutare bene se i dati dello studio STOP-ACEi si adattano al nostro paziente, soprattutto dal momento che tutti i pazienti del trial ricevevano RAS-i ed il trial era in aperto e limitato principalmente a pazienti di razza bianca e di mezza età: non è chiaro come si debbano interpretare i risultati dello studio in pazienti che non stanno ricevendo RAS-i o non li stanno assumendo continuamente.

2. Molti dei pazienti probabilmente riceveranno altri farmaci protettivi renali, come gli inibitori SGLT2 od agonisti del GLP-1, che non erano stati valutati nei pazienti con CKD all' inizio di questo studio.

L' uso di nuove terapie per l' iperkaliemia con meno effetti collaterali significa che la preoccupazione sullo sviluppo di eventi avversi correlati ai livelli di potassio può essere in qualche modo mitigata.

Nel complesso, ogni paziente ed ogni medico otterranno i migliori risultati se prenderanno una decisione comune sulla continuazione o l' interruzione dei RAS-i attraverso la considerazione dei rischi specifici e delle preferenze individuali. Detto questo, il trial STOP-ACEi fornisce dati importanti che sono stati carenti fino ad ora.

### **Renin–Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease**

Bhandari et al. for the STOP ACEi Trial Investigators

N Engl J Med 2022;387:2021-32. Dec 1

Editoriale

**Discontinuation of RAS Inhibitors in Advanced CKD** — Has Equipoise Occurred?

Julie R. Ingelfinger

NL correlate

Protezione renale da farmaci che inibiscono il RAS	15.12.2013
Sospendere gli ACEI nell'insufficienza renale?	15.05.2020

#### ❖ 4. Variabilità della pressione arteriosa a breve termine e insufficienza renale cronica in pazienti con ipertensione.

Risultati del Cardiovascular and Metabolic Disease Etiology Research Center–High Risk (CMERC-HI) Study

**ABPM**  
Ambulatorio  
Blood  
Pressure  
Monitoring

Premessa

Il ruolo prognostico della variabilità della pressione arteriosa a breve termine (BPV *short-term*) misurata utilizzando il monitoraggio dinamico della pressione arteriosa (ABPM) per 24 ore è emerso come indicatore significativo per la previsione di eventi avversi cardiovascolari o mortalità. La BPV a breve termine si distingue dalla BPV a lungo termine per l' intervallo di tempo in cui vengono misurate le fluttuazioni della pressione arteriosa (BP).

**ARV**  
Average  
Real  
Variability  
Reale  
variabilità  
media

L' aumento della BPV *short-term* è apparentemente dannoso per le strutture microvascolari e contribuisce al danno d' organo subclinico al cuore, ai vasi ed ai reni, indipendentemente dai livelli medi di BP nelle 24 ore. Tuttavia il ruolo della BPV *short-term* nell' aumentare il valore prognostico dell' ABPM media 24 h e dei fattori di rischio tradizionali per le malattie cardiovascolari (CVD) rimane controverso.

**BPV**  
Blood  
Pressure  
Variability

In particolare negli studi longitudinali la valutazione dell' associazione tra BPV *short-term* e compromissione della funzionalità renale è limitata.

La malattia renale cronica (CKD) è un problema crescente per la salute pubblica. Approssimativamente si stima che il 10% della popolazione adulta degli Stati Uniti sia affetta da CKD e che la sua prevalenza sia in aumento. L' ipertensione ne è una delle maggiori responsabili: è uno dei principali fattori di rischio per la progressione della malattia renale e, di conseguenza, contribuisce ad elevata morbilità e mortalità nei pazienti con CKD.

**CKD**  
Chronic  
Kidney  
Disease

Le attuali linee guida internazionali fanno riferimento all' importanza della BP nelle 24 ore valutata dall' ABPM per la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con ipertensione. Inoltre, l' ABPM fornisce utili profili, come pattern BP diurni e notturni, pattern dipper ed, appunto, la BPV.

**CV**  
Coefficient of  
Variation  
ratio between  
SD of 24-hour  
BP to  
mean 24-hour  
BP

Comunque, come accennato sopra, mancano ancora evidenze sull' uso della BPV *short-term* per stratificare il rischio di sviluppo della CKD. Inoltre la maggior parte degli studi precedenti si è concentrata su associazione tra BPV *a lungo termine* ed outcome renali.

**UPCR**  
Urine  
Protein  
Creatinine  
Ratio

Poiché nessun indicatore efficace per fornire la stratificazione del rischio per l' incidenza di CKD esiste fino ad oggi nei pazienti ipertesi, questo studio ha ipotizzato che la BPV *short-term* possa avere un migliore ruolo di stratificazione del rischio nel predire la disfunzione renale nei pazienti ipertesi. Perciò ha mirato a valutare il significato clinico della BPV *short-term* ottenuta dall' ABPM e lo sviluppo di CKD in pazienti con ipertensione.

#### Il messaggio

L' ABPM fornisce utili profili pressori anche per la variabilità a breve termine. Tuttavia, esistono poche prove che documentano l' utilità della BPV *short-term* per stratificare il rischio di sviluppare una CKD. Questo studio ha valutato l' associazione tra BPV *short-term* ed incidenza di CKD in pazienti con ipertensione, evidenziando come l' elevata variabilità reale media di SBP e DBP (ARV)\* valutata dallo ABPM è associata ad un aumentato rischio di CKD di nuova insorgenza. Tuttavia, altre misure per la BPV *short-*

*term*, come deviazione standard, coefficiente di variazione o modelli di *dipping patterns* non erano similmente associate. Quindi l' ARV di 24 ore può essere uno strumento utile per valutare il rischio di sviluppo di CKD cronica in pazienti con ipertensione.

\* L'ARV è calcolata come la media delle differenze assolute tra misurazioni BP consecutive nelle 24 ore, concentrandosi sulla sequenza di letture della BP.

### Per approfondire

Studio di coorte osservazionale prospettico con 1.173 partecipanti ipertesi nel CMERC-HI (2013–2018) con eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Parametro: BPV *short-term* valutato in base alla variabilità reale media (ARV).

Outcome: composito della malattia renale (riduzione del 30% dell'eGFR rispetto al basale, nuova insorgenza di eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o insorgenza di UPCR  $>300$  mg/g).

Approccio analitico: analisi di regressione di Cox multivariata per valutare l' associazione tra BP-ARV sistolica e diastolica (SBP-ARV e DBP-ARV) ed esiti.

Risultati: durante un follow-up mediano di 5,4 (4,1-6,5) anni, si sono verificati 271 eventi (46,5 per 1.000 anni-persona) dell' outcome composito della malattia renale. Secondo l' analisi multivariata di Cox i terzili SBP- e DBP-ARV più elevati erano associati ad un rischio più elevato dell' outcome composito della malattia renale rispetto ai terzili più bassi, indipendentemente dai livelli di SBP o DBP nelle 24 ore

SBP-ARV HR, 1,64; 95%CI da 1,16 a 2,33

DBP-ARV HR 1,60; 95%CI da 1,15 a 2,24

Queste associazioni erano coerenti quando SBP e DBP-ARV sono stati trattati come variabili continue

HR per 1,0 aumento di SBP-ARV, 1,03; 95%CI da 1,01 a 1,06

HR per 1,0 aumento di DBP-ARV, 1,04; 95%CI da 1,01 a 1,08.

Queste associazioni erano coerenti, indipendentemente dai sottogruppi (età, sesso, SBP o DBP 24 ore su 24 e microalbuminuria). Tuttavia, altre misure del BPV a breve termine, inclusa la deviazione standard, coefficiente di variazione e patterns “dipping” non erano associati ad incidenza di CKD.

### Dalla discussione

In questa coorte di pazienti con ipertensione, l' ARV elevata in SBP e DBP, una misura di BPV *short-term* derivata dall' ABPM, era associata ad un' aumentata incidenza del rischio di CKD, anche dopo aggiustamento per SBP o DBP nelle 24 ore e altre variabili cliniche. Questa associazione tra l' aumento del rischio di incidenza di CKD e SBP-ARV e DBP-ARV più elevati era indipendente dalla stratificazione per sottogruppi quali età, sesso, SBP PAS 24 ore e presenza di microalbuminuria. Tuttavia, altre misure per BPV *short-term* tra cui SD, CV\*, o i modelli di dipping non erano associate al rischio di CKD.

Sappiamo che la pressione arteriosa è un variare continuo e la SD e CV\* sono influenzati da valori anomali o valori pressori estremi causati da condizioni specifiche come postura, stress emotivo e dolore. Per evitare l' interferenza delle fluttuazioni circadiane della BP nelle misure di variabilità a breve termine, parametri alternativi come l' ARV sono stati proposti proprio allo scopo di stimare modifiche della BP più rapide. L' ARV è calcolato come la media delle differenze assolute tra misurazioni BP

\*CV: coefficiente di variazione rapport tra SD BP 24 H e BP media 24 h.

*consecutive nelle 24 ore, concentrandosi sulla sequenza di letture della BP.*

Pertanto, l'ARV riflette meglio le variabilità della BP a breve termine e le variazioni da lettura a lettura. Rispetto a SD o CV\* 24 ore, diversi studi hanno proposto l'ARV a 24 ore come miglior predittore di esiti cardiovascolari. Riguardo alla funzione renale, un' ARV elevata nelle 24 ore era fortemente associata alla presenza di albuminuria in pazienti ipertesi ed era un migliore predittore di progressione di CKD.

Un'altra componente importante del BPV a breve termine sono i modelli di dipping che spiegano variazioni dei livelli pressori tra il giorno e la notte.

Tuttavia, non tutti gli studi hanno trovato un'associazione significativa tra modelli di dipping e funzionalità renale compromessa. In questo studio non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra i modelli di dipping ed il rischio di insufficienza renale cronica, ma l' ARV 24 ore su 24 era l' unico predittore significativo nei modelli Cox multivariabili anche dopo l' aggiustamento per i modelli di dipping

.....Nonostante la forte correlazione tra ARV e SD, la loro interazione con la variazione della pressione arteriosa durante il giorno e la notte non è chiara

Lo studio ha diversi limiti

1. La natura osservazionale con la possibilità di confondimento residuo da altri i fattori di rischio non registrati.
2. Una misurazione di un singolo periodo di 24 ore
3. Non c'è consenso sull' ideale protocollo per la misurazione del BPV *short-term*
4. L' effetto dei farmaci antipertensivi sulla BPV *short-term* non potrebbe essere valutato a causa della mancanza di informazioni sui cambiamenti dei farmaci antipertensivi durante il periodo di follow-up
5. Non è stato possibile valutare gli eventi renali utilizzando la nuova Equazione creatinina-cistatina C perché i dati sulla cistatina C erano disponibili in casi limitati.
6. Infine la coorte era composta da individui di un' unica etnia. Quindi la generalizzazione dei risultati dello studio dovrebbe essere fatta con cautela

Tuttavia, questo è il primo studio longitudinale che ha approfondito l' associazione tra BPV a breve termine ed esiti renali in pazienti con ipertensione.

**Short-term Blood Pressure Variability and Incident CKD in Patients With Hypertension: Findings From the Cardiovascular and Metabolic Disease Etiology Research Center–High Risk (CMERC-HI) Study**

Jong Hyun Jhee AJKD in press

## ❖ 5. Terapia endovascolare vs. terapia medica nei pazienti con ictus da occlusione dei vasi medi

<b>ACA</b> Anterior Cerebral Artery	<p>Premessa:</p> <p>La terapia endovascolare (EVT) per la riperfusione cerebrale è stata stabilita come standard di cura nell' occlusione acuta dei grandi vasi (LVO) della circolazione anteriore prossimale, quindi carotide interna e segmento <i>M1</i> dell' arteria cerebrale media (MCA). Ma anche per il trattamento di occlusioni di tratti dominanti e codominanti del segmento <i>M2</i> dell' MCA, metanalisi di coorti multicentriche prospettiche e studi clinici randomizzati hanno suggerito un beneficio dell' EVT. Ma la sicurezza e l' efficacia dell' EVT nelle occlusioni primarie distali dei vasi medi (DMVO), come i segmenti <i>M3</i> dell' MCA e dell' arteria cerebrale anteriore (ACA), non sono stati ben delineati, soprattutto perché fino a poco tempo fa questi pazienti venivano arruolati in studi clinici randomizzati né trattati nella pratica clinica se non in casi molto limitati. Però, data la grande entità dell' effetto ed il vantaggio schiacciante della EVT nella LVO, è stato ipotizzato che la trombectomia meccanica sia utile anche nel trattamento delle DMVO. Su questa estensione rimangono tuttavia dei dubbi:</p> <p>le dimensioni più piccole delle arterie cerebrali distali, nonché le distanze maggiori associate ad un percorso più tortuoso, possono aumentare la difficoltà di una riperfusione di successo nelle DMVO.</p> <p>Allo stesso modo, gli outcome dei pazienti con gestione medica (MM) delle DMVO non sono chiari. Tra il 17% ed il 40% dei pazienti con ictus ischemico acuto (AIS) presentano DMVO ed una percentuale significativa di questi pazienti può avere outcome sfavorevoli. Precedenti studi multicentrici di coorte hanno valutato il ruolo dell' EVT nei pazienti con DMVO e suggerito un potenziale beneficio con elevata ricanalizzazione e tassi relativamente bassi di emorragia intracranica dopo EVT per occlusioni nel segmento <i>M3</i> o ACA. Tuttavia, i risultati di questi studi non sono conclusivi a causa delle piccole dimensioni dei campioni, dell' inclusione di pazienti con LVO iniziale complicata da emboli su territori distali o nuovi, e della mancanza di un gruppo di controllo con la sola MM.</p> <p>Allo scopo di colmare questa lacuna e la mancanza di dati di studi clinici randomizzati, è stato condotto uno studio di coorte multicentrico di dati di registro per valutare i risultati di sicurezza ed efficacia associati all' EVT negli ictus DMVO primari quando confrontati con la MM da sola.</p>	<p><i>Il vantaggio dell'EVT nell'ictus acuto con occlusione dei grandi vasi è schiacciante, ma nei vasi medi (DMVO) o medio piccoli è molto meno chiaro.</i></p>
<b>AIS</b> Acute Ischemic Stroke		
<b>DMVO</b> Distal Medium Vessel Occlusions		
<b>EVT</b> Endovascular Therapy		
<b>LVO</b> Large-Vessel Occlusion		
<b>MCA</b> Middle Cerebral Artery		
<b>MM</b> Medical Management		
<b>NIHSS</b> National Institute of Health Stroke Scale		

*Il vantaggio dell'EVT nell'ictus acuto con occlusione dei grandi vasi è schiacciante, ma nei vasi medi (DMVO) o medio piccoli è molto meno chiaro.*

*...ma se Atene piange Sparta non ride: anche la metodica EV su questi vasi ha dei limiti*

### Il messaggio

In questo studio di coorte multicentrico su 286 pazienti con ictus acuto e DMVO primaria trattata con EVT rispetto alla sola terapia medica, dopo 3 mesi una differenza non significativa è stata trovata nell' indipendenza funzionale (Punteggi Rankin Scale modificati, 0-2), ma l' EVT è stata associata ad un leggero miglioramento del risultato di eccellenza (Punteggi Rankin Scale modificati, 0-1).

Questi risultati suggeriscono che l' EVT può essere vantaggiosa anche in pazienti selezionati con DMVO primaria.



#### Rankin score (mRS)

0. Nessun sintomo
1. Nessuna inabilità significativa, pur manifestando sintomi: svolge ogni funzione e attività usuali
2. Leggera inabilità: incapace di svolgere tutte le attività precedenti, ma capace di occuparsi di sé senza assistenza
3. Inabilità moderata: richiede aiuto, ma cammina senza assistenza
4. Inabilità moderatamente severa: cammina con assistenza e necessita di assistenza per i propri bisogni corporei
5. Inabilità severa: allettamento, incontinenza, totalmente dipendente
6. Deceduto

L'arteria cerebrale media può essere divisa in 4 segmenti:

- M1: il segmento sfenoidale, così chiamato perché segue l'osso sfenoide. Nonostante sia noto anche come segmento orizzontale, tale ramo può discendere, rimanere piatto o estendersi posteriormente a seconda dell'individuo. Il segmento si ramifica in numerose arterie centrali anterolaterali, che irrorano i gangli della base.
- M2: il segmento insulare, si estende anteriormente sull'insula. Quando sono inclusi i segmenti opercolari viene detto segmento silviano. Si può dividere in due o tre tronchi che poi si dipartono in rami che terminano sulla corteccia.
- M3: i segmenti opercolari, si estendono lateralmente dall'insula verso la corteccia. Talvolta vengono considerati parte di M2.
- M4: segmenti terminali o corticali più sottili che vascolarizza la corteccia. Si dipartono dall'esterno della fessura silviana e si estendono distalmente sulla corteccia cerebrale

#### Per approfondire

Questo studio di coorte multicentrico e retrospettivo ha riunito i dati da pazienti che hanno avuto un ictus acuto e una DMVO acuta del circolo anteriore primario, definito come qualsiasi segmento dell'arteria cerebrale anteriore (ACA) o dell'arteria cerebrale media distale, tra il 1 gennaio 2015 e 31 dicembre 2019. Quelli con una concomitante occlusione prossimale venivano esclusi. I risultati sono stati confrontati tra i 2 gruppi di trattamento utilizzando metodi "propension score".

L'analisi dei dati è stata eseguita da marzo a giugno 2021.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi

1. EVT : terapia endovascolare
2. MM : solo trattamento medico

#### Outcome primari a 3 mesi

Di efficacia

- indipendenza funzionale [punteggi Rankin Scale (mRS)]modificati, 0-2)
- outcome di eccellenza (mRS, 0-1).

Di sicurezza

- mortalità
- l'emorragia intracranica sintomatica.

RISULTATI	
Sono stati valutati 286 pazienti con DMVO, di cui	*età media (DS) età, 66,7 (13,7) anni; 57,6% uomini;
<ul style="list-style-type: none"> <li>156 trattati con EVT *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NIHSS score medio 13,5 (IQR, 8,5-18,5)</li> <li>- uso tPA EV: 49,7%</li> <li>- coinvolgimento ACA 3 1,4%</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>130 trattati con gestione medica**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>**età media (DS), 69,8 (14,9) anni; 47,7% uomini;</li> <li>- NIHSS score medio 7,0 (IQR, 4,0-14,0)</li> <li>- uso di tPA EV 44,6%</li> <li>- coinvolgimento ACA 24,0%</li> </ul>
A 3 mesi non c'era differenza nel	indipendenza nei gruppi
<ul style="list-style-type: none"> <li>tasso non aggiustato di indipendenza funzionale</li> </ul>	EVT 51,7% MM 50,0%; P = 0.78
<ul style="list-style-type: none"> <li>outcome di eccellenza</li> </ul>	EVT 38,4% MM 31,7%; P = 0.25
<ul style="list-style-type: none"> <li>mortalità</li> </ul>	FVT 18,7% MM 11,3%; P = 0.15.
Il tasso di emorragia intracranica sintomatica era simile nei gruppi	ponderato: FVT 4,0% MM 3,1%; P = 0.90
Nella <i>Inverse probability weighting</i> * del propensity treatment, non c'era alcuna significativa differenza tra i gruppi per	
<ul style="list-style-type: none"> <li>l'indipendenza funzionale</li> </ul>	aOR 1,36; 95%CI da 0,84 a 2,19; P = 0.20)
<ul style="list-style-type: none"> <li>mortalità</li> </ul>	aOR 1.24; 95%CI da 0.63 a 2.43; P = 0.53),
mentre il gruppo EVT aveva probabilità più elevate di un outcome eccellente	A 3 mesi: mRS score, 0-1 aOR, 1,71 95%CI da 1.02 a 2.87; P = 0.04

\* *Inverse probability weighting* (IPW) è una delle tecniche utilizzate per la correzione del *selection bias* e della *missingness*, fenomeni causati da una selezione non casuale delle osservazioni o dalla mancanza non casuale di informazioni per un sottogruppo delle unità di analisi. La metodologia permette di correggere le analisi pesando le osservazioni per la probabilità di selezione

## CONCLUSIONI

I risultati di questo studio di coorte multicentrico suggeriscono che l'EVT può essere presa in considerazione per pazienti selezionati con ACA o ictus dell'arteria cerebrale media distale. Serviranno ulteriori indagini randomizzate sul rapporto rischio-beneficio per il trattamento con DMVO.

## Dalla discussione

Questo studio di coorte multicentrico supporta la fattibilità e la sicurezza dell'EVT nei pazienti con AIS nelle DMVO. .... Una ri-perfusione riuscita è stata ottenuta in oltre l'80% dei pazienti con DMVO. Dopo aggiustamento del punteggio di propensione per le caratteristiche di base, come l'età e punteggio NIHSS di presentazione, una differenza

non significativa è stata trovata nel tasso di indipendenza funzionale a 3 mesi tra i gruppi di trattamento; tuttavia, l' EVT era associata a una maggiore probabilità di ottenere un risultato eccellente rispetto a MM da sola. In termini di sicurezza, non sono state riscontrate differenze significative nel rischio di mortalità od emorragia intracranica sintomatica con EVT rispetto a MM da solo tra i pazienti con DMVO.

Data l' ampia base di trial clinici randomizzati, le attuali linee guida dell' American Stroke Association riguardanti l' EVT si concentrano fortemente sugli ictus da occlusione di vasi di grandi dimensioni. Le linee guida dell' American Stroke Association 2019 indicano che "può essere ragionevole" (raccomandazione di classe IIb) eseguire EVT per occlusioni MCA M3 e non offrono raccomandazioni relative a EVT per MCA M4 e occlusioni ACA. Le linee guida europee non forniscono raccomandazioni specifiche su occlusioni M3, M4, ed occlusioni ACA.

Sebbene la probabilità di ricanalizzazione con trombolisi endovenosa sia maggiormente aumentata nei vasi cerebrali distali con calibri più piccoli, circa la metà dei pazienti con DMVO non raggiunge la riperfusione dopo somministrazione endovenosa di tPA. Il presente studio mostra che in un alto tasso di casi è possibile ottenere una riperfusione di successo (>8 pazienti su 10) negli ictus DMVO con EVT senza aumento significativo di emorragia intracranica sintomatica. Inoltre, come mostrato in precedenza e supportato nella presente analisi, gli ictus DMVO non sono benigni e rappresentano un' opportunità per massimizzare ulteriormente l' impatto dell' EVT sugli outcome.

.....Questi risultati suggeriscono che con la moderna tecnologia endovascolare, le procedure EVT in DMVO più distali e fragili possono essere eseguite con la stessa sicurezza che si ha nei vasi prossimali più larghi. Gli AA precisano però che i loro risultati non sono estensibili agli ictus associati a DMVO diversi dai territori ACA o M3 MCA.

#### Diverse considerazioni pratiche a devono essere riviste nel contesto di EVT per ictus DMVO.

- Le attuali scale di triage della gravità dell' ictus preospedaliero sono state sviluppate e calibrate per identificare LVO piuttosto che DMVO
- Dispositivi più recenti con diametri più piccoli e dispositivi per trombectomia a profilo molto basso sono in fase di sviluppo per DMVO.
- Sarà necessario studiare il ruolo dell' anestesia nella EVT in DMVO, in quanto l'anestesia generale può essere preferita in DMVO per aumentare il profilo di sicurezza dell' EVT in questi vasi distali, più piccoli e più fragili.
- L' associazione con tenecteplase nel trattamento di ictus DMVO dovrà essere studiata a fondo
- Attualmente non esiste un approccio od una linea guida standard tra le diverse istituzioni e stroke unit per il trattamento del DMVO.
- "Nel nostro studio" riferiscono gli AA. "i principali fattori trainanti delle differenze nella strategia di trattamento erano probabilmente correlati alle diversità di istituzione e di modalità di intervento nella selezione dei pazienti tra i diversi centri".

#### Limitazioni

- Lo studio è limitato dalla sua natura non randomizzata. I pazienti trattati con EVT presentavano un valore più alto di deficit di base e presentavano un rischio maggiore di sviluppare esiti peggiori rispetto al gruppo MM.  
..... Pertanto, lo studio potrebbe aver sottovalutato le probabilità reali di miglioramento dell' esito nell'EVT rispetto al gruppo MM, che possono essere valutate in futuri studi randomizzati.
- L' attuale studio è stato limitato a M3 MCA e ACA DMVO e non ha indagato su DMVO in altri segmenti arteriosi, come i rami MCA M2 non dominanti e l'

arteria cerebrale posteriore.

- È stata riscontrata una differenza nel numero di siti che hanno contribuito alle coorti di pazienti EVT e MM. La dimensione del campione è piccola se confrontata con i trial di riferimento degli ictus di occlusione di grandi vasi.....pertanto, il nostro studio è sottodimensionato per rilevare un OR accurato dell' effetto del trattamento.
- I dati dei pazienti che hanno ricevuto la MM non sono stati raccolti da 4 centri e la differenza di covariate non misurate in questi centri potrebbe aver introdotto il rischio di bias di selezione

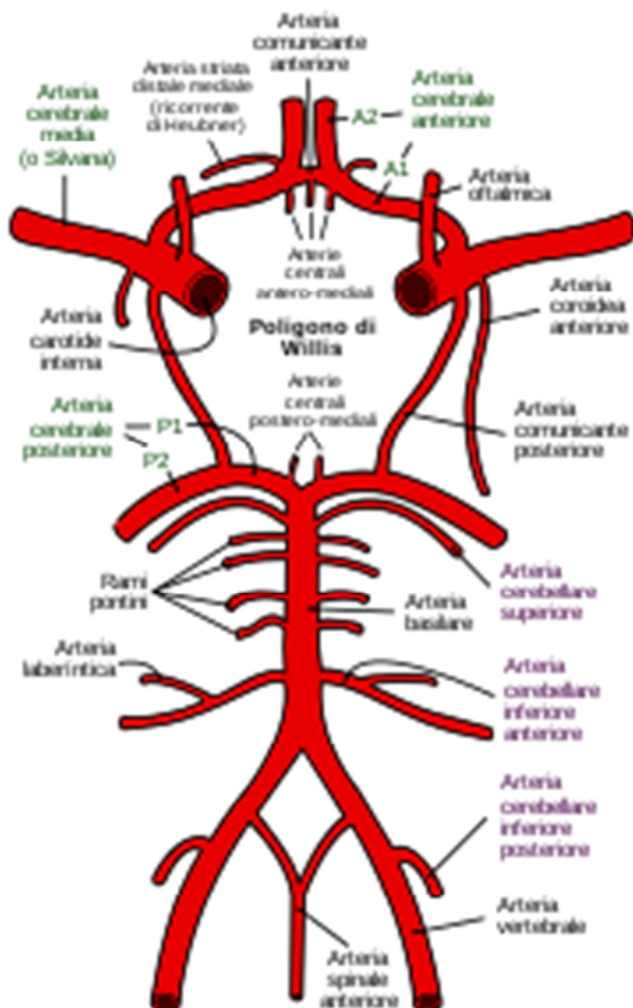
In conclusione, i risultati di questo studio di coorte multicentrico suggeriscono che l'EVT è sicura e potrebbe essere associata a tassi più elevati di esito eccellente nei pazienti con ictus ischemico dovuto a M3 MCA e occlusioni di vasi medi ACA. Ulteriori indagini sui rischi e sui benefici dei trattamenti del DMVO sono giustificate.

### Endovascular Therapy vs Medical Management for Patients With Acute Stroke With Medium Vessel Occlusion in the Anterior Circulation

Saber e coll.

JAMA Network Open. 2022;5(10):e2238154. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.38154 (Reprinted)

October 24, 2022 1/12



## ❖ 6. Trattamenti per l'obesità e ipertensione

(Dalle linee guida AGA 2022)

La gestione farmacologica dell' obesità migliora i risultati e diminuisce il rischio di complicazioni obesità correlate. Queste linee guida dell' American Gastroenterological Association hanno lo scopo di supportare i professionisti nelle decisioni sugli interventi farmacologici per il sovrappeso e obesità.

Ma leggendo le raccomandazioni salta all'occhio come molti di questi farmaci abbiano risvolti cardiovascolari e interferenze con la pressione arteriosa.

### Il messaggio

Il panel delle linee guida ha formulato 9 raccomandazioni nel corso del documento molto importante sull' uso della farmacoterapia in aggiunta all' intervento sullo stile di vita negli adulti con sovrappeso ed obesità (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, o  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con complicazioni legate al peso) che hanno una risposta inadeguata, appunto, agli interventi sullo stile di vita. Nella gestione a lungo termine del sovrappeso e dell'obesità il panel ha suggerito l' uso di

- semaglutide 2,4 mg, liraglutide 3,0 mg, fentermina-topiramato ER e naltrexone-bupropione ER (*basato su prove di certezza moderata*)  
e
- fentermina e dietilpropione (basato su prove di bassa certezza)
- si è espresso contro l'uso di orlistat.
- Non ha preso posizione sull'uso di Gelesis100 idrogel superassorbente orale per mancanza di dati sufficienti.

**CONCLUSIONI:** Negli adulti con sovrappeso ed obesità che hanno una risposta inadeguata ai soli interventi sullo stile di vita, si raccomanda una terapia farmacologica a lungo termine, con molteplici trattamenti efficaci e sicure opzioni.

### Per approfondire

Raccomandazione	Forza	Qualità dell'evidenza
1. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, che hanno avuto una risposta inadeguata agli interventi sullo stile di vita, l'AGA raccomanda di aggiungere agenti farmacologici agli interventi sullo stile di vita rispetto ai soli interventi sullo stile di vita. Considerazioni sull'implementazione: <ul style="list-style-type: none"><li>• I farmaci anti obesità generalmente devono essere usati cronicamente e la selezione del farmaco o l'intervento dovrebbe essere basata sul profilo clinico e sui bisogni del paziente, incluse, ma non limitata a, comorbidità, preferenze dei pazienti, costi e accesso alla terapia</li></ul>	Forte	Moderata
2. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, l'AGA suggerisce di utilizzare <b>semaglutide 2,4 mg</b> con modifiche dello stile di vita, rispetto alle modifiche	Condizionale	moderata

<p>dello stile di vita da sole.</p> <p>Considerazioni sull'implementazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data l'entità del beneficio netto, semaglutide 2,4 mg può avere la priorità rispetto ad altri farmaci anti-obesità approvati per il trattamento a lungo termine dell' obesità per la maggior parte dei pazienti.</li> <li>• Semaglutide ha benefici glucoregolatori ed è anche approvato per il trattamento del T2DM</li> <li>• Semaglutide può ritardare lo svuotamento gastrico con effetti avversi di nausea e vomito. La graduale titolazione della dose può aiutare a mitigare questi effetti avversi.</li> <li>• I GLP-1 Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist (RAs) sono stati associati ad un aumentato rischio di pancreatite e patologia della cistifellea</li> </ul>	<p><i>Semaglutide è un analogo del GLP-1, con un'omologia di sequenza del 94% rispetto al GLP-1 umano. Agisce da agonista recettoriale del GLP-1 che si lega selettivamente al recettore del GLP-1, il bersaglio del GLP-1 nativo, attivandolo</i></p>	
<p>3. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, l' AGA suggerisce di utilizzare <b>liraglutide 3,0 mg</b> con modifiche dello stile di vita, rispetto alle modifiche del solo stile di vita.</p> <p>Considerazioni sull' implementazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutide ha benefici glucoregolatori ed è anche approvata per il trattamento del T2DM</li> <li>• Liraglutide può ritardare lo svuotamento gastrico con effetti avversi di nausea e vomito.</li> <li>• La graduale titolazione della dose può aiutare a mitigare questi effetti avversi.</li> <li>• Liraglutide è stata associato ad un aumentato rischio di pancreatite e patologia della cistifellea</li> </ul>	<p>Condizionale</p> <p><i>La liraglutide è un analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) umano prodotto con latecnologia del DNA ricombinante da Saccharomyces cerevisiae</i></p>	<p>moderata</p>
<p>4. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, l' AGA suggerisce di utilizzare <b>fentermina-topiramato ER</b> con modifiche dello stile di vita, rispetto alle sole modifiche stile di vita</p> <p>Considerazioni sull' implementazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poiché il topiramato è efficace per il trattamento dell' emicrania, la fentermina-topiramato ER può essere utilizzata preferenzialmente nei pazienti con emicrania concomitante.</li> <li>• <b>La fentermina-topiramato ER deve essere evitata nei pazienti con una storia di malattie cardiovascolari ed ipertensione incontrollata.</b></li> <li>• Il topiramato è teratogeno. Le donne in età fertile dovrebbero essere avvertite e trattate di conseguenza.</li> <li>• <b>La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorate periodicamente durante l' assunzione di farmaci con fentermina.</b></li> </ul>	<p>Condizionale</p> <p><i>La fentermina è una sostanza simile all'amfetamina e sono quindi ben noti gli abusi potenziali del farmaco. Il topiramato è noto come sostanza teratogena che causa malformazioni congenite</i></p>	<p>Moderata</p>
<p>5. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, l' AGA suggerisce di usare <b>naltrexone-</b></p>	<p>Condizionale</p> <p><i>La combinazione fissa</i></p>	<p>moderata</p>



<p><b>bupropione ER</b> con modifiche dello stile di vita, rispetto alle sole modifiche dello stile di vita.</p> <p>Considerazioni sull' implementazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il naltrexone-bupropione ER può essere preso in considerazione per il trattamento del sovrappeso o dell' obesità in pazienti che stanno tentando di smettere di fumare ed in pazienti con depressione.</li> <li>• Il naltrexone-bupropione ER deve essere evitato nei pazienti con disturbi convulsivi ed utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di convulsioni.</li> <li>• Naltrexone-bupropione ER non deve essere usato in concomitanza con farmaci oppiacei.</li> <li>• <b>La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorate periodicamente durante l' assunzione di naltrexone bupropione ER, soprattutto nelle prime 12 settimane di trattamento.</b></li> </ul>	<p><i>naltrexone/bupropione agisce a livello ipotalamico e sul circuito dopaminergico mesolimbico determinando sazietà, riduzione dell'apporto di cibo e aumento della spesa energetica</i></p>	
<p>6. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, AGA si esprime <b>contro l' uso di orlistat</b>.*</p> <p>Commento: i pazienti che attribuiscono un valore elevato al potenziale beneficio di una piccola perdita di peso ed un basso valore agli effetti avversi gastrointestinali possono ragionevolmente scegliere il trattamento con orlistat.</p> <p>Considerazioni sull' implementazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I pazienti che usano orlistat devono assumere un multivitaminico ogni giorno. Le vitamine dovrebbero contenere vitamine liposolubili (A, D, E, K) e dovrebbero essere assunte a distanza di 2 ore da orlistat</li> </ul>	<p>Condizionale</p>	<p>moderata</p>
<p><i>*La sua azione terapeutica è strettamente correlata alla particolare struttura chimica, che ricorda vagamente quella dei più comuni <b>trigliceridi</b>, che permette a questo principio attivo di interagire selettivamente con le lipasi presenti nel tratto gastro-intestinale, impedendone l'azione. L'inibizione irreversibile, che si realizza attraverso la formazione di legami covalenti tra Orlistat e una Serina espressa nel dominio attivo della lipasi, impedisce a questi enzimi di digerire i lipidi alimentari in acidi grassi e glicerolo, riducendone drasticamente l'assorbimento intestinale, con un sensibile calo dell'apporto calorico e lipidico del pasto appena effettuato.</i></p>		
<p>7. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, l' AGA suggerisce di utilizzare <b>fentermina</b> con modifiche dello stile di vita, rispetto alle sole modifiche dello stile di vita.</p> <p>Considerazioni sull' implementazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La monoterapia con fentermina è approvata dalla FDA per l' uso a breve termine (12 settimane).</li> <li>• Tuttavia, data la natura cronica della gestione del peso, molti medici usano fentermina per più di 12 settimane in modo off-label.</li> <li>• <b>Fentermina deve essere evitata nei pazienti con una storia di malattie cardiovascolari.</b></li> <li>• <b>La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorate periodicamente durante l' assunzione di fentermina.</b></li> </ul>	<p>Condizionale</p> <p><i>La fentermina è un farmaco anoressizzante approvato dalla FDA, viene venduto negli USA con vari nomi commerciali dietro presentazione di ricetta medica. È utile nel coadiuvare la perdita di peso in pazienti obesi purché in associazione con esercizio fisico, dieta dimagrante e modificazioni del comportamento.</i></p>	<p>bassa</p>
<p>8. Negli adulti con obesità o sovrappeso con complicazioni legate al peso, l' AGA suggerisce di utilizzare <b>dietilpropione</b> con modifiche dello stile di vita, rispetto alle sole modifiche dello stile di vita.</p> <p>Considerazioni sull'implementazione:</p>	<p>Condizionale</p> <p><i>L'amfepramone, noto anche come dietilpropione, è un</i></p>	<p>bassa</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• La monoterapia con dietilpropione è approvata dalla FDA per l' uso a breve termine (12 settimane).</li> <li>• Tuttavia, data la natura cronica della gestione del peso, molti medici usano dietilpropione per più di 12 settimane in modo off-label.</li> <li>• <b>Il dietilpropione deve essere evitato nei pazienti con una storia di malattie cardiovascolari.</b></li> <li>• <b>La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorate periodicamente durante l' assunzione di dietilpropione.</b></li> </ul>	<i>farmaco stimolante delle classi fenetilammina, anfetamina e catinone che veniva utilizzato come soppressore dell'appetito. Viene utilizzato nella gestione a breve termine dell'obesità, insieme ai cambiamenti nella dieta e nello stile di vita</i>	
<p>Negli adulti con BMI compreso tra 25 e 40 kg/m<sup>2</sup>, l' AGA raccomanda l' uso di <b>Gelesis100</b> orale idrogel superassorbente solo nel contesto di una sperimentazione clinica.</p>	<p>Non raccomandazioni <i>La pillola da assumere prima dei pasti, contiene un idrogel superassorbente che si gonfia con l'acqua, contribuendo a ridurre l'appetito</i></p>	<p>Lacuna di conoscenza</p>

### Considerazioni speciali per l' ipertensione

Il più grande studio per la valutazione della fentermina-topiramato ER è stato progettato per includere solo soggetti con complicazioni correlate al peso, inclusa

- la pressione arteriosa sistolica 140–160 mm Hg e 130–160 mm Hg in quelli con T2DM.
- la pressione diastolica 90–100 mm Hg (85–100 mm Hg in quelli con T2DM) o
- trattamento con almeno 2 farmaci antipertensivi.

I gruppi in trattamento con fentermina-topiramato ER includevano il 52% di partecipanti con ipertensione.

Nel gruppo di controllo, il 53% soffriva di ipertensione.

La riduzione della SBP

- nel gruppo placebo,
- nel gruppo 7,5 mg/46 mg
- nel gruppo 15 mg/92 mg era in media di 2,4 mm Hg, 4,7 mm Hg e 5,6 mm Hg, rispettivamente.

Per la DBP la riduzione è stata di 2,7 mm Hg, 3,4 mm Hg e 3,8 mm Hg, rispettivamente.

In particolare, c'è stata una maggiore interruzione degli agenti antipertensivi nei gruppi di trattamento (11% e il 15% nel dosaggio da 7,5 mg/46 mg e 15 mg/92 mg, rispettivamente) rispetto al gruppo di controllo (5%). Eventi avversi dovuti ad un aumento della BP che porta alla sospensione si sono verificati per 5 soggetti nel gruppo placebo, 2 nel gruppo 7,5/46 mg e 3 nel gruppo 15/92 mg.

Per i pazienti sottoposti a procedure invasive che richiedono l'anestesia sono necessari chiarimenti specifici:

Un case report ha documentato complicanze ipertensive ed una revisione sistematica ha identificato altre complicazioni, come ipotensione, bradicardia ed ipertermia. Poiché la fentermina è un simpaticomimetico, gli effetti iperadrenergici possono essere un potenziale pericolo nel periodo perioperatorio. Inoltre, poiché la fentermina è anche un inibitore della ricaptazione della noradrenalina, è stata segnalata ipotensione refrattaria, forse il risultato dell' esaurimento delle catecolamine e della disfunzione del sistema autonomo.

È stato suggerito che la fentermina e farmaci contenenti fentermina devono essere sospesi almeno 4 giorni prima di una procedura che richieda l' anestesia.

**AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity**  
Grunvald e coll. Gastroenterology 2022;163:1198–1225

## ❖ **7. Pressione arteriosa dopo il trattamento intensivo dello SPRINT: un ritorno alla realtà**

*Bisogna tenere alta la guardia*

Come sappiamo, lo studio SPRINT<sup>1</sup> (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ha dimostrato che un trattamento intensivo, definito da un target di pressione sistolica (SBP) inferiore a 120 mmHg, ha ridotto il rischio di incidenti CVD e di mortalità per tutte le cause rispetto al trattamento con un target SBP inferiore a 140mmHg.

Recentemente, lo studio STEP ho ottenuto risultati simili, dimostrando che gli outcome cardiovascolari sono migliori con una SBP < 110 mm Hg rispetto a <130 mm Hg dell' anziano iperteso.<sup>2</sup>

Tuttavia, entrambi gli studi sono stati interrotti dopo un follow-up mediano di circa 3,3 anni. L' effetto a lungo termine del trattamento intensivo sulla mortalità cardio-vascolare e per tutte le cause dopo uno dei due studi (cioè, l' effetto legacy, effetto memoria) non è stato valutato.

L' obiettivo del presente studio è stato quello di valutare il più lungo effetto legato al termine del trattamento intensivo in SPRINT sulla mortalità, con follow-up passivo utilizzando fonti di dati amministrativi.

I ricercatori hanno collegato i partecipanti allo studio SPRINT al National Death Index (NDI) dal 2016 al 2020, aggiungendo 4,5 anni di follow-up dopo la conclusione delle visite del trial.

Un obiettivo secondario era quello di esaminare variazione dei livelli di pressione arteriosa raggiunti dopo l' interruzione del trattamento programmato nello studio e le visite di controllo.

Per esaminare questo aspetto, hanno estratto le misurazioni ambulatoriali longitudinali della SBP dal 2010 al 2020 disponibile nel Fascicolo Sanitario Elettronico (EHR) per un sottogruppo di partecipanti allo studio.

### **Il messaggio**

In questa analisi secondaria dello SPRINT comprendente 9361 pazienti, l'effetto benefico del controllo intensivo della pressione arteriosa sulla mortalità cardiovascolare e per tutte le cause si è attenuato durante 4,5 anni di follow-up osservazionale post-trial.

Durante questo periodo, le letture della BP ambulatoriale hanno indicato che la SBP è aumentata in media di 7 mmHg nei partecipanti randomizzati a trattamento intensivo.

Questo significa che bisogna tenere alta la guardia: un obiettivo <120 mmHg sarà fondamentale per ottenere riduzioni demografiche della mortalità cardiovascolare.

### **Per approfondire**

In questa analisi secondaria di una sperimentazione clinica multicentrica e randomizzata, la randomizzazione è iniziata l'8 novembre 2010, l'intervento di sperimentazione si è concluso il 20 agosto 2015, e le visite di chiusura dello studio si sono svolte fino a luglio 2016.

Pazienti di 50 anni ed anziani con ipertensione ed aumentato rischio cardiovascolare ma senza diabete o storia di ictus sono stati inclusi da 102 centri clinici negli Stati Uniti ed a Porto Rico. Le analisi sono state condotte tra ottobre 2021 e febbraio 2022.

1. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, et al; SPRINT Research Group. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1921-1930.

2. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1268-1279.

Intervento:

Randomizzazione all' obiettivo della SBP

- <120 mmHg (gruppo di trattamento intensivo; n = 4.678)

vs

- <140 mmHg (gruppo di trattamento standard; n = 4.683)

Outcome e valutazioni:

Follow-up osservazionale esteso per mortalità tramite l' Indice nazionale di morte degli Stati Uniti dal 2016 al 2020. In un sottoinsieme di 2.944 partecipanti allo studio, sono state esaminate le SBP ambulatoriali da cartelle cliniche elettroniche durante e dopo lo studio.

## RISULTATI

9361 partecipanti randomizzati; età media (DS): 67,9 (9,4) anni; 3332 (35,6%) donne.

In un periodo di intervento mediano (IQR) di 3,3 anni, IQR 2,9-3,9  
il trattamento intensivo è stato benefico

- per la mortalità cardiovascolare HR 0,66; 95%CI da 0,49 a 0,89)
- per mortalità per tutte le cause. HR 0,83; 95%CI da 0,68 a 1,01

Tuttavia, al follow-up totale mediano) di 8,8 anni\*, non c'era più \*IQR 8,3-9,3  
evidenza di beneficio per

- mortalità cardiovascolare HR 1,02; 95%CI da 0,84 a 1,24)
- mortalità per tutte le cause HR, 1,08;95%CI da 0,94 a 1,23

In un sottogruppo di partecipanti, la SBP media ambulatoriale stimata tra i partecipanti randomizzati al trattamento intensivo è aumentata da

- 132,8 mmHg a 5 anni a 95%CI da 132,0 a 133,7
- 140,4 mmHg) a 10 anni dalla randomizzazione. 95%CI da 137,8 a 143,0

## CONCLUSIONI

L' effetto benefico del trattamento intensivo sul sistema cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause non sono persistiti dopo il trial. Dato l' aumento dei livelli di SBP ambulatoriale nei partecipanti randomizzati al trattamento intensivo che si è verificato dopo lo studio, questi risultati evidenziano l' importanza di una gestione coerente a lungo termine dell' ipertensione.

### **Longer-Term All-Cause and Cardiovascular Mortality With Intensive Blood Pressure Control A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial**

Jaeger e coll.

JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2022.3345 Published online October 12, 2022

### Dall' editoriale

....Purtroppo, la robusta riduzione della mortalità osservata nel gruppo di trattamento intensivo durante il periodo di intervento non era evidente 4,5 anni dopo la fine del trial. In una sottoanalisi di quasi 3000 partecipanti, in cui la pressione sistolica ambulatoriale è stata esaminata utilizzando le cartelle elettroniche si è visto che essa è aumentata da circa 133 a 140 mmHg tra i partecipanti al gruppo di trattamento intensivo, similmente ai livelli del gruppo di trattamento standard. Presi insieme, questi risultati sottolineano l' importanza del mantenimento di target pressori aggressivi per sostenere la riduzione del rischio di malattie cardiovascolari.

*Importanza del  
mantenimento di  
target pressori  
aggressivi*

Una domanda centrale sollevata da questo studio è il motivo per cui il controllo della pressione arteriosa è diminuito nel tempo nel gruppo di trattamento intensivo.

Probabilmente non ci si aspettava questi risultati, visto che durante il trial i partecipanti erano riusciti in modo efficace a rientrare nell' intervallo di pressione sistolica di 120 mmHg con pochi effetti avversi importanti.

Ma i partecipanti, al completamento dello studio, sono stati rimandati ai loro regolari operatori sanitari che pure, presumibilmente, avevano familiarità con i risultati dello studio e conoscevano il vantaggio di una pressione bassa; inoltre, il mantenimento della pressione sistolica <130 mmHg era raccomandato dalle linee guida 2017 dell' American College of Cardiology/American Heart Association.

Sfortunatamente, la realtà è che le prestazioni relativamente scarse del controllo BP in questa coorte rispecchia le tendenze contemporanee nel controllo della pressione arteriosa. Le impostazioni degli studi clinici attentamente controllati differiscono dalla routine pratica clinica.

Nello SPRINT i partecipanti al gruppo di trattamento intensivo sono stati osservati mensilmente fino al raggiungimento della pressione sistolica <120 mmHg, quindi ogni 3 mesi con visite aggiuntive per la gestione degli effetti avversi od il monitoraggio dei farmaci. Inoltre, ogni 6 mesi si programmano visite per affrontare l' inerzia clinica. Complessivamente, i partecipanti allo SPRINT, dopo aver raggiunto una pressione sistolica <120 mmHg, venivano visti almeno 6 volte all' anno.

Il protocollo SPRINT dimostra chiaramente che un focus sulla corretta misurazione, sull' inerzia del clinico, e sull' aderenza del paziente sono fondamentali per ottenere una aggressiva riduzione della BP.

Tuttavia, questo grado di gestione intensiva della BP può non sembrare fattibile in molte situazioni di vita reale.

..... Comunque, il fatto che le impostazioni degli studi clinici attentamente controllati differiscano dalla routine clinica della vita reale non è una ragione sufficiente per spiegare completamente il mancato mantenimento del controllo pressorio ideale: possono essere intervenuti anche fattori biologici come aterosclerosi ed invecchiamento.

I partecipanti allo studio SPRINT erano più anziani con una storia di malattia aterosclerotica o ad alto rischio. Una volta che i vasi sanguigni e gli organi si ritrovano danneggiati da anni di ipertensione, la gestione ed il controllo della BP diventa più impegnativa. La maggior parte delle persone nella coorte SPRINT era molto probabilmente gestita fino ad allora con le tradizionali linee guida focalizzate sul rischio a 10 anni.

Le linee guida contemporanee non raccomandano l' inizio di farmaci per l' ipertensione fino a quando la BP non è superiore a 140 mm Hg o fino a quando la BP non è superiore a 130 mmHg se esiste un rischio cardiovascolare elevato a 10 anni.

Questa strategia consente anni di danni ai vasi ed agli organi bersaglio prima che venga avviata una gestione aggressiva della pressione arteriosa.

Un' altra intuizione di questo studio è che il mantenimento della sistolica BP da 120 a 130 mmHg in pazienti con anni di esposizione a BP elevata ed all' ipertensione è impegnativa.

Bisognerebbe valutare un intervento molto, molto precoce nella gestione della BP, addirittura la prevenzione primordiale così da intervenire non appena la BP comincia a salire? Probabilmente sì.

Evidentemente una prima misura è adottare un sano stile di vita fin dalla più tenera età. Se poi la BP inizia a crescere già in età adolescenziale e giovanile nonostante una dieta corretta e l' attività fisica, un uso precoce di farmaci antipertensivi potrebbe rendere la gestione della BP più efficace per tutto il corso della vita.

Questa strategia richiederebbe un cambiamento nel modo di pensare le linee guida. L' utilizzo del rischio a vita invece del rischio a 10 anni potrebbe offrire opportunità per una migliore gestione delle decisioni sulla BP che riducono il rischio di

*Sfortunatamente, la realtà è che le prestazioni relativamente scarse del controllo BP in questa coorte rispecchia le tendenze contemporanee nel controllo della pressione arteriosa.*

*Le impostazioni degli studi clinici attentamente controllati differiscono dalla routine pratica clinica.*

*Forse non è solo un fatto di "rilasciamento", ma possono intervenire anche fattori biologici come età e aterosclerosi*

*Inoltre la pressione anche lievemente alta comincia subdolamente molto presto nella vita a provocare o a preparare un danno, fatto che nella gestione ordinaria viene abbastanza trascurato*

*Iniziare presto*

ipertensione e malattie cardiovascolari.

Sebbene i risultati del follow-up dello studio SPRINT siano deludenti, vi si ritrovano informazioni importanti sul nostro approccio al trattamento che possono portare ad un migliore controllo della pressione arteriosa e una vita più lunga e più sana. È tempo, per medici e sistemi sanitari, di affrontare collettivamente questo problema.

**Blood Pressure Control After SPRINT—Back to Reality**

Daniel W. Jones, MD; Donald Clark III, MD; Michael E. Hall, MD

## ❖ 8. La gestione dell'ipertensione durante la pandemia

Nonostante la diffusione dell' ipertensione arteriosa e gli sforzi delle politiche sanitarie per affrontarla, il suo controllo rimane abbastanza scarso, con solo 1 adulto iperteso su 5 che raggiunge costantemente gli obiettivi pressori raccomandati. Addirittura, una recente analisi dell' US National Health and Nutrition Examination Survey ha rilevato una tendenza al peggioramento della pressione arteriosa (BP) negli adulti ipertesi negli ultimi 2 decenni. E durante la pandemia COVID-19 si teme che le cose siano ulteriormente peggiorate: il lockdown ha imposto rigorose limitazioni ai movimenti delle persone, ha costretto molte persone a lavorare a distanza e ha comportato la chiusura di scuole, ristoranti, negozi e palestre. Queste misure hanno portato a diminuzione dell'attività fisica, ad un sonno non fisiologico, a diete malsane, a maggiore consumo di alcol e ad un aumento dello stress psicosociale, tutti fattori noti per avere un impatto negativo sulla BP. Molte pratiche sanitarie sono state chiuse durante la pandemia con capacità variabile di passaggio alle visite di telemedicina, limitando così l' accesso dei pazienti all' assistenza sanitaria di routine.

Inoltre, i pazienti temevano il contagio e ciò li ha dissuasi dal cercare assistenza medica anche quando era disponibile. L' impatto economico della pandemia ha reso ancora più difficile per i pazienti permettersi i farmaci per l' ipertensione, (*siamo negli USA- ndr*) con conseguente diminuzione dell' aderenza.

Eppure, nonostante l' importanza dell' argomento dati di alta qualità su come la pandemia di COVID-19 abbia colpito la capacità di controllo della popolazione il controllo dell' ipertensione rimane limitato. Per colmare questa lacuna, è stata usata una serie temporale interrotta, disegno di studio quasi sperimentale per esaminare i risultati sulla BP nei soggetti ipertesi in 3 grandi aree distinte negli USA.

### Il messaggio

Con l' utilizzo dei dati clinici delle cartelle cliniche elettroniche di 3 grandi sistemi sanitari che rappresentano popolazioni diverse negli Stati Uniti, è stato scoperto che i primi 8 mesi della pandemia di COVID-19 sono stati associati con un peggioramento del controllo della BP nei soggetti ipertesi.

La pandemia dunque potrebbe aver influito negativamente sulla gestione dell' ipertensione cronica, data una diminuzione dell' attività fisica, il sonno interrotto, le diete malsane, un aumento dello stress psicosociale ed un accesso limitato all' assistenza sanitaria.

Si potrebbe però sfruttare questa vicenda come opportunità per garantire un accesso continuo all' assistenza sanitaria con telemedicina e monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa: queste iniziative potrebbero mitigare gli impatti negativi sul controllo della BP per futuri disastri/emergenze.

### Per approfondire

Utilizzando un' analisi di serie temporali interrotte, è stato confrontato il livello e la tendenza (pendenza) degli esiti della BP prima della dichiarazione di emergenza sanitaria (periodo prepandemico: da agosto 2018 a gennaio 2020) rispetto al periodo di permanenza obbligatoria a domicilio (periodo pandemico: da aprile 2020 a

novembre 2020) tra adulti con ipertensione seguiti da 3 grandi sistemi sanitari (n=137 593). I risultati includono la pressione sistolica e diastolica registrata nelle cartelle cliniche elettroniche e la proporzione di individui con BP <140/90 mmHg.

#### RISULTATI:

Il numero di misurazioni della pressione arteriosa è diminuito sostanzialmente all'inizio della pandemia e poi è riaumentato gradualmente.

Rispetto al periodo pre pandemico, durante la pandemia,	
• la pressione sistolica è aumentata di 1,79 mmHg	95%CI da 1,57-2,01; P<0,001
• la pressione diastolica è aumentata di 1,30 mmHg	95%CI da 1,18-1,42; P<0,001)
Allo stesso modo, la percentuale di pazienti con BP controllata è diminuita di 3,43 punti percentuali	95%CI da da -3,97 a -2,90; P <0,001.
Una tendenza in aumento del controllo nel periodo pre pandemico (+3,19 punti percentuali all'anno) si è appiattita o durante il periodo della pandemia (+0,27 punti percentuali all'anno	95%CI da +2,96 a +3,42 P<0,00) 95%CI da -0,81 a -1,37 P=0,62)

**CONCLUSIONI:** I primi 8 mesi della pandemia sono stati associati ad un peggioramento degli outcome pressori tra i soggetti con ipertensione. Le opportunità per garantire l'accesso continuo all'assistenza sanitaria con la telemedicina ed il monitoraggio domiciliare della PA possono mitigare gli impatti negativi sul controllo BP per futuri disastri/emergenze.

#### Dalla discussione

Potenziati meccanismi della diminuzione persistente nel monitoraggio della pressione arteriosa durante la pandemia includono la cancellazione o rinvio delle visite di follow-up in presenza per evitare l'esposizione al COVID-19, accesso limitato alla telemedicina, e la perdita dell'assicurazione per disoccupazione.

Sebbene il rimbalzo nelle misurazioni della BP suggerisca una risposta rapida da parte dei sistemi sanitari (es. telemedicina), le prime evidenze mostrano che i pazienti appartenenti alle minoranze etniche con scarsa conoscenza dell'inglese o scarsa alfabetizzazione digitale hanno meno probabilità di accedere alla telemedicina.

Inoltre, fattori correlati alla forzata inattività, come la diminuzione dell'attività fisica, stress psicosociale, interruzioni anche nel monitoraggio della BP probabilmente ha contribuito al peggioramento degli esiti pressori osservati. Infatti diversi studi precedenti hanno dimostrato che un buon monitoraggio della BP è associato a un migliore controllo dell'ipertensione.

Inoltre, gli allarmi iniziali sul fatto che l'uso di ACEI e ARB possano portare ad una maggiore gravità di COVID-19, anche se questa associazione è stata successivamente smentita, potrebbero aver ulteriormente alimentato la non aderenza a questi farmaci antipertensivi,

Allarme ACEI  
ARB



“Le nostre analisi stratificate hanno mostrato poca o nessuna differenza sugli esiti della BP durante la pandemia nei giovani rispetto agli anziani e nei maschi contro le femmine, nonostante le prime evidenze nell’ impatto sproporzionato delle misure di salute pubblica legate alla pandemia, in particolare in termini economici, sugli anziani e sulle donne.

Ci sono diverse possibili spiegazioni per questi risultati. In primo luogo, mentre gli anziani potrebbero aver avuto accesso più limitato all’ assistenza sanitaria evitando l’ esposizione al COVID-19 e avendo difficoltà con la telemedicina (es. inesperienza con la tecnologia, problemi di udito), i giovani potrebbero aver sperimentato un impatto più negativo sulla loro salute mentale e sul loro benessere rispetto agli anziani”.

### Limitazioni

Questo studio ha diversi limiti.

1. In primo luogo, il campione di studio includeva solo quei pazienti che erano già coinvolti nel sistema sanitario prima della pandemia e quindi potrebbe non essere stato pienamente rappresentativo della popolazione generale.
2. In secondo luogo, i dati non includevano i valori pressori registrati liberamente, attraverso cioè l’ autocontrollo domiciliare, una pratica sempre più diffusa negli ultimi anni e particolarmente accelerata nel contesto della pandemia.
3. il modo in cui sono state raccolte e registrate informazioni socio-demografiche (ad es. razza ed etnia) differiva in base al sito di studio e spesso mancava in alcuni siti, anche se il fatto che i risultati fossero coerenti tra i siti serve a rafforzare le conclusioni dello studio
4. nessuna informazione su BMI, esercizio fisico, dieta, terapia dell’ ipertensione, od aderenza ai farmaci era disponibile, e gli sperimentatori non sono stati in grado di incorporare le informazioni nella loro analisi.
5. Infine, poiché sono stati seguiti solo i pazienti nei primi 8 mesi di pandemia, non si sa se le tendenze osservate della BP saranno mantenute o come potrebbero influenzare gli esiti cardiovascolari a lungo termine

### **Changes in Blood Pressure Outcomes Among Hypertensive Individuals During the COVID-19 Pandemic: A Time Series Analysis in Three US Healthcare Organizations**

Gotanda e coll.

Hypertension. 2022;79:2733–2742. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19861.

## ❖ 9. Ruolo dell'uromodulina nell'ipertensione sensibile al sale

### Premessa

L'uromodulina, o proteina di Tamm-Horsfall, è la proteina più abbondante secreta nelle urine di individui sani ed è sintetizzata principalmente dalle cellule epiteliali che rivestono i tubuli renali. Nel 1987, Pennica et al. hanno dimostrato che la proteina di Tamm-Horsfall è identica all' uromodulina (UMOD). Circa il 90% dell' uromodulina è secreto dalle cellule epiteliali che rivestono il tratto ascendente spesso (TAL) dell' ansa di Henle, il restante 10% dalle cellule del tubulo contorto distale (DCT) iniziale. Sebbene l' uromodulina sia stata scoperta per la prima volta nell' urina umana, da allora è stata rilevata nei reni di tutti i mammiferi placentari. Il gene *UMOD*\* umano è altamente conservato. Gli omologhi sono presenti in pesci, anfibi, rettili, uccelli e mammiferi. C'è anche un alto grado di conservazione tra specie nella sequenza di amminoacidi, inclusa una somiglianza del 95% con un'identità del 77% tra ratto e uomo e una somiglianza del 79% con un'identità del 70% tra topo e uomo. Questo è importante da considerare quando si discutono gli studi sull' uromodulina utilizzando modelli animali

Ai fini di questa recensione, è stato utilizzato il termine uromodulina per discussioni generali. In contesti specifici sono state utilizzate le abbreviazioni

- **UMOD** per il gene dell'uromodulina umana;
- **Umod** per il gene dell'uromodulina del roditore
- **UMOD** per la proteina uromodulina

### Scopo della recensione

Questa recensione ha fornito una panoramica della multiforme fisiologia e fisiopatologia dell' uromodulina, compresi i recenti progressi nella sua genetica, traffico cellulare, e studi meccanicistici e clinici intrapresi per comprendere la complessa relazione tra uromodulina, **pressione arteriosa (BP)** e funzione renale. Lo studio si è concentrato sul riassorbimento tubulare del sodio come uno dei ruoli meglio compresi e fisiopatologicamente e clinicamente più importanti dell'uromodulina, e che può portare a interventi terapeutici.

Sono state analizzate possibili varianti genetiche all' interno del gene dell' uromodulina, che potrebbero migliorare e ampliare le scelte di trattamento per la gestione dell' ipertensione.

### Il messaggio

La nostra conoscenza del ruolo dell' uromodulina nella regolazione della BP e della funzione renale è notevolmente aumentata nell' ultimo decennio. Tuttavia, ci sono ancora numerose domande senza risposta. La relazione causale tra uromodulina urinaria e BP e l' associazione con la funzione renale ha aperto la possibilità all' uromodulina come eccellente biomarcatore per gli interventi di medicina di precisione.

È importante notare che le differenze di sesso nella fisiologia e fisiopatologia dell'UMOD non sono state studiate adeguatamente finora e richiederebbero maggiore attenzione in futuro.

Ulteriori ricerche sulle intuizioni molecolari sulla regolazione, la secrezione e le modifiche post-traduzionali renderanno l' uromodulina un potenziale bersaglio degli studi per scoprire nuovi farmaci nell' ipertensione e nell' insufficienza renale cronica, assai probabilmente utili per trasformare e ampliare le nostre modalità di trattamento dell' ipertensione resistente, proprio in base alla stratificazione genetica dell' uromodulina (Vedi figura 2 in fondo)

## Da gene a proteine

*Il gene UMOD si trova sul cromosoma da 16p12.3 a 16p13.11 e comprende 11 esoni, che si estendono per oltre 20 kb. La regolazione dell'espressione UMOD non è ben esplorata.- Il gene da 20 kb di UMOD è tradotto in 640 aminoacidi da 10 esoni. Nel gene sono rappresentati i principali polimorfismi a singolo nucleotide. La struttura proteica consiste in un peptide segnale N-terminale (1-24), 4 domini fattori di crescita epidermici-like (I, II, III e IV), un dominio ricco di 8 cisteina (D8C), il dominio 2 della zona pellucida (ZP-N e ZP-C) e un sito di ancoraggio glicosilfosfatidilinositolo (GPI).*

## Funzione nel trasporto ionico

Le funzioni fisiologiche dell' uromodulina sono sfaccettate e non ancora completamente comprese. L' uromodulina ha ruoli ben definiti nell' omeostasi dell' acqua e nella concentrazione delle urine. I primi studi hanno dimostrato che l' uromodulina forma un sigillo idrofobico simile al gel che può contribuire all' impermeabilità all' acqua ed al mantenimento dei gradienti controcorrente del tratto ascendente spesso dell' ansa di Henle. Le complesse interazioni dell' uromodulina con i canali ionici dei recettori del tratto ascendente spesso dell' ansa di Henle, e del tubulo contorno distale iniziale, insieme al loro significato funzionale, sono state recentemente riviste.

*L'uromodulina ha ruoli ben definiti nell'omeostasi dell'acqua e nella concentrazione delle urine*

## Ruolo come indicatore della salute dei reni

La salute dei reni e la salute cardiovascolare sono strettamente interconnesse. La creatinina sierica, la cistatina C e l' urea sono marker convenzionali della funzione escretoria renale e la loro ritenzione nell' organismo può riflettere una diminuzione della funzione renale. Ma questi marcatori rappresentano il processo di filtrazione glomerulare e quindi **sono marcatori tardivi** di danno renale (per esempio, prima che si possa rilevare un aumento significativo della creatinina sierica, deve essere perso circa il 50% della funzionalità renale)

*È un indicatore precoce*

Altri marcatori convenzionali della funzione renale includono marcatori di danno tubulare, come KIM1 (molecola di danno renale-1) e NGAL (lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila) e proteinuria ed in particolare albuminuria che tipicamente indica danno glomerulare.

Al contrario, l' espressione ed il rilascio di UMOD avviene solo all' interno dei reni e quindi riflette direttamente la condizione strutturale e funzionale dei tubuli renali e dell' interstizio.

#### ALTRE PROPRIETÀ

- Negli ultimi 2 decenni, l' uromodulina è stata studiata come potenziale marker predittivo di esito del trapianto renale, danno renale acuto, insufficienza renale cronica e malattie cardiovascolari.
- Livelli più elevati di UMOD sono associati a un minor rischio di sviluppare una malattia renale allo stadio terminale nei pazienti con insufficienza renale cronica.
- È stato dimostrato che livelli UMOD urinari bassi sono associati ad una rapida perdita della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ed alla progressione verso la malattia renale allo stadio terminale nei pazienti con insufficienza renale cronica entro 1 anno ed a lungo termine (9-10 anni).
- Nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia, i livelli di UMOD urinari bassi preoperatori sono risultati associati ad un rischio postoperatorio più elevato di danno renale acuto sia negli adulti e pazienti pediatrici.
- Più recentemente, è stato dimostrato in una piccola coorte di pazienti che i livelli di UMOD urinaria non in grado di polimerizzazione erano significativamente più bassi nei pazienti che sviluppano danno renale acuto durante il ricovero. È stato dimostrato che un cluster di peptidi urinari che rappresentano l' UMOD incompetente per la polimerizzazione è aumentato nelle donne preeclampatiche.

Nell' ultimo decennio, la facilità di misurazione dell' UMOD circolante/sierica ha portato ad un gran numero di studi di associazione clinica.

#### **Ci sono alcune importanti differenze analitiche tra UMOD circolante e urinario.**

- In primo luogo, l' UMOD urinaria polimerizza mentre l' UMOD circolante è un monomero; la polimerizzazione interferisce con l' elaborazione e la conservazione del campione ed il rilevamento dell' UMOD urinaria.
- In secondo luogo, rispetto all' UMOD urinaria, l' UMOD circolante è più stabile durante la conservazione ad un intervallo più ampio di temperature e durante i cicli di congelamento/scongelo.
- Terzo, l' UMOD urinaria è idealmente misurata nelle urine delle 24 ore o, se misurato nelle urine spot, deve essere rapportata alla creatinina urinaria. Al contrario, l' UMOD circolante può essere misurata come concentrazione ed è fortemente correlato all' eGFR. Va notato che i valori normali di UMOD circolante dipendono dal sesso e dall' età.
- Le variazioni nella concentrazione dell' UMOD circolante possono essere osservate anche in diversi stadi di CKD e aggiungono valore ai biomarcatori convenzionali.
- È stato riscontrato che livelli di UMOD circolanti più elevati prima del trapianto sono associati a probabilità inferiori di rigetto ritardato del trapianto, mentre nei riceventi di trapianto renale, livelli di UMOD circolanti inferiori sono associati a un rischio maggiore di fallimento o rigetto.

## Ruolo nella BP e nella sensibilità al sale

### Associazione dell'uromodulina con la BP

Gli studi di linkage basati su famiglie e gli studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) negli ultimi 3 decenni ci hanno fornito un quadro più dettagliato dell'architettura genetica della BP ed oltre 1500 comuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP)\* associati a fenotipi BP poligenici. Tra la pletora di comuni varianti genetiche per la BP, ciascuna con effetti molto lievi sulla BP, c'è il locus promotore *UMOD* che è stato l'obiettivo di studi epidemiologici, genomici funzionali e clinici su più fronti. La scoperta GWAS che ha identificato il locus promotore *UMOD* che mostrava l'associazione dello stesso locus con eGFR e CKD, ha posto le basi per la sfida: ***UMOD* è un gene BP o CKD?** In effetti l'associazione con la BP può essere una causa od una conseguenza dei danni renali.

*Il gene dell'uromodulina è un gene dell'ipertensione o dell'insufficienza renale cronica*

*\*Un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP), è un polimorfismo, cioè una variazione, del materiale genico a carico di un unico nucleotide (unità ripetitiva costitutiva di RNA e DNA), tale per cui l'allele polimorfico risulta presente nella popolazione in una proporzione superiore all'1*

L'evidenza definitiva che l'uromodulina sia associata in modo indipendente alla BP proviene da studi di randomizzazione mendeliana (RM\*), che sono potenti metodi statistici che deducono la causalità da studi genetici sulla popolazione.

*L'uromodulina è associata in modo indipendente alla pressione...*

*\*L'analisi della randomizzazione mendeliana (MR) è un tipo speciale di analisi delle variabili strumentali in grado di ridurre il potenziale bias da confondimento residuo e la causalità inversa. Nell'analisi MR, si utilizzano polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) come variabili strumentali (IV) per rilevare e quantificare associazioni casuali tra esposizioni ed esiti.*

### Associazione dell' uromodulina con l' omeostasi del sodio

Un ruolo indipendente dell' uromodulina sull' omeostasi del sodio, indicante così un ruolo causale dell' uromodulina sulla regolazione della pressione arteriosa, è venuto da due esperimenti complementari, in *Umod* *-/-* e modelli di topi con sovraespressione. **Questi studi offrono prove convincenti che l' uromodulina ha avuto un ruolo causale nella regolazione della BP attraverso alterazioni dell' omeostasi del sodio e della funzione tubulare indipendentemente dal suo effetto sulla filtrazione glomerulare.** Un ulteriore supporto per l' influenza dell' uromodulina sull' omeostasi del sodio attraverso i meccanismi tubulari proviene da studi sulla popolazione generale in cui è stato dimostrato che concentrazioni più elevate di uromodulina urinaria si associano ad una maggiore osmolalità ed escrezione di sodio, cloro e potassio urinarie.

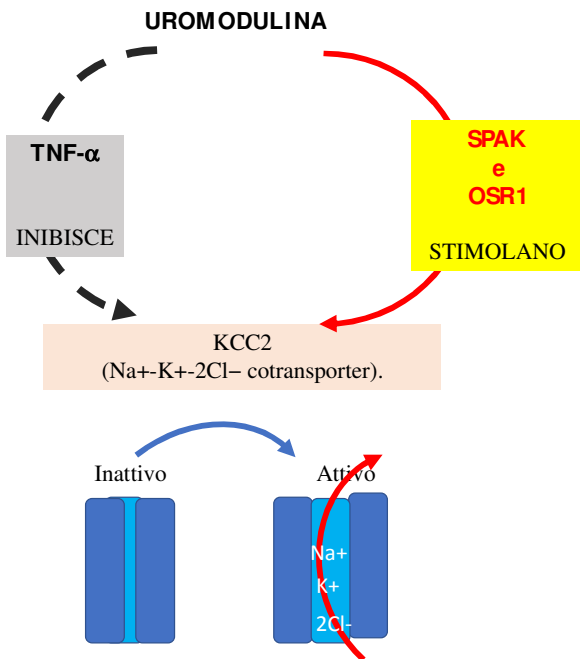
*...ma l'Uromodulin ha un ruolo causale nella regolazione della BP attraverso perturbazioni dell'omeostasi del sodio e della funzione tubulare indipendentemente dal suo effetto sulla filtrazione glomerulare*

### Approcci meccanicistici per studiare la BP e la sensibilità al sale (modelli preclinici)

L' uromodulina regola il riassorbimento del sale tramite NKCC2 (cotrasportatore Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>).

La figura sintetizza due approcci meccanicistici studiati attraverso modelli preclinici,

che mostrano come l' uromodulina regoli NKCC2 (cotrasportatore  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ) tramite attivazione (fosforilazione) di SPAK (correlato a STE20/SPS1 chinasi ricca di prolina/alanina) e OSR1 (risposta allo stress ossidativo 1 chinasi) e l'inibizione del TNF (fattore di necrosi tumorale)-alfa.



*Liberamente tratto dalla figura 2*

### **Uromodulina nella medicina di precisione. Studi futuri**

*Dalla figura 4 modificata*

L'obiettivo primario è per verificare se soggetti ipertesi con BP non controllata portatori di un aumento del genotipo dell'uromodulina rs1333226 AA risponderà meglio ai diuretici dell'ansa (torasemide) rispetto a quelli che possiedono una o due copie dell'allele G.

Ipertensione non controllata → Algoritmo guidato dal genotipo per determinare l'uso di un diuretico dell'ansa → Aggiungere precocemente un diuretico dell'ansa nei soggetti con genotipo AA

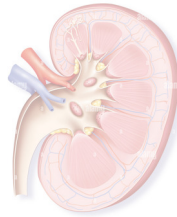
↓  
**Stratificazione dell'ipertensione secondo UMOD rs 1333266**

**Ipertensione con alta uromodulina**  
Genotipo AA 67%

**Ipertensione con bassa uromodulina**  
Genotipo Ag/GG 33%

**NEL RENE**

- Aumentata escrezione di uromodulina
- Sensibilità al sale
- Normale eGFR
- Maggiore risposta BP ai diuretici dell'ansa



- Diminuita escrezione di uromodulina
- Resistenza al sale
- Aumentato eGFR
- Aumentato riassorbimento tubulare di Na
- Scarsa risposta BP ai diuretici dell'ansa

### **Role of Uromodulin in Salt-Sensitive Hypertension**

Sheon Mary e coll.

Hypertension. 2022;79:2419–2429. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19888

### **Newsletter già pubblicate sull'argomento**

15 06. 2021. Uromodulina: una nuova proteina secreta dal rene. Può influenzare la pressione arteriosa?

Il lavoro ha rivelato il segnale vasopressina / cAMP / PKA come stimolo fisiologico per la secrezione uromodulinica urinaria. Questa scoperta può fornire la base per nuove strategie di trattamento per le infezioni del tratto urinario, dei calcoli renali e potenzialmente dell'ipertensione e della malattia renale cronica

**Vasopressin Induces Urinary Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A)**

Nanamatsu e coll.

Hypertension. 2021;77:00–00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA una 2021



## ❖ 10. Trattamento dell'ipertensione con comorbidità. Una review dell'ESC

**ACEi**, angiotensin-converting enzyme inhibitor

**ARB**, angiotensin receptor blocker

**ARNI**, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

**BB**, beta-blocker

**CCB**, calcium channel blocker

**CKD**, chronic kidney disease

**DHP**, dihydropyridine

**GLP1-RA**, glucagon-like peptide 1 receptor agonist

**HF**, heart failure

**MRA**, mineralocorticoid receptor antagonist;

**RDN**, renal denervation;

**SGLT2i**, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

**TIA**, transient ischaemic attack.

### Premessa

La gestione dell'ipertensione dovrebbe includere modifiche dello stile di vita e terapia di combinazione a pillola singola con inibitori RAS, CCB e diuretici. A causa della fisiopatologia sovrapposta e fattori di rischio condivisi, le comorbidità spesso complicano l'ipertensione.

Quindi, i concetti terapeutici devono essere individualizzati tenendo conto delle comorbidità dei pazienti.

### Il messaggio

A causa dell' invecchiamento della popolazione, dell' aumento dell' obesità, dei cambiamenti socioeconomici, l' incidenza dell' ipertensione aumenta in tutto il mondo. Inoltre coesiste comunemente con diabete di tipo 2, obesità, dislipidemia, stile di vita sedentario e fumo, portando all' amplificazione del rischio ed alla complicazione della gestione. L' abbassamento della pressione arteriosa (BP) dovuto a modifiche dello stile di vita ed ai farmaci antipertensivi riduce il rischio cardiovascolare, la morbilità e la mortalità. Le linee guida raccomandano terapie a doppia e tripla combinazione che utilizzano inibitori del sistema renina-angiotensina, bloccanti dei canali del calcio e/o diuretici. Nuovi farmaci come gli inibitori del recettore dell' angiotensina-neprilisina, gli inibitori del cotrasportatore 2 del glucosio, gli agonisti del recettore del peptide-1 glucagon-like e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi migliorano gli outcome cardiovascolari e renali. La denervazione renale basata su catetere potrebbe offrire un' opzione terapeutica alternativa nell' ipertensione in comorbidità associate ad aumento dell' attività del nervo simpatico.

*Trattandosi di una review molto circostanziata e complessa, vi ho riassunto in due schemi i dati che considero di maggiore interesse pratico*

## Comorbidità

<b>I</b> ipertensione	Coronaropatie <sup>1</sup>	ACEi/ARB+BB/CCB Se dolore : BB/CCB	<b>Modificazioni dello stile di vita</b>
	Scompenso cardiaco cronico <sup>2</sup>	ARNi/ACEi/ARB+BB+DIuretici+MRA+SGLT2i <b>NO Moxonidina o NDHP BBC</b> Sotto osservazione RDN	
	Prevenzione dello Stroke <sup>3</sup>	ACEi/ARB+CCB/Diuretici Immediatamente dopo un TIA ma molti giorni dopo lo stroke	
	Disfunzione cognitiva <sup>4</sup>	?	
	Fibrillazione atriale <sup>5</sup>	1.ACEi/ARB+BB/ DHP CCB 2.ACEi/ARB+CCB/Diuretici Sotto osservazione RDN	
	Stenosi aortica <sup>6</sup>	ACEi (+BB) Attenta titolazione	
	Obesità <sup>7</sup>	Perdita di peso Considerare chirurgia metabolica <b>NO BB</b>	
	Diabete tipo 2 <sup>8</sup>	ACEi/ARB+CCB/Diuretici Terapia antidiabetica SGLY2i, GLP1-RA Sotto osservazione RDN <b>NO BB</b>	
	Insufficienza renale cronica <sup>9</sup>	ACEi/ARB+CCB/Diuretici Sotto osservazione RDN Monitorare elettroliti e funzione renale	
BPCO	Cessazione del fumo <b>ACEi/ARB + CCB</b>		

### NOTE

#### 1. Coronaropatie

Dopo infarto del miocardio, i BB tranne l'atenololo hanno ridotto il rischio di recidiva coronarica del 31%. Le linee guida ESC raccomandano trattamento con BB e CCB a lunga durata d'azione per alleviare i sintomi.

## 2. Scompenso cardiaco cronico (HF)

L'ipertensione è tra i più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di HF. Dopo un follow-up di 20 anni, l'ipertensione ha preceduto l'incidenza di HF nel 91% dei casi. La terapia antipertensiva riduce il rischio di eventi da HF.

I pazienti con ipertensione a rischio cardiovascolare aumentato che hanno ricevuto un trattamento intensivo a <120 mmHg di SBP hanno avuto un rischio di HF inferiore del 38% rispetto ad un target office di SBP <140 mmHg

### 2.a Trattamento antipertensivo nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFpEF).

Nessuno studio ha valutato specificamente la terapia antipertensiva nei pazienti con scompenso cardiaco e ipertensione. È importante sottolineare che i **CCN NDHP** (diltiazem e verapamil) hanno outcome peggiori.

La **Moxonidina**, un agonista selettivo del recettore dell'imidazolina, è stata studiata nel HFrEF: sebbene abbia ridotto la norepinefrina plasmatica (-18,8% rispetto al basale), lo studio (MOXCON) è stato interrotto prematuramente a causa dell'aumento degli eventi avversi e della morte nel braccio moxonidina.

### 2b. Trattamento antipertensivo nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata

Nell'HFpEF, la dieta **DASH** a basso contenuto di sodio è stata associata a cambiamenti favorevoli nella funzione diastolica ventricolare, elastanza arteriosa ed accoppiamento ventricolo-arteria.

Per quanto riguarda lo spironolattone, le linee guida americane sull'HF approvano lo spironolattone in pazienti selezionati con HFpEF (Classe IIb, Livello B raccomandazione)

## 3. Precedente stroke o TIA

Trattamento antipertensivo

In studi controllati randomizzati che hanno valutato il trattamento antipertensivo e diverse meta-analisi, i BB (principalmente atenololo) erano inferiori ad altri farmaci antipertensivi per la prevenzione dell'ictus.

Pertanto, il trattamento antipertensivo non dovrebbe includere BB a meno che non vi sia un'indicazione cardiaca (ad es. controllo della frequenza in FA)

## 4. Disfunzione cognitiva

Il trattamento antipertensivo riduce l'incidenza di demenza ma l'obiettivo ottimale della pressione arteriosa per prevenire la disfunzione cognitiva non è chiaro

## 5- Fibrillazione atriale

Il trattamento della fibrillazione atriale include la riduzione del peso e dell'alcol.

L'astinenza dall'alcol ha ridotto la recidiva dell'aritmia oltre il controllo della BP. Per il controllo della frequenza, le linee guida ESC/ESH raccomandano la terapia di doppia combinazione iniziale con un BB e RAS-I o CCB diidropiridinico. Se i BB prevengono le recidive di FA o trasformano solo la FA sintomatica in silente a causa del controllo della frequenza rimane controversa.

Quando la frazione di eiezione è normale, i CCB non diidropiridinici (ad esempio verapamil o diltiazem) possono essere considerati per controllare BP e frequenza se i BB sono controindicati o non tollerati.

## 6. Stenosi aortica

I CCB non possono essere raccomandati nella stenosi della valvola aortica in quanto non esistono studi sul loro uso a lungo termine. Gli alfa-bloccanti sono stati associati a un aumento del rischio di

eventi CV ischemici. Importante, il trattamento antipertensivo non deve ritardare l' intervento valvolare (chirurgico o TAVI) se indicato.

### **7. Obesità**

È stato dimostrato che gli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP1-RA) riducono il peso corporeo ed hanno effetti CV pleiotropici, incluse modeste riduzioni della SBP e degli eventi CV nei pazienti con diabete e malattia CV o ad aumentato rischio CV.

Il trattamento con SGLT2i è stato associato a modesta perdita di peso e riduzione della circonferenza vita e della BP.

### **8. Chirurgia bariatrica**

Le linee guida raccomandano di prendere in considerazione la chirurgia metabolica nei pazienti con obesità di classe III (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) o di classe II (BMI 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) con comorbidità.

### **9. Diabete tipo 2**

I BB dovrebbero essere evitati nel pre-diabete senza una convincente indicazione CV poiché alcuni influenzano la sensibilità all' insulina e causano cambiamenti lipidici ed aumento di peso. Il carvedilolo ed il nebivololo non influenzano la sensibilità all' insulina. Comunque i BB sono stati associati ad un aumentato rischio di gravi ipoglicemie ed eventi CV e, nei pazienti con diabete, potrebbero essere associati ad un aumentato rischio di mortalità.

SGLT2 inibitori: meccanicisticamente, gli inibitori SGLT2 aumentano la natriuresi diminuendo l' attività del SNS, gli effetti infiammatori, la rigidità vascolare e la variabilità della pressione arteriosa.

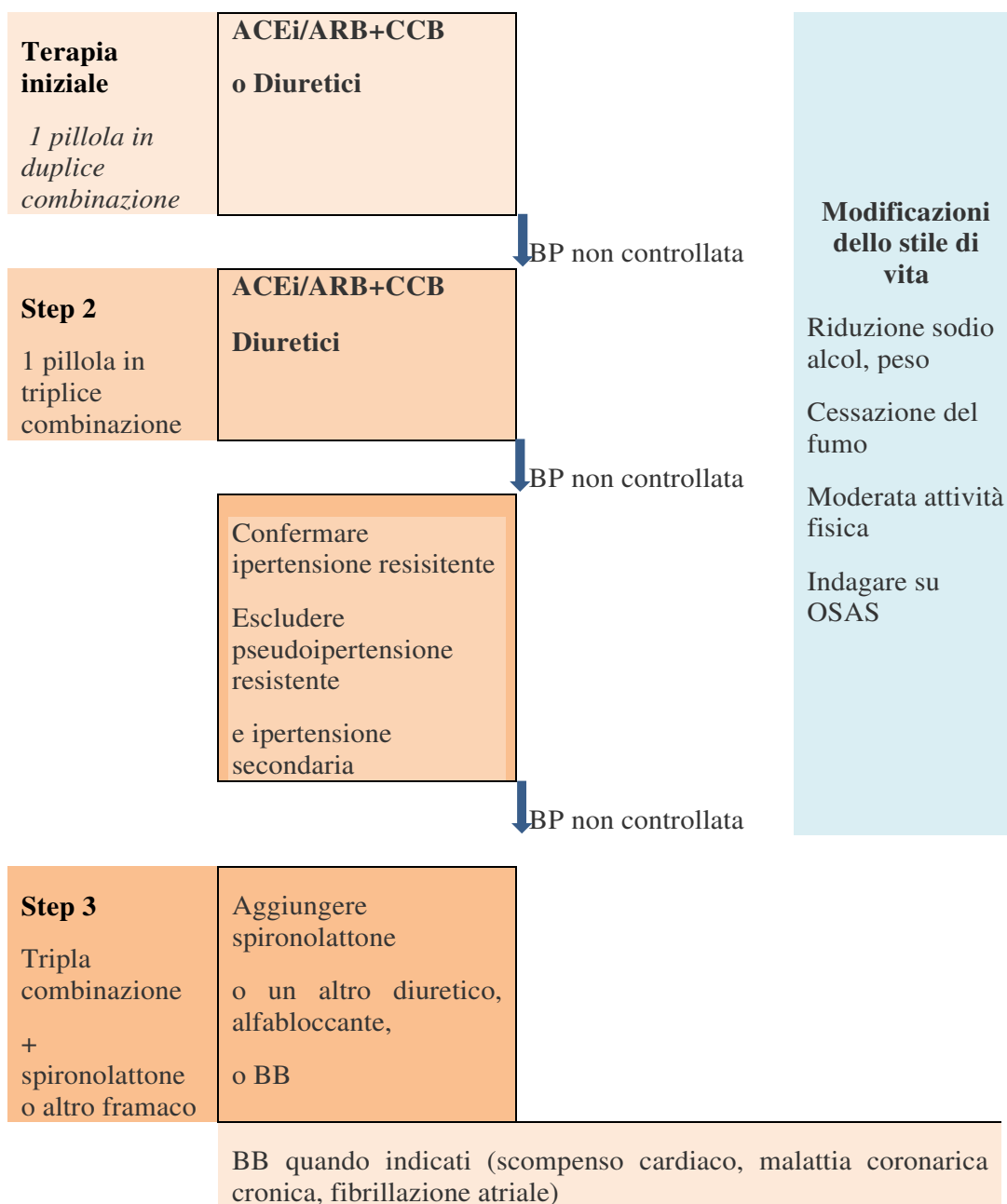
### **10. BPCO**

La cessazione del fumo e l' esercizio fisico svolgono un ruolo importante nell' ipertensione con BPCO. I BB sia cardioselettivi che non cardioselettivi riducono il volume espiratorio forzato (FEV1), ma solo i BB non selettivi riducono il rapporto tra FEV1 e capacità vitale forzata. Nell' asma, il FEV1 è diminuito del 6,9% con i BB cardioselettivi e del 10,2% con i BB non selettivi mentre i sintomi sono solo peggiorati con i BB non selettivi.

I BB beta-1-selettivi sono ben tollerati e sicuri nella BPCO.

I diuretici possono ridurre il livello plasmatico di potassio combinato con agonisti beta-adrenergici, peggiorare la ritenzione di anidride carbonica, e deteriorare la secrezione di muco.

## ALGORITMO GENERALE PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE



In conclusione, la gestione dell' ipertensione dovrebbe includere modifiche dello stile di vita e terapia di combinazione a pillola singola con inibitori RAS, CCB e diuretici. A causa della fisiopatologia sovrapposta e fattori di rischio condivisi, le comorbilità spesso complicano l' ipertensione.

Quindi, i concetti terapeutici devono essere individualizzati di conseguenza alle comorbilità dei pazienti. La denervazione renale può offrire un promettente approccio terapeutico complementare, in particolare per i pazienti con comorbilità associate ad una maggiore attività del SNS.

### Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities

Lauder , Mahfoud, Azizi, Bhatt, Ewen, Kario, Parati, et al.

European Heart Journal (2022) 00, 1–19

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>