

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Paolo Mulatero

Consiglieri: Erica Delsignore

Massimiliano Uccelli

Newsletter 15.04.2024

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Claudio Pascale

1	Meccanismi intrinseci del rene come nuovi bersagli dell'ipertensione renovascolare	2
2	Ipertensione diastolica isolata e malattia cardiovascolare	9
3	Ruolo di sesso e genere nell'ipertensione	12
4	L'età di insorgenza dell'ipertensione influenza il declino cognitivo allo stesso modo negli uomini e nelle donne?	16
5	L'ipertensione sodio sensibile: può dipendere anche dalle varianti del gene della striatina? E i meccanismi sono uguali nell'uomo e nella donna?	20
6	I tiazidici sono superiori agli ACE-inibitori in monoterapia rigorosa?	23
7	Associazione della pressione arteriosa post-esercizio con esiti e mortalità cardiovascolare: the CARDIA study	25
8	Effetto del Tai Chi rispetto all'esercizio aerobico sulla pressione arteriosa nei pazienti con preipertensione	28

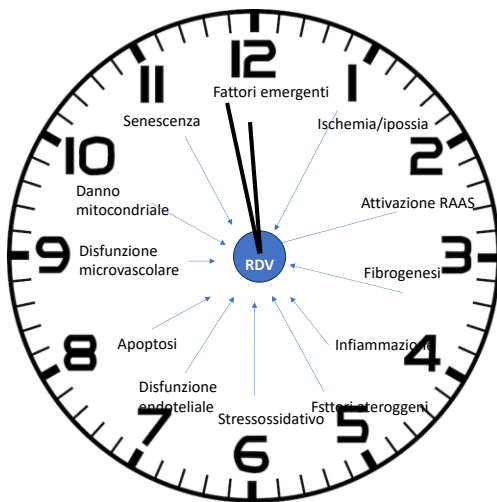
1. Meccanismi intrinseci del rene nell'ipertensione renovascolare

Il messaggio

Inadeguata efficacia della rivascolarizzazione dell'arteria renale per ripristinare completamente la funzionalità del rene o una normale pressione arteriosa

Ormai la malattia renovascolare cronica (RVD) dovuta a stenosi dell'arteria renale è riconosciuta come una delle principali fonti di ipertensione renovascolare e malattia renale. In alcuni pazienti la RVD non è accompagnata da insufficienza renale degna di nota o da irregolarità ematochimiche, per cui l'anomalia può essere identificata incidentalmente durante un'angiografia periferica. Tuttavia, in altri soggetti potrebbe presentarsi come malattia progressiva associata ad aterosclerosi diffusa, con perdita della funzione renale, ipertensione renovascolare, compromissione emodinamica e un rischio amplificato di morbilità e mortalità cardiovascolare.

La RVD aterosclerotica porta ad atrofia, infiammazione e ipossia renale, ma rappresenta una causa potenzialmente curabile di insufficienza renale cronica perché fino a che non si instaura la fibrosi nel rene ischemico, questo conserva un robusto potenziale di rigenerazione vascolare e tubulare. Ecco perché la notevole capacità di recupero del rene richiede una diagnosi e un trattamento precoci. Tuttavia, l'accumularsi di evidenze provenienti sia da studi sugli animali che da trial clinici randomizzati ha stabilito in modo convincente l'inadeguata efficacia della rivascolarizzazione dell'arteria renale per ripristinare completamente la funzionalità del rene o una normale pressione arteriosa e ha messo in luce le potenzialità delle terapie mirate al parenchima renale ischemico nello stimolare la rigenerazione renale. Alcuni dei meccanismi dannosi identificati come potenziali bersagli terapeutici includono stress, malattie microvascolari, infiammazione, lesioni mitocondriali e senescenza cellulare (figura 1).



Schema dei meccanismi intrinseci responsabili di danno renale nella malattia renovascolare (RVD). *Cronologia dell'orologio dei meccanismi patogenetici intrecciati e cronologicamente scoperti attivati nel rene post-stenotico.*

Premessa

Nel 1934, Goldblatt fece per la prima volta l'osservazione fondamentale che la chiusura di un'arteria renale innesca il rilascio di renina e provoca ipertensione in un modello di cane 2-kidneys-1-clip. Queste osservazioni non solo corroboravano il ruolo chiave del rene nella regolazione della pressione arteriosa (BP) ma hanno portato al riconoscimento della RVD come fattore di ipertensione secondaria e danno renale anche nell'uomo.

Il danno renale nella RVD unilaterale si sviluppa sia **nel rene poststenotico** secondario a perfusione renale ridotta e all'attivazione di funzioni infiammatorie e profibrotiche e **nel rene non stenotico controlaterale**, esposto all'ipertensione renovascolare ed è esacerbato da comorbidità come l'aterosclerosi e i disturbi metabolici.

In quasi la metà dei pazienti l'RVD da aterosclerosi può essere bilaterale, e modelli di danno renale possono presentare un quadro misto a seconda della relativa gravità delle stenosi, della loro durata e dei tassi di progressione.

Le cause precipitanti più comuni per l'RVD emodinamicamente significative sono lesioni aterosclerotiche, di solito nel terzo prossimale del vaso, seguite da malattia fibromuscolare. Attualmente, si pensa che l'RVD contribuisca a $\approx 5\%$ dei casi di ipertensione e a oltre il 10% dei pazienti che iniziano la terapia sostitutiva renale senza nessun'altra causa primaria identificabile. L' RVD può essere scoperta come reperto incidentale nei pazienti anziani, ma può presentarsi come una insidiosa, progressiva malattia che minaccia la vitalità renale. La sua presenza amplifica il rischio cardiovascolare di diverse volte, e quindi anche la causa di morte in questi pazienti.

Attualmente, si pensa che l'RVD contribuisca al $\approx 5\%$ dei casi di ipertensione e a oltre il 10% dei pazienti che iniziano la terapia sostitutiva renale senza nessun'altra causa primaria identificabile

Tradizionalmente, lo sviluppo della disfunzione renale e l'ipertensione renovascolare nella RVD sono state attribuite alla diminuzione della perfusione renale che porta all'ischemia e al rilascio di renina dalle cellule iuxtaglomerulari. Nel classico ratto 2-kidneys-1-clip, interazioni del sistema renina-angiotensina- aldosterone (RAAS) col vasodilatatore ossido nitrico (NO) e prostaglandine vasocostrittrici sembrano dettare lo sviluppo dell'ipertensione renovascolare e del danno renale. Questi meccanismi sembrano interessare in particolare la displasia fibromuscolare, che comporta alterazioni localizzate della parete arteriosa renale.

Ma nella RVD aterosclerotica, i fattori aterogenici ambientali e gli elementi metabolici disregolati amplificano il danno intrarenale e la rarefazione microvascolare.

L'attivazione del RAAS è un segno distintivo di RVD, ma può essere transitoria

L'ipertensione, elemento chiave delle malattie renovascolari, può essere successivamente favorita da elevati livelli di $\text{PGF2}\alpha$ -isoprostani, potenti vasocostrittori, e biomarcatori dello stress ossidativo. All'interno del rene post-stenotico, l'attivazione cronica del RAAS guida anche l'infiammazione, la perdita microvascolare e la fibrosi. Infatti, il blocco del recettore AT1 dell'angiotensina-II stabilizza la funzione del rene post-stenotico in modo più efficace rispetto alla tripla terapia con reserpina+idralazina+idroclorotiazide.

L'attivazione del RAAS è un segno distintivo di RVD, ma può essere transitoria. Importanza di altri fattori, come l'infiammazione, la perdita microvascolare e la fibrosi

Sebbene il rene post-stenotico mostri una notevole capacità di diminuire la sua attività metabolica e la perfusione, gravi stenosi inibiscono la capacità di cicatrizzazione renale, e questo aggrava il rimodellamento vascolare, che può rendere irreversibile il danno renale.

È interessante notare che le gravità dell'ipertensione renovascolare e dell'insufficienza renale possono non corrispondere: ognuna di esse potrebbe essere esacerbata dalla coesistenza di aterosclerosi o dell'ipertensione essenziale, e nessuna delle due è necessariamente direttamente correlato alla gravità della stenosi.

Inoltre, l'ipertensione renovascolare potrebbe essere suscettibile di miglioramento della risposta alla rivascolarizzazione dell'arteria renale, ma l'inversione del danno renale è notoriamente impegnativa.

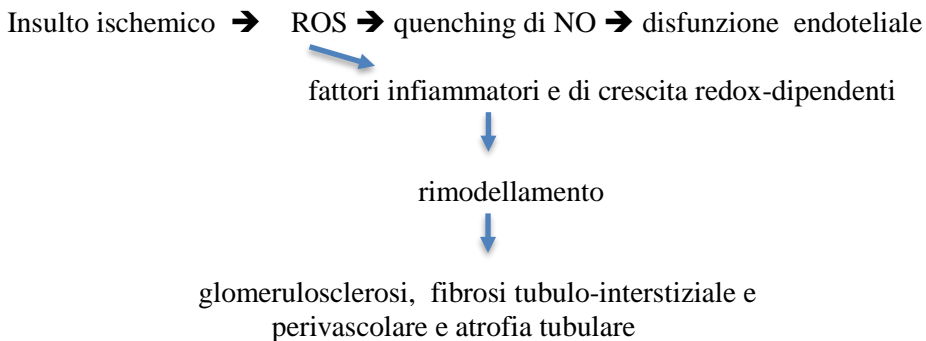
Le sezioni seguenti riepilogano le strategie più importanti impiegate negli ultimi 2 o 3 decenni per raggiungere meccanismi di base alla base del danno renale nella RVD e migliorare la rigenerazione renale.

le gravità dell'ipertensione renovascolare e dell'insufficienza renale possono non corrispondere: ognuna di esse potrebbe essere esacerbata dalla coesistenza di aterosclerosi o dell'ipertensione essenziale, e nessuna delle due è necessariamente direttamente correlato alla gravità della stenosi

MECCANISMI INTRINSECI RENALI

Stress ossidativo

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono alla base della fisiopatologia renale come secondi messaggeri, ma quando sono in eccesso, travolgono il sistema antiossidante e aumentano lo stress ossidativo.



L'uso terapeutico di composti antiossidanti specifici è promettente ma ancora da verificare.

La risoluzione della RVD diminuisce lo stress ossidativo e migliora le difese antiossidanti, aumenta la biodisponibilità di NO, e migliora la funzione vascolare e il controllo dell'ipertensione. Di conseguenza, il targeting di ROS come intervento unico o coadiuvante si potrebbe leggere come una strategia logica nell' RVD; tuttavia, ha mostrato risultati disparati negli esperimenti di laboratorio e nella clinica, per cui l'uso terapeutico di composti antiossidanti specifici è ancora da verificare.

Infiammazione

L'infiammazione renale gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'RVD e comporta conseguenze negative per il rene e altri organi.

Le biopsie renali e campioni di nefrectomia di pazienti con RVD grave rivelano un'infiltrazione di macrofagi e fibrosi e citochine infiammatorie che fanno presagire danno renale acuto e la compromissione della funzionalità renale.

Il ripristino del flusso arterioso non inverte i marcatori di infiammatori e di danno tissutale, né migliora la funzionalità renale, il che può in parte spiegare il beneficio clinico limitato dello stent renale.

Comunque l'infusione intrarenale di cellule staminali mesenchimali (MSC), che possiedono importanti proprietà antinfiammatorie, preserva la struttura e la funzione del rene stenotico, suggerendo una nuova potenziale per interventi antinfiammatori in RVD.

Il ripristino del flusso arterioso non inverte i marcatori di infiammatori e di danno tissutale, né migliora la funzionalità renale, il che può in parte spiegare il beneficio clinico limitato dello stent renale

Vie fibrogeniche

La cicatrizzazione renale e il rimodellamento dei tessuti sono fondamentali per la progressione alla disfunzione renale nella RVD. Glomerulosclerosi progressiva, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare sono comunemente osservate nei reni cronicamente ischemici e correlano con la progressione verso l'insufficienza renale. Fattori profibrotici come il TGF (fattore di crescita trasformante)- β , TIMP (metalloproteinasi della matrice inibitrice tissutale)-1, e PAI (inibitore dell'attivatore del plasminogeno)-1 sono tutti sovraregolati nei reni stenotici.

Pertanto, queste cascate profibrotiche possono anche essere un target della terapia. In effetti nell'animale interventi sulle vie fibrogeniche con farmaci mitoprotettivi, ACEI e ARB si sono dimostrati efficaci nel migliorare nella RVD sperimentale da stenosi renale.

I fattori profibrotici sono tutti sovraregolati nei reni stenotici

Aterosclerosi

Il processo aterogenico ha una forte influenza sullo sviluppo del danno renale prima che provochi lesioni ostruttive. I lipidi circolanti in eccesso e i loro prodotti di ossidazione si depositano nei reni e favoriscono il danno glomerulare e tubulo-interstiziale con conseguente proteinuria e perdita della funzione renale. Influisce anche l'aterosclerosi sistemica, non solo sulla patogenesi, ma anche sui risultati terapeutici.

Siccome la rarefazione microvascolare e la fibrosi persistono dopo l'angioplastica, è importante sottolineare che questi dati implicano che l'ostruzione di per sé non è l'unico insulto e che i meccanismi dannosi precoci nel processo aterosclerotico sono probabilmente perpetuati indipendentemente dall'ischemia, giustificando un affinamento delle strategie terapeutiche.

In effetti, le cellule intrarenali o le terapie proangiogeniche possono migliorare il recupero renale e l'ipertensione anche senza risoluzione dell'ostruzione vascolare, sottolineando l'importanza del parenchimale renale e offrendo una nuova sede per applicazioni cliniche terapeutiche

Attivazione del RAAS

Gli effetti del RAAS nella RVD includono vasocostrizione e aumento delle resistenze vascolari, ritenzione di sodio e rilascio di aldosterone. Inoltre, l'angiotensina-II contribuisce al rimodellamento vascolare renale, all'infiammazione e alla fibrosi, così come alle lesioni agli organi bersaglio (p.es., ipertrofia del ventricolo sinistro).

Pertanto, i modulatori RAAS (p.es., ACE-inibitori, ARB) possono offrire una renoprotezione regolando diversi aspetti del danno renale.

Malattia microvascolare

Una microvascolarizzazione renale sana è fondamentale per la funzione e nutrizione del rene. Gli studi hanno dimostrato che disfunzione e rimodellamento dei microvasi renali, principalmente nella corteccia, precedono lesioni ostruttive conclamate nelle arterie renali sostenendo la lesione microvascolare come tratto fisiopatologico centrale della RVD. A loro volta, le lesioni ostruttive aggravano le malattie microvascolari accelerando il rimodellamento e la perdita di piccoli vasi non solo nella corteccia ma anche nella midollare.

Sebbene i microvasi possano sostenere la funzione renale all'inizio della RVD, la progressione concomitante dello stress ossidativo, l'infiammazione e la fibrosi possono comprometterne la funzione, morfologia e riparazione.

Sia la quantità che la qualità dei piccoli vasi nel rene stenotico sono compromesse, e ciò si riflette in vasi immaturi che perdono la morfologia e aumentano la tortuosità, sottolineando la malattia microvascolare progressiva come un importante determinante dell'emodinamica renale, della filtrazione e probabilmente della funzione tubulare.

La malattia microvascolare progressiva è un importante determinante dell'emodinamica renale, della filtrazione e probabilmente della funzione tubulare

Disfunzione endoteliale

L'integrità dell'endotelio vascolare renale è fondamentale per lo scambio molecolare tra il sangue e l'ambiente circostante, per l'omeostasi del tono vascolare, della permeabilità e dell'equilibrio dei fluidi: l'endotelio funge sia da bersaglio che da fonte di composti come NO, prostaciclina, angiotensina-II o ET-1 (endotelina-1).

La disfunzione endoteliale nella RVD è un aggressore multifattoriale della rete microvascolare intrarenale che potrebbe ostacolare emodinamica e funzione renale

ROS → Blocco NO → vasocostrizione prolungata → lesione endoteliale → cellule infiammatorie circolanti → ROS

Un endotelio disfunzionale può anche facilitare l'attività trombotica attraverso la sovraregolazione delle molecole di adesione e disgregazione dell'attività procoagulante e fibrinolitica.

Pertanto, la disfunzione endoteliale nella RVD è un aggressore multifattoriale della rete microvascolare intrarenale che potrebbe ostacolare emodinamica e funzione renale

Senescenza

In risposta agli insulti, le cellule subiscono l'arresto della proliferazione e complessi cambiamenti molecolari e si potrebbe sviluppare un fenotipo secretorio patogeno associato alla senescenza che dissemina l'infiammazione e distrugge i tessuti. Mentre la senescenza cellulare a breve termine può essere renoprotettiva, quella prolungata contribuisce in ultima analisi al danno ischemico renale sia acuto che cronico.

Danno mitocondriale

Le cellule tubulari renali sono ricche di mitocondri e le lesioni e le disfunzioni mitocondriali comportano conseguenze dannose su più funzioni cellulari. L'attivazione di AT2 recettori nella membrana mitocondriale interna stimola la produzione di ROS mitocondriali e apoptosi di cellule tubulari renali.

Pertinentemente, i farmaci che proteggono la cardioprotezione, un fosfolipide di membrana che previene la formazione della TIMP-1 (metalloproteinasi della matrice inibitrice tissutale-1, fattore pro fibrogeno) e migliora l'efficienza dell'elettrone, attenua la rarefazione microvascolare e migliora la funzione renale nella RVD suina.

È importante sottolineare che nei pazienti con RVD, la mitoprotezione aggiuntiva durante la fase renale della rivascolarizzazione ha attenuato l'ipossia post-procedurale, ha aumentato il flusso sanguigno renale e migliorato il tasso di filtrazione glomerulare, posizionando la mitoprotezione come una nuova opzione terapeutica.

*La mitoprotezione
come una nuova
opzione terapeutica*

Ipossia

Il rene è altamente perfuso con sangue ossigenato e può autoregolare il flusso sanguigno fino a riduzioni del 75%. Pertanto, l'ischemia dell'intero organo è rara e anche in condizioni relativamente severe, il tessuto renale può persistere in uno stato di ibernazione, caratterizzato da apoptosi e atrofia tubulare, che è potenzialmente reversibile se il flusso sanguigno renale viene ripristinato.

Tuttavia, in caso di RVD grave la diminuzione dell'ossigenazione corticale provoca una lesione tubulare potenzialmente irreversibile.

*Il rene è
discretamente
protetto da una
forte
autoregolazione,
ma oltre un certo
punto...*

INTERVENTI TERAPEUTICI

Strategie di rivascolarizzazione

Gli interventi basati su catetere (p.es., angioplastica, con e senza stenting) sono oggi quelli di scelta in quanto sono minimamente invasivi e comportano recupero più rapido rispetto all'intervento chirurgico; la rivascolarizzazione chirurgica (p.es., bypass) è limitata ai pazienti particolari, in cui l'angioplastica non sarebbe praticabile. Tali interventi costituivano i trattamenti primari per RVD alcuni decenni fa, motivati dalla logica che la risoluzione dell'ostruzione avrebbe risolto l'ipertensione e il deterioramento della funzione renale, un'ipotesi alimentata da promettenti dati preliminari. Purtroppo ormai sappiamo che questi interventi non sono quasi mai risolutivi, probabilmente perché la RVD è il risultato di un lungo processo che può interessare i reni al di là dell'ostruzione e durante l'accumulo di elementi nocivi, per cui la semplice rivascolarizzazione può essere insufficiente.

Il fatto è che bisogna affrontare il problema anche sotto aspetti più raffinati della semplice occlusione arteriosa. Per es. gli studi ausiliari nella popolazione ASTRAL suggeriscono che specifiche sottopopolazioni dei pazienti potrebbe trarre beneficio dall'angioplastica, a seconda della loro funzione renale basale o sullo stato cardiovascolare.

In particolare, insufficienza cardiaca congestizia ricorrente e l'edema polmonare sono considerati indicazioni per stenting in RVD.

*Purtroppo ormai
sappiamo che gli
interventi di
angioplastica non
sono quasi mai
risolutivi,
probabilmente
perché la RVD è il
risultato di un
lungo processo che
può interessare i
reni al di là
dell'ostruzione e
durante l'accumulo
di elementi nocivi,
per cui la semplice
rivascolarizzazione
può essere
insufficiente.*

Farmaci tradizionali

La RVD aterosclerotica può essere gestita efficacemente con terapia medica: i farmaci antipertensivi, le statine, l'aspirina e l'astinenza dal consumo di tabacco sono associati a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare e sono stati integrati in ampi studi clinici randomizzati come il CORAL e ASTRAL. I risultati di questi studi suggeriscono che i benefici di una terapia medica ottimizzata per periodi da 2 a 5 anni sono equivalenti a quelli ottenuti dopo l'aggiunta di rivascolarizzazione dell'arteria renale. Molti pazienti con RVD hanno ipertensione preesistente, che può essere ben controllata con una moderata terapia antipertensiva, come gli ACE-I e gli ARB.

i farmaci antipertensivi, le statine, l'aspirina e l'astinenza dal consumo di tabacco sono associati a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare e sono stati integrati in ampi studi clinici randomizzati come il CORAL e ASTRAL

Il controllo della pressione arteriosa deve essere accompagnato dalla gestione dei lipidi, dalla terapia antiaggregante, dal controllo glicemico e dai cambiamenti nello stile di vita, tra cui dieta, esercizio fisico e cessazione del fumo.

Le statine diminuiscono lo sviluppo e la progressione della RVD, probabilmente indipendentemente dall'abbassamento dei lipidi. Nei suini con RVD, la supplementazione cronica di simvastatina nel rene post-stenotico ha attenuato il rimodellamento microvascolare e l'apoptosi renale, sottolineando la capacità di preservare i meccanismi di riparazione renale.

Nuovi approcci terapeutici

SGLT2 Inibitori

Studi clinici di riferimento hanno rivelato i benefici di SGLT2 (co-trasportatore sodio-glucosio-2) inibitori in pazienti con malattia renale cronica; eppure, la loro efficacia renoprotettiva nella RVD non è stata ancora sicuramente stabilita.

Terapie cellulari

Le terapie a base cellulare possono migliorare il danno renale nella RVD sperimentale. In ambito clinico, l'infusione intra-arteriosa di MSC autologhe nei pazienti con RVD ha ottenuto un miglioramento dell'ossigenazione renale e del flusso sanguigno dopo 3 mesi, dimostrando una importante promessa terapeutica.

Anche le vescicole extracellulari derivate dalle MSC hanno migliorato la struttura e la funzione renale nella RVD sperimentale, ma sono necessari studi per determinarne l'efficacia negli esseri umani.

Kidney Intrinsic Mechanisms as Novel Targets in Renovascular Hypertension

Alfonso Eirin , Alejandro R. Chade , Lilach O. Lerman

February 2024 Hypertension. 2024;81:206–217. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21362

Pietre miliari nel trattamento della malattia nefrovascolare

SCOTTISH AND NEWCASTLE Riduzione della BP in pazienti con stenosi bilaterale Non differenze nella mortalità o eventi CV	1998	EMMA, <i>Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie</i> Non differenze nella BP a 6 mesi
	2000	DUTCH RAS Non differenze nella BP a 12 mesi Non differenze tra i farmaci o declino della funzione renale
STAR, <i>STent placement and blood pressure and lipid lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery.</i> Non differenze nella clearance della creatinina a 12 mesi	2009	ASTRAL <i>angioplasty and stenting for renal artery lesions</i> Non differenze negli outcome renali, BP o eventi CV a 34 mesi
CORAL <i>cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions</i> A 43 mesi nessuna differenza negli outcome renali, eventi CV e morte	2014	
	2017	ACC indicates American College of Cardiology; AHA, American Heart Association RAS Guide lines Raccomandata la terapia medica Considerare la rivascolarizzazione solo in caso di peggioramento clinico
AHA Scientific Statement Terapia medica per ottenere il controllo della BP Se declino del GFR o clinica ad alto rischio, considerare la rivascolarizzazione	2022	

2. Ipertensione diastolica isolata e malattia cardiovascolare

ACC American College of Cardiology

AHA American Heart Association
BP blood pressure

CVD Cardiovascular Disease

DBP Diastolic Blood Pressure

HR Hazard Ratio

IDH Isolated Diastolic Hypertension

MACE Major Adverse Cardiovascular Events

SBP Systolic Blood Pressure

Premessa

Le linee guida sull'ipertensione arteriosa hanno ridefinito il cutoff, da 140/90 mmHg ai limiti più rigorosi di 130/80 mmHg. Successivamente, studi di coorte basati sulla popolazione hanno confermato maggiori rischi cardiovascolari (MACE) associati all'ipertensione di stadio 1 anche nei suoi sottotipi isolati (SBP e DBP). Ciononostante, la rilevanza clinica dell'ipertensione diastolica isolata (IDH: SBP <130 mm Hg e DBP ≥80 mm Hg) non è chiara e le linee guida non forniscono misure terapeutiche specifiche.

L'adozione della linea guida ACC/AHA BP del 2017, molto più rigorose, ha aumentato in modo sostanziale la prevalenza dell>IDH, in particolare nei giovani adulti. Inoltre, gli interventi di prevenzione sono generalmente guidati dal rischio a 10 anni di CVD aterosclerotica, che non richiedono l'*input* della DBP. Gli studi osservazionali hanno riscontrato associazioni non concordanti tra IDH ed eventi CVD potenzialmente a causa della variabilità della SBP, delle modificazioni dovute all'età e delle variazioni dei gruppi di riferimento. Ecco che chiarire una presunta associazione tra IDH e malattie cardiovascolari può consentire opportunità non affrontate nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e misure longitudinali della DBP possono aumentare la stratificazione del rischio. In questo studio, Cho e coll hanno voluto capire se un cumulativo carico diastolico al di sopra della soglia ≥80 mmHg in modo indipendente predica un primo MACE in adulti naïve agli antipertensivi senza SBP.

Il messaggio

In un'ampia coorte prospettica di cittadini statunitensi giovani o più maturi con SBP normale non trattata, la persistenza di DBP al di sopra della soglia di 80 mm Hg è stata associata ad aumento delle malattie cardiovascolari e della morte rispetto alla popolazione normotesa a basso rischio, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla razza.

Il burden diastolico longitudinale nominalmente ha migliorato la predizione di MACE al di là dei tradizionali fattori di rischio. Inoltre il carico cumulativo della DBP e la sua traiettoria hanno previsto in modo additivo l'incidenza di malattie cardiovascolari. Queste osservazioni consentono di trarre diverse considerazioni per quanto riguarda il rischio cardiovascolare associato alla DBP e alla gestione dei pazienti con IDH.

Per approfondire

La Mass General Brigham Biobank è una coorte basata sull'assistenza sanitaria del New England reclutata tra il 2010 e il 2021.

Sono stati studiati 15 979 partecipanti di età compresa tra 18 e 64 anni e senza precedenti malattie cardiovascolari, terapie antipertensive o ipertensione sistolica.

Il carico diastolico cumulativo è stato determinato come l'area sotto la curva per la pressione diastolica (DBP) ≥80 mmHg nei 5 anni precedenti l'arruolamento. Il MACE è stato definito come un composito della prima incidenza di cardiopatia ischemica, ictus, insufficienza cardiaca o morte per tutte le cause.

Risultati

Dei 15.979 partecipanti, età media 47,6 anni, il 74,8% erano donne

- La SBP media era 118,0 mmHg (DS 12,9)
- La DBP media era 72,2 mmHg (DS 9,3)

In un follow-up medio di 3,5 anni¹ si sono verificati 2.467 MACE (15,4%). Utilizzando la regressione proporzionale di Cox, ogni aumento di SD nella DBP cumulativa è stato associato in modo indipendente a un HR di 1,06² senza variazioni dell'effetto per sesso,³ età,⁴ razza/etnia.⁵

Oltre ai tradizionali fattori di rischio, la DBP cumulativa ha migliorato modestamente l'indice C di discriminazione, da 0,74⁶ a 0,75⁷; likelihood Ratio Test P=0,037.

Dalla discussione

..... L'assenza di modificazione dell'effetto dell'età nel presente studio può essere attribuita al disegno longitudinale e all'identificazione rigorosa dei partecipanti più giovani (media età, 47,6 anni) con SBP normale,-

La scarsa significatività dell'associazione tra DBP e CVD in precedenti studi è probabilmente da attribuire al fatto che questi studi si erano concentrati su partecipanti di età più anziana, la cui traiettoria della BP è in gran parte descritta dalla SBP.

...Tuttavia, “non sappiamo ancora con certezza se la DBP cumulativa possa essere utilizzata in combinazione con la sua controparte sistolica e con i fattori di rischio tradizionali (p.es., lipidi, diabete) per assistere il processo decisionale clinico nei soggetti senza apparenti indicazioni aterosclerotiche o attraverso il range della SBP è sconosciuto.”

Punti di forza

1. Sono dati del mondo reale e il periodo di riferimento di 5 anni è abbastanza lungo.
2. Includendo i giovani e le persone di mezza età multietniche con livelli normali di SBP mantenuti, “siamo stati in grado di quantificare il rischio relativo associato IDH utilizzando un vero comparatore normoteso a basso rischio.”

Limiti potenziali

1. È stato utilizzato solo il metodo oscillometrico
2. Anche se il carico diastolico cumulativo è stato quantificato sulla base di soggetti non trattati con antipertensivi, durante il periodo di esposizione è possibile che si crei confusione residua.
3. Il periodo di riferimento obbligato di 5 anni può contribuire al potenziale per la distorsione temporale immortale.
4. Per i dati limitati sulla causa del decesso, non si è stati in grado di tenere conto dei rischi concorrenti di morte per malattie cardiovascolari non correlate
5. Una convalida esterna è necessaria per confermare la generalizzabilità.

¹ Range interquartile 1,8-5,4

² (95%CI da 1,02 a 1,10)

³ (P=0,65)

⁴ (P=0,46)

⁵ (P=0,24).

⁶ 95%CI da 0,72 a 0,75

⁷ 95%CI da 0,74 a 0,76

Conclusioni

Nei partecipanti alla coorte sanitaria con sede nel New England con SBP normale, non trattata, DBP cumulativa indipendentemente associato a un maggior rischio di MACE indipendentemente di età, sesso, razza ed etnia. Un monitoraggio persistente DBP può aumentare la futura identificazione del rischio cardiovascolare.

Cumulative Diastolic Blood Pressure Burden in Normal Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Disease

Cho e coll.

Hypertension. 2024;81:273–281. DOI:

10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22160.) •

3. Ruolo di sesso e genere nell'ipertensione

Erica Delsignore

HTN
ipertensione

ESC
European
Society of
Cardiology

ESH
European
Society of
Hypertension

AHA
American
Heart
Association

TGD
transgender e
individui
genere diversi

CVD
cardiovascular
diseases

Premessa

L'ipertensione arteriosa (HTN) è un fattore di rischio primario modificabile per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD), con coinvolgimento multisistemico, difficoltà di controllo e la sua genesi e gli outcomes riconoscono differenze basate sul sesso.

Sesso e genere sono spesso erroneamente usati in modo interscambiabile anche in letteratura medica, ma con "sesso" si fa riferimento alle caratteristiche genetiche e biologiche di un individuo, mentre con "genere" si comprendono gli aspetti psico-socio-culturali della propria identità.

Scopo di questa recensione è di esaminare l'influenza sesso e genere sulla pressione arteriosa e sulla diagnosi di HTN e se il controllo e gli outcomes possano variare tra individui di sesso e genere diversi.

Il messaggio

Le caratteristiche psico-socio-culturali sono legate al genere e possono differire tra uomini e donne: i più importanti fattori di genere ad influenzare l'HTN sono l'istruzione e l'occupazione ed il loro effetto sulle donne è più pronunciato che sugli uomini. Le disuguaglianze nella società, si traducono in lacune dell'assistenza e nella tempestività all'accesso ai servizi ed in esiti più sfavorevoli per chi è socialmente più svantaggiato, come si riscontra (Richardson et al.) tra i non caucasici e le donne di condizione sociale inferiore, che hanno una probabilità sproporzionatamente più elevata di HTN nel corso della vita, con outcomes peggiori.

Concetti già noti su questo argomento:

- Sesso e genere sono concetti diversi: il primo si riferisce ad attributi biologici, il secondo comprende le caratteristiche psico-socio-culturali dell'individuo;
- L'HTN è un fattore di rischio modificabile per malattie CV, con differenze specifiche per sesso;
- I fattori legati al genere possono avere effetti di diversa entità nelle donne rispetto agli uomini per quanto riguarda l'ipertensione

Definizioni

Sesso:
caratteristiche genetiche e biologiche di un individuo

Genere: *identità su base psico-socio-culturale*

Sesso e genere possono influenzare comparsa, gestione e storia clinica di HTN e malattie CV

Poche linee guida hanno sezioni dedicate al genere: per la maggior parte sono "tarate" sui maschi

Cosa aggiunge questo studio:

- Stress, ansia e depressione possono avere effetti più gravi sulle donne con HTN rispetto agli uomini.
- Mentre gli uomini sposati, le donne single e quelle mai sposate sono meno probabilmente ipertesi, le donne sposate sviluppano più facilmente HTN.
- Il supporto sociale svolge un ruolo importante nel controllo della pressione arteriosa, soprattutto nelle donne.
- Lo stato socioeconomico ha una relazione lineare e inversa con il controllo pressorio nei paesi più ricchi

Ruolo degli ormoni femminili e maschili e terapia ormonale sostitutiva sulla genesi dell'HTN

Per approfondire

Differenze sessuali nell'ipertensione

La prevalenza dell'HTN determina outcomes CV peggiori nei maschi rispetto alle femmine, anche se queste, spesso sottotrattate, hanno un peggiore controllo pressorio (studio NHANES dal 1999 al 2004: pressione arteriosa controllata nel 44,1% delle femmine rispetto al 49,2% dei maschi) ed una soglia inferiore per lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

Le principali Linee guida sulla gestione dell'HTN infatti si concentrano principalmente sui maschi, poiché costituiscono la maggior parte dei partecipanti agli studi, e solo dalle LG 2018 ESC/ESH c'è una sezione dedicata alle differenze di genere.

Si riconoscono alcuni fattori di rischio sesso specifici nelle donne che, con il contributo di età ed elevato peso corporeo, aumentano il rischio di HTN o contribuiscono alla malattia CV:

- l'azione cardioprotettiva degli estrogeni viene meno durante la menopausa, determinando ispessimento e ridotta elasticità endoteliale
- storia di ipertensione gestazionale e pre-eclampsia
- l'uso cronico di contraccettivi orali aumenta la probabilità di HTN da due a tre volte, mentre non sono state trovate differenze significative nello sviluppo di HTN tra coloro che sono state sottoposte a trattamenti per la fertilità.

Le femmine ipertese corrono anche un rischio maggiore di insufficienza e stenosi aortica, di cardiomiopatia ipertrofica ed insufficienza cardiaca.

Fattori di rischio sesso specifici tra i maschi:

- la terapia sostitutiva con il testosterone aumenta la loro probabilità di HTN, rimodellamento cardiaco e morte cardiaca improvvisa
- l'aumento della circonferenza della vita, diabete mellito e resistenza all'insulina correlano più significativamente con lo sviluppo di HTN

Allo stesso modo, negli uomini trans-gender in transizione, la terapia ormonale è correlata a maggiore probabilità di HTN, mentre nei transgender donne provoca l'effetto opposto, con minore probabilità di HTN.

Età, inattività fisica, peso ed alcol in eccesso, dieta malsana, svolgono un ruolo importante nella comparsa di ipertensione in entrambi i sessi, così come l'eccesso di sodio alimentare, ma quest'ultimo, in modo più accentuato nelle donne.

Il trattamento antipertensivo mostra benefici comparabili tra i due generi in studi randomizzati, ma tra le donne in trattamento con Valsartan aumenta la mortalità rispetto a quelle trattate con amlodipina (studio VALUE), mentre è presente riduzione degli endpoint primari e di alcuni endpoint secondari (studio LIFE) per le donne trattate con losartan rispetto ad atenololo.

I fattori di rischio e le abitudini di vita che contribuiscono alla genesi dell'HTN sono diversi nei due sessi

Differenze nell'aderenza terapeutica

Associazione tra ansia, depressione e HTN maggiore nelle donne

I trattamenti non farmacologici (perdita di peso, attività fisica, maggior consumo di frutta e verdura) sono benefici sia per maschi e che per femmine, con entità dell'effetto leggermente maggiore per queste ultime.

Identità di genere e HTN

Recentemente AHA ha ipotizzato che l'identità di genere, negli individui che si identificano come transgender e negli individui di genere diversi (TGD), sia un potenziale determinante di ansia e depressione e quindi provochi stress psicosociale, che aumenterebbe morbilità e mortalità per CVD, ma mancano prove definitive sul rischio di sviluppo di HTN.

Esistono differenze sessuali nel rischio di HTN causate dalle abitudini di vita, aumentato ad esempio da fumo ed assunzione di alcol tra gli uomini.

L'aderenza alla terapia antipertensiva differisce tra i sessi (Holt et. Al): la depressione e una comunicazione più scarsa con l'operatore sanitario provocano una ridotta aderenza nelle donne, mentre disfunzione sessuale e obesità sono associati alla non aderenza nei maschi. Le donne, per motivi spiegabili dall'assunzione di maggiori responsabilità familiari, hanno poi maggiori probabilità di avere stile di vita sedentario, minor tempo disponibile all'esercizio fisico e una dieta più povera.

Variabili psicosociali e HTN

Variabili psicosociali possono interagire con l'identità di genere, contribuendo alla comparsa e persistenza dell'HTN: ad esempio è stata trovata correlazione tra ansia, depressione e incidenza di HTN tra le donne, anche se le differenze osservate sono molto probabilmente multifattoriali, con potenziale contributo della componente biologica, legate a una regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sistema simpatico-adreno-midollare, più sensibili nelle femmine ai fattori di stress.

E' stata osservata nelle donne (Scalo et al.) un'associazione più significativa tra sintomatologia depressiva e aumento della pressione arteriosa, forse per iperattivazione simpatica, e associazione tra pressione arteriosa, sintomi depressivi e ictus ed inoltre analoghe relazioni tra HTN e ansia (Mushtaq et al; Jackson et al.) in individui con diagnosi di disturbo d'ansia generalizzato stress e depressione.

Ruolo di genere

I ruoli di genere si riferiscono ai numerosi ruoli sociali che si traducono in comportamenti/atteggiamenti attribuiti alle persone in base al loro sesso biologico: questi influenzano comportamenti, scelte, relazioni, abiti, esperienze quotidiane ed aspettative. Essi influenzerebbero il sesso biologico nello sviluppo della manifestazione dell'HTN, con ricadute anche sulla sua gestione.

I fattori riconosciuti del ruolo di genere includono l'occupazione status, orario di lavoro retribuito/non retribuito, numero di figli e se un individuo è il percettore di reddito principale della famiglia: quest'ultimo fattore porta con sé risorse finanziarie e stress psicologico che possono provocare un abbassamento del controllo pressorio.

Secondo una sottoanalisi di uno studio sul rischio di aterosclerosi (ARIC) le donne occupate avevano meno probabilità di essere ipertese rispetto alle donne non occupate e alle casalinghe, concludendo che esiste un relazione inversa tra condizione occupazionale e HTN.

Inoltre occupazione, orario di lavoro, lavori domestici, numero di figli, influenzano lo sviluppo HTN, soprattutto tra le donne.

Clougherty et al. su 14.618 operai e impiegati del settore manifatturiero riportano che il rapporto tra orario e HTN era significativo solo tra le donne, forse a causa di relazioni di genere e livelli di istruzione formale più bassi.

Ruoli di genere = comportamenti attesi dalle persone a seconda del loro sesso

Ruoli sociali e rischio di HTN tra i due generi

Relazione inversa tra situazione occupazionale e HTN

Relazioni di genere

Con “relazioni di genere” ci si riferisce alle relazioni sociali, importante fattore nella costruzione del genere che contribuiscono allo sviluppo delle malattie cardiovascolari inclusa l’HTN: la distribuzione del potere tra uomini e donne, lo stato civile, la responsabilità come caregiver e l’averne un adeguato supporto sociale o il sostegno familiare.

Lo stato civile influenza il controllo della pressione arteriosa, in modo variabile a seconda del genere: uomini celibi hanno quasi il 50% in più di probabilità di avere HTN rispetto agli uomini sposati, mentre non c’è differenza significativa per divorziati o vedovi. Nelle donne, invece, la vedovanza aumenta il rischio di HTN del 92%, mentre non essere mai state sposate ed essere single avrebbe un effetto leggermente protettivo rispetto ad essere sposate.

Stato civile e ipertensione

Gli studi hanno scoperto che essere sposati è un fattore di rischio per HTN anche nelle coppie dello stesso sesso e avere una relazione omosessuale sarebbe correlato a maggiore probabilità di CVD rispetto a relazioni con il sesso opposto.

Genere istituzionalizzato

Numerosi AA in diverse aree del mondo segnalano l’impatto dello status socioeconomico e della disuguaglianza sociale di genere sulla manifestazione e progressione di malattie, inclusa l’HTN. Questo, a causa della loro influenza su istruzione e reddito: possono influenzare la vita, le decisioni e l’allocazione delle risorse per le persone con un contesto socioeconomico più basso, in termini di possibilità di cure mediche o tempo dedicato ad esercizio fisico e altre iniziative di benessere.

The role of sex and gender in hypertension

Azizi e coll.

Journal of Human Hypertension (2023) 37:589–595; <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00789-4>

4. L'età di insorgenza dell'ipertensione influenza il declino cognitivo allo stesso modo negli uomini e nelle donne?

CSVD Cerebral Small Vessel Disease

DTI Diffusion Tensor Imaging

FA Fractional Anisotropy

MRI Magnetic Resonance Imaging

WMH White Matter Hyperintensity

Premessa

È nota l'esistenza di differenze di genere nella probabilità di declino cognitivo causato dalla malattia dei piccoli vasi cerebrali (CSVD). Le femmine vengono considerate più suscettibili dei maschi alla CSVD e ai suoi effetti sullo stato cognitivo; infatti sono state segnalate risposte sesso-specifiche ai diversi fattori di rischio di CSVD come l'ipertensione arteriosa. A proposito della ipertensione, la cui incidenza aumenta con l'età, è ormai accertato che sia un fattore di rischio per la malattia cerebrovascolare e che sia collegata a problemi cognitivi nell'età avanzata. Ma un aspetto poco considerato è l'età di insorgenza dell'ipertensione: più precoce è nella vita, indipendentemente dal suo controllo, maggiore è la possibilità che influenzi negativamente il declino cognitivo e la demenza vascolare. Su questo ormai abbiamo molta documentazione di imaging: un'ipertensione insorta nella

età adulta e nella mezza età è associata a riduzioni, in tarda età,

- dei volumi cerebrale
- dell'iperintensità della sostanza bianca (WMH), evidenziata dal numero e dalle dimensioni dei punti luminosi sulle immagini per lo più grigie del cervello rilevate dalla risonanza magnetica (MRI), entrambi tratti distintivi della CSVD.

Inoltre, l'ipertensione è stata collegata a una minore **integrità microstrutturale** della sostanza bianca, un altro indicatore della CSVD. L'integrità microstrutturale in vivo si può valutare utilizzando l'imaging del **tensore di diffusione (DTI)**.¹ L'anisotropia frazionaria (FA) la più comune metrica derivata dalla DTI ed è stata utilizzata come indicatore dell'integrità microstrutturale della sostanza bianca.²

L'integrità microstrutturale in vivo si può valutare utilizzando l'imaging del tensore di diffusione (DTI)

¹ Il **tensore di diffusione (DTI)** è uno strumento di risonanza magnetica attraverso il quale si possono costruire immagini biomediche anche tridimensionali, ma di tipo intrinseco.

Il tensore, cioè, usa il calcolo infinitesimale per definire nozioni geometriche di distanza, angolo e volume e studiare le curve di strutture anatomiche nelle quali una dimensione è di molto maggiore delle altre due (per esempio i fasci di fibre nervose della sostanza bianca).

Le molecole d'acqua in un tessuto biologico non sono libere di muoversi, a causa della presenza delle membrane biologiche e delle strutture cellulari e infracellulari, ma proprio per questo nel complesso si può osservare un'isotropia di tali movimenti: apparentemente, cioè, le molecole d'acqua non si muovono in una direzione particolare, ma lo fanno nella medesima misura in tutte e tre le direzioni.

Invece strutture anatomiche omogenee, come possono essere i fasci di fibre nervose, presentano un'anisotropia, cioè una peculiare direzionalità che si riflette nella diffusione delle molecole d'acqua e che viene per l'appunto sfruttata per creare le immagini 3D del DT. (dalla Rete)

² *Essa rappresenta la misura in cui la diffusione dell'acqua è vincolata in una direzione specifica, che va da 0 (diffusione isotropa) a 1 (diffusione anisotropa). Sebbene molteplici fattori come l'orientamento della fibra e la mielinizzazione possano influenzare questa metrica, si ritiene che valori più bassi di FA riflettano una sostanza bianca microstrutturale di minore integrità.*

Le misure derivate dal DTI sono sensibili alle variazioni dell'integrità microstrutturale associate all'ipertensione e alla CSVD che potrebbero essere anche associato al declino cognitivo. Ma queste relazioni sono uguali per i generi maschile e femminile?

In effetti, le differenze di sesso hanno un impatto sulla prevalenza e sugli esiti dell'ipertensione. Per esempio, prima della menopausa, le femmine hanno meno probabilità dei maschi di essere ipertese, ma dopo la menopausa vanno incontro a una maggiore incidenza dell'ipertensione e a un rischio più elevato di eventi cardiovascolari rispetto ai maschi.

Le differenze di sesso possono avere un impatto anche sui meccanismi e i percorsi che collegano l'ipertensione ai danni cerebrali e al declino cognitivo. Comprendere le differenze di genere è dunque fondamentale per sviluppare una conoscenza più precisa di come l'ipertensione influisca sulla salute del cervello e sulla cognizione in età avanzata.

Pertanto, il lavoro di Kaur e coll mirava a chiarire il rapporto tra genere, età di diagnosi dell'ipertensione e cambiamenti cerebrali strutturali rilevabili con la RM, sia microvascolari, attraverso la DTI, che grossolani, come il volume cerebrale, utilizzando la Biobanca del Regno Unito.

Le differenze di sesso possono avere un impatto anche sui meccanismi e i percorsi che collegano l'ipertensione ai danni cerebrali e al declino cognitivo

MICROVASCOLARI
Tensore di diffusione

GROSSOLANI
Volume cerebrale

Il messaggio

Questo è il primo studio che indaga sull'esistenza di differenze di genere nel rapporto tra l'età in cui è stata diagnosticata l'ipertensione e cambiamenti nella struttura del cervello.

Sono stati esaminati i biomarcatori di neuroimaging noti di malattia cerebrale dei piccoli vasi, cioè atrofia cerebrale, iperintensità della sostanza bianca e integrità microstrutturale della sostanza bianca nei maschi e nelle femmine con ipertensione e si è dimostrato che l'effetto dell'ipertensione sulla malattia dei piccoli vasi cerebrali differisce in base al sesso e all'età al momento della diagnosi di ipertensione.

Per approfondire

Sono stati utilizzati i dati della UK Biobank per selezionare i partecipanti con un'età nota della diagnosi di ipertensione e la RMN cerebrale (n=9430) e sono stati stratificati per sesso ed età alla diagnosi di ipertensione. I controlli dei partecipanti con le scansioni di risonanza magnetica, ma senza ipertensione, sono stati scelti in modo casuale utilizzando il propensity score.

Per i cambiamenti strutturali morfologici del cervello, sono stati utilizzati modelli lineari generalizzati e aggiustati per altri fattori di rischio vascolare. Per la valutazione della microstruttura della sostanza bianca, l'analisi delle componenti principali ha portato a una riduzione nel numero di variabili di anisotropia frazionale, seguita da un'analisi di regressione con le principali componenti

Risultati

In questo studio si è visto che l'ipertensione è un fattore di rischio per il cervello, provocando volumi cerebrali inferiori e maggiore intensità della sostanza bianca. Tuttavia, la diagnosi di ipertensione in giovane età e nella mezza età ha influenzato i volumi cerebrali nei maschi ma non nelle femmine.

Per quanto riguarda l'integrità microstrutturale della sostanza bianca, è stata riscontrata minore integrità sia nei maschi che nelle femmine con ipertensione rispetto ai controlli normotesi. Questa associazione è apparsa maggiore nelle femmine in età più giovane al momento della diagnosi di ipertensione rispetto ai maschi.

Per maggiore chiarezza, nella tabella sintetizziamo i risultati

Insorgenza ipertensione in giovane età vs popolazione normotesa	Maschi ♂	Femmine ♀
Volumi cerebrali	Ridotti	Non ridotti
volume delle iperintensità della materia bianca (VMH)	Aumentati +	Aumentati ++ rispetto ai maschi con l'aumentare dell'età della diagnosi di ipertensione.
Integrità microstrutturale della sostanza bianca (FA)	Ridotta +	Ridotta++

Questi cambiamenti nella struttura del cervello possono compromettere la comunicazione tra le regioni cerebrali e influenzare le funzioni come la memoria, la funzione esecutiva e la velocità di elaborazione. Pertanto, gli studi futuri dovrebbero concentrarsi sull'esame delle differenze di sesso nei cambiamenti nella cognizione e nel deterioramento cognitivo in relazione all'età di diagnosi dell'ipertensione e ai cambiamenti strutturali cerebrali, tra cui volumi cerebrali, WMH e integrità microstrutturale

Limiti

- Il limite principale di questo studio è che i partecipanti erano relativamente giovani al momento delle misurazioni della RM. Un'età media di 61 anni al momento della risonanza magnetica potrebbe non aver colto tutti gli aspetti di un impatto a lungo termine dell'ipertensione sulla struttura cerebrale attraverso la patologia CSVD.
- Ipertensione auto-riferita e covariate come il fumo, il diabete e il consumo di alcol possono essere soggetti a bias di segnalazione.
- Non si è stati in grado di spiegare se la durata dell'ipertensione (durata media di 12 anni nel nostro studio popolazione) possa confondere le associazioni osservate con l'età della diagnosi di ipertensione.
- Inoltre, il set di dati è su una popolazione relativamente sana e istruita e può non essere rappresentativo della popolazione generale.
- Infine, siccome alcune delle covariate più importanti
- mancavano al momento delle misurazioni della risonanza magnetica (2014-2016), “abbiamo potuto utilizzare solo i fattori di rischio al basale (2006-2010) e non al momento della RM

Conclusioni

In sintesi, questo studio che ha utilizzato i dati della UK Biobank, sottolinea l'importanza delle differenze di sesso nell'associazione dell'età di diagnosi dell'ipertensione con la CSVD.

Mentre un'ipertensione insorta precocemente nella vita ha influenzato i volumi cerebrali maschili, i volumi di iperintensità della materia bianca (WMH) hanno avuto un effetto maggiore sulle donne anziane con ipertensione.

Conseguentemente saranno necessarie analisi sesso-specifiche per determinare l'effetto dell'ipertensione sul cervello correlato alla CSVD nei maschi e nelle femmine.

Sex Differences in the Association of Age at Hypertension Diagnosis With Brain Structure

Kaur e coll.

Hypertension. 2024;81:291–301. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22180.)

Articoli correlati

Declino cognitivo e ipertensione in rapporto all'età	15.10.2019
Declino cognitivo ed età di insorgenza dell'ipertensione	15.04.2021
Declino cognitivo e ipertensione	15.12.2019
	15.02.2024

5. L'ipertensione sodio sensibile: può dipendere anche dalle varianti del gene della striatina? E i meccanismi sono uguali nell'uomo e nella donna?

La striatina, questa sconosciuta

Premessa

ACE

Angiotensin-
Converting
Enzyme

La striatina (STRN) è una proteina scaffold,^{NOTA 1} in grado cioè di mediare l'interazione fra proteine diverse permettendone la corretta funzione. Tra le altre funzioni, lega la caveolina-1 e interagisce con i recettori degli estrogeni (ER) e dei mineralcorticoidi (MR).

ANGII

Angiotensin II

Gholami e coll. (e anche altri gruppi) hanno già dimostrato che la STRN svolge un ruolo centrale nell'interazione tra ER e MR: sia gli uni che gli altri richiedono la STRN per i loro effetti rapidi non genomici sulla fosforilazione di ERK1/2^{NOTA 2} ed eNOS nelle cellule endoteliali umane.

ER Estrogen

Receptor

Inoltre, sempre Gholami e coll. hanno segnalato un ruolo importante nello sviluppo STRN-dipendente della sensibilità al sale della pressione arteriosa (SSBP), e un aumento delle risposte trombotiche, ma nei topi è stato anche trovato **un ruolo della striatina nella vasoprotezione mediata dagli estrogeni**. Ciò farebbe pensare che la striatina abbia effetti cardiovascolari diversi a seconda del sesso anche nel genere umano. Ma con quali meccanismi, in particolare nella pressione sodio sensibile?

G0 homozygous
nonrisk diplotype
carriers

G1 heterozygous
risk diplotype
carriers

G2 homozygous
risk diplotype
carriers

Utilizzando un approccio basato su un gene candidato,^{NOTA 3} è stato riportato che un **polimorfismo nel gene STRN (rs2540923)** negli esseri umani si associa a SSBP. Questa associazione è stata confermata in una coorte più ampia di partecipanti bianchi, di diabetici, di ipertesi e normotesi.

HIF1A Hypoxia-
Inducible Factor
1 Subunit Alpha

Ma, come accennato sopra, non si conosce l'intimo meccanismo e non è stato ancora descritto se ci sono differenze tra uomini e donne. Siccome la frequenza allelica minore (MAF)^{NOTA 4} di rs2540923 è del 4%, le valutazioni del sesso biologico sulla pressione sensibile al sale e i potenziali meccanismi coinvolti sono limitate.

MAF Minor

Allele Frequency

Ora questo studio, pubblicato su Hypertension, si è posto tre obiettivi

MR

mineralocorticoid
receptor

1. identificare eventuali altre varianti a singolo nucleotide (SNV) all'interno del gene della striatina con una frequenza allelica minore (MAF) più alta ed informative;

2. caratterizzare le differenze nella SSBP nei pazienti con varianti del gene STRN;

RPF Renal

Plasma Flow

3. valutare i potenziali meccanismi alla base della SSBP.

*Un
polimorfismo
nel gene
STRN
(rs2540923)
negli esseri
umani si
associa a
SSBP.*

¹ Le proteine scaffold sono dei polipetidi la cui funzione principale è quella di unire diverse **proteine** per permettere loro di interagire partecipando al processo di trasduzione del segnale. Normalmente queste proteine specializzate posseggono diversi domini specifici per il legame con altre proteine e funzionano appunto come una sorta di 'impalcatura'.

² ERK1/2 (Extracellular Regulated Kinase 1 and 2) sono proteine citosoliche, appartenenti alla famiglia delle MAP chinasi, **capaci di traslocare nel nucleo cellulare in seguito alla fosforilazione da parte di altre proteine chiamate MEK** (MAP ERK Kinases). Queste ultime condividono con ERK1/2 un segnale a cascata regolato da stimoli extracellulari. Questa "cascata biochimica", meglio definita come "trasduzione del segnale", venne messa in luce grazie agli studi di oncologia cellulare che la descrissero come una serie di eventi biochimici correlati alla sopravvivenza cellulare.

³ **Gene candidato**: gene localizzato in una regione cromosomica in linkage con una specifica malattia a cui si sospetti sia associato.

⁴ La frequenza allelica minore (MAF) è la frequenza con cui si presenta il secondo allele *più comune* in una data popolazione. Svolgono un ruolo sorprendente nell'ereditarietà poiché le varianti MAF che si verificano solo una volta, note come "singleton", guidano un'enorme quantità di selezione.

SBP Systolic
Blood Pressure

SNV Single-
Nucleotide
Variant

SSBP Salt
Sensitivity Of
Blood Pressure

STRN striatin

USF-1 upstream
transcription
factor 1

Il messaggio

La sensibilità al sale della pressione arteriosa (SSBP) è un fattore di rischio sostanziale per la morbilità e la mortalità cardiovascolare.

La striatina (STRN) è fondamentale per la segnalazione non genomica degli estrogeni e dell'aldosterone. Tuttavia, il ruolo del sesso biologico nel fenotipo della pressione arteriosa sensibile al sale associato alle varianti del gene STRN rimane inesplorato.

Un nuovo diplotipo di rischio della striatina (in pratica una minore espressione di striatina) è risultato significativamente associato alla SSBP in entrambi i sessi (principalmente <50 anni), ma nelle donne in misura maggiore rispetto agli uomini. In questo studio il meccanismo alla base della SSBP differiva a seconda del sesso: nelle donne per un aumento inappropriato dell'aldosterone, negli uomini per una riduzione inappropriata del flusso plasmatico renale

Per approfondire

I dati di 1306 soggetti partecipanti al Consorzio Hypertensive Pathotype (HyperPATH) sono stati utilizzati per identificare varianti a singolo nucleotide del gene STRN associate a SSBP. L'analisi di Haploblock ha rivelato un nuovo diplotipo nella regione regolatoria upstream di STRN (rs888083 e rs6744560), con il 31% dei soggetti omozigoti per il diplotipo di rischio.

Risultati:

I soggetti omozigoti per il diplotipo a rischio avevano un'ipertensione sensibile al sale significativamente maggiore rispetto ai diplotipi non a rischio ($P < 0,009$), ma mentre una significativa associazione genotipo/SSBP era presente in entrambi i sessi, i loro potenziali meccanismi differivano.

Le donne, ma non gli uomini, omozigoti per il diplotipo a rischio, avevano livelli di aldosterone significativamente più elevati rispetto ai diplotipi non a rischio.^{NOTA 1}

Gli uomini, ma non le donne, omozigoti per il diplotipo a rischio, avevano la risposta del flusso plasmatico renale all'angiotensina II significativamente ridotta rispetto ai diplotipi non a rischio.^{NOTA 2}

Le varianti a singolo nucleotide che compongono il diplotipo di rischio sono state associate a minore espressione dell'mRNA della STRN nei tessuti umani (in simulazione matematica).

*Minore
espressione
di striatina e
sensibilità al
sodio
DONNE:
aumenta
l'aldosterone
UOMINI
diminuisce il
flusso renale*

In conclusione: nelle donne, il driver primario di SSBP è l'aumento dell'aldosterone, mentre negli uomini è la riduzione del flusso plasmatico renale.

Pertanto, nonostante un fenotipo ipertensivo (SSBP) comune in entrambi i sessi, il trattamento specifico potrebbe differire per aumentare il guadagno terapeutico e mitigare gli effetti avversi. Questi dati genetici e basati sul sesso vengono da risultati osservazionali e richiedono la conferma in uno studio clinico prospettico.

¹ $5,8 \pm 0,4$ contro $3,2 \pm 0,7$ ng/dl; $P = 0,01$; dieta liberale Na^+ , adattata

² (delta $95,2 \pm 5,2$ vs $122,9 \pm 10,2$ mL/min per $1,73$

m²; $P = 0,01$; dieta liberale Na^+

Dalla discussione

Ben il 60% degli ipertesi e il 47% dei normotesi ha SSBP a seconda sulla popolazione studiata. Le donne hanno più SSBP degli uomini, i neri più dei bianchi, e gli anziani più dei giovani.

Nella coorte studiata, l'SSBP è stata associata al diplotipo principalmente negli ipertesi, mentre nei normotesi l'associazione SSBP/diplotipo non era significativa. Non ci sono state differenze nella SSBP per razza (partecipanti bianchi contro ascendenza africana) anche se la dimensione del campione era troppo piccola nella coorte africana per avere una conferma statisticamente significativa. Mentre i soggetti più anziani avevano una sensibilità al sodio più elevato rispetto ai soggetti più giovani, solo i soggetti sotto i 50 anni avevano una relazione significativa tra SSBP e stato del diplotipo.

Prospettive

Mentre non c'è stata alcuna interazione sesso-genotipo con la SSBP, le donne omozigoti con diplotipo a rischio avevano una maggiore SSBP rispetto agli uomini. Lo studio ha inoltre stabilito che il meccanismo associato alla SSBP nelle donne è da collegare ad un inappropriato aumento dei livelli di aldosterone. Negli uomini invece, il meccanismo associato alla SSBP sono i flussi renali inappropriatamente ridotti.

Quindi, sia gli uomini che le donne portatori di diplotipo a rischio avevano una ipertensione sensibile al sale ma con meccanismi probabilmente diversi.

Questi diversi meccanismi suggeriscono la necessità di interventi terapeutici diversi genotipo e sesso-specifici, di precisione, e strategie di prevenzione. Così, le donne portatrici del diplotipo di rischio STRN risponderanno meglio agli antagonisti dei recettori mineralcorticoidi (spironolattone per es.), mentre gli uomini con diplotipo STRN a rischio risponderanno meglio agli ARB o agli ACE-inibitori.

Striatin Gene Variants Are Associated With Salt Sensitivity of Blood Pressure by Mechanisms That Differ in Women and Men

Gholami e coll.

Hypertension. 2024;81:330–339. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21955.) • [Supplement](#)

6. I tiazidici sono superiori agli ACE-inibitori in monoterapia? Sicurezza comparativa ed efficacia degli ACE I e tiazidici e similtiazidici in monoterapia rigorosa

Le attuali linee guida per i farmaci antipertensivi specifici di prima linea sono limitate, basate in gran parte sul parere di esperti a causa della mancanza di studi clinici che confrontino vari farmaci e classi di farmaci. In passato, Suchard e coll hanno generato degli hazard ratio (HR) che confrontavano i rischi per chi iniziava diverse classi di farmaci su vari outcome di sicurezza ed efficacia e hanno dimostrato una maggiore efficacia e sicurezza per la classe dei tiazidici e dei diuretici tiazidici-simili (denominati comunque "tiazidici"), rispetto agli ACEi.

Questo studio però poteva generare dei bias, perché lasciava aperta la possibilità per chi iniziava con un farmaco di aggiungere un secondo farmaco già dopo una settimana di monoterapia.. Anand e coll invece, in questo studio, che utilizzava gli stessi parametri di Suchard, hanno imposto l'uscita dallo studio al momento dell'introduzione di qualsiasi farmaco antipertensivo aggiuntivo. Quindi il confronto era più affidabile.

Sono stati calcolati gli HR per 55 outcome di sicurezza ed efficacia che confrontavano le coorti con tiazidici e ACEi in monoterapia in sei banche dati. I risultati sono stati confrontati con quelli di Suchard et al. per valutare l'impatto di una monoterapia "vera", senza i bias cui poteva essere esposto lo studio di Suchard, tra le due classi di farmaci nel trattamento di prima linea dell'ipertensione.

Il messaggio

Lavori precedenti (di Suchard e coll.) che hanno confrontato i risultati in termini di sicurezza ed efficacia tra gli ACEi e i tiazidici hanno dimostrato outcome più favorevoli, ma i procedimenti consentivano l'aggiunta di un secondo farmaco antipertensivo dopo una settimana di monoterapia, inquinando perciò i risultati.

Questi AA invece hanno ristretto il termine di monoterapia, imponendo l'uscita dalle coorti al momento dell'aggiunta di un altro farmaco antipertensivo.

Essi hanno determinato i rapporti di rischio (HR) per 55 outcome di sicurezza ed efficacia su sei banche dati e hanno confrontato i loro risultati con quelli di Suchard; non hanno replicato la **superiorità** statisticamente significativa nell'efficacia dei tiazidici per tutti e tre gli outcome primari. Però lo spostamento degli intervalli di confidenza rispetto a Suchard et al. non era significativo, per cui si può affermare che la differenza si è attenuata, ma è rimasta la superiorità in termini di sicurezza dei tiazidici.

Per approfondire

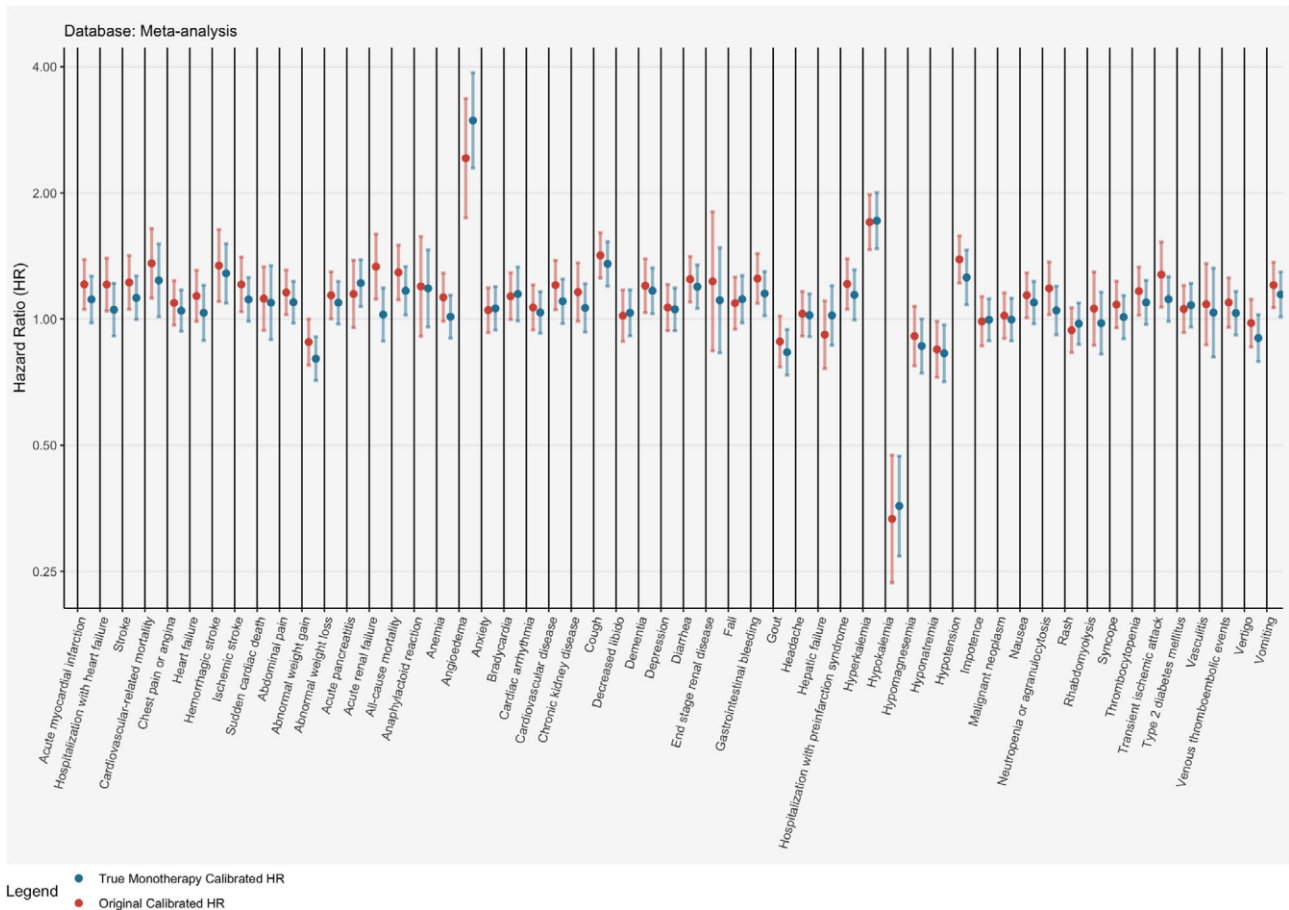
Per tutti gli outcome primari gli AA non hanno replicato differenze statisticamente significative nell'efficacia tra ACEi e tiazidici

HR: 1,11: Infarto miocardico

1,06: ricovero per insufficienza cardiaca

1,12 ricovero per ictus.

Ai dati statistici il profilo di sicurezza dei tiazidici rimane più favorevole.



In conclusione questi risultati indicano una differenza meno evidente, ma ancora esistente, nell'efficacia di tiazidici rispetto ad ACEI e riflettono una certa sensibilità alla modifica della definizione di monoterapia.

Dalla discussione

In generale, questi risultati mostrano una certa coerenza con quelli di Suchard e coll: [gli HR](#) calcolati in base al disegno di studio modificato non differiscono sostanzialmente da quelli determinati nello studio originale per tutti tranne un risultato. Tuttavia, la differenza nei risultati statisticamente significativi non suggeriscono molte differenze con un'applicazione più rigorosa della monoterapia.

Tuttavia, dove si rilevavano piccole differenze tra le classi di antipertensivi, sussistono ancora, seppur attenuate anche in questo studio. E questo è degno di nota: più di 40 milioni di persone assumono ACEI e sui grandi numeri anche piccole variazioni possono fare la differenza.

Comparative safety and effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors and thiazides and thiazide-like diuretics under strict monotherapy

Anand e coll.

J Clin Hypertens. 2024;1–6.

7. Associazione della pressione arteriosa post-esercizio con esiti e mortalità cardiovascolare: the CARDIA study

CARDIA Coronary Artery Risk Development in Young Adults	Premessa È stato riportato che la pressione arteriosa (BP) o le sue variazioni durante il test da sforzo graduato (GXT) possono predire in modo indipendente eventi e mortalità cardiovascolari, e possono rivelare un'elevata pressione arteriosa che sfugge alle tradizionali misurazioni "office". Tuttavia, a causa di varie limitazioni della Ricerca, tra cui la mancanza di metodi e definizioni standardizzati, la 2023 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of Arterial Hypertension non consiglia l'uso di GXT come parte della valutazione di routine dell'ipertensione. Il fatto è che, nonostante gli indubbi vantaggi, mancano dati a sostegno dell'associazione tra la pressione arteriosa post-esercizio e gli esiti avversi per la salute.
GXT Graded Exercise Test	Lo scopo di questo studio è stato proprio quello di valutare l'associazione della pressione arteriosa post-esercizio con le principali complicazioni cardiovascolari (MACE) e mortalità per tutte le cause nel <i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study</i> .
MACE Major Adverse Cardiovascular Events	

Il messaggio

La pressione arteriosa post-esercizio (BP) può essere predittore del rischio cardiovascolare più affidabile della BP office, ma mancano dati a sostegno di questa affermazione. L'obiettivo dello studio, uno studio di coorte basato sulla popolazione, era quello di valutare l'associazione della pressione arteriosa post-esercizio con eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) e mortalità per tutte le cause. Lo studio ha dimostrato che la BP diastolica post-esercizio correla con MACE e mortalità per tutte le cause, e questa relazione è rimane dopo l'aggiustamento per la diastolica al basale.

Per approfondire

Un totale di 2.581 partecipanti (età media, 46 anni; 55,9% donne) dallo studio CARDIA (2005- 2006) si è sottoposto a un test graduato su tapis roulant utilizzando un protocollo di Balke modificato. La pressione arteriosa post-esercizio è stata misurata al basale. I modelli Cox sono stati utilizzati per stimare le associazioni della pressione arteriosa post-esercizio con MACE e mortalità per tutte le cause.

I partecipanti sono stati seguiti fino al 31 dicembre 2021.

Per una sintesi più completa vedi tabelle 2-3

Nell'intera popolazione del CARDIA

- la **pressione sistolica** post-esercizio non ha mostrato alcuna associazione significativa con MACE o mortalità per tutte le cause, mentre per un aumento di 10 mmHg la **pressione diastolica** post-esercizio è stata correlata con
 - MACE (HR 1,27) 95%CI da 1,06 a 1,5],
 - mortalità per tutte le cause (HR 1,26) 95%CI da 1,05 a 1,51

Nel **gruppo con normotensione al basale**, per un aumento di 10 mmHg dopo l'esercizio

- la **pressione sistolica** non è risultata significativamente associata a MACE o a mortalità per tutte le cause
- la **pressione diastolica** era fortemente associata a MACE (HR 1,57) 95%CI da 1,18 a 2,09

Dalla tabella 2 Hazard ratio degli eventi cardiovascolari avversi maggiori e della mortalità per tutte le cause per variabile continua della pressione arteriosa post-esercizio **nell'intera popolazione CARDIA 20**.

	Modello 1 HR (IC 95%)	Valore p	Modello 2 HR (IC 95%)	Valore p	Modello 3 HR (IC 95%)	Valore p	Modello 4 HR (IC 95%)	Valore p
MACE								
Pressione sistolica post-esercizio	1.12 (1.04–1.20)	0.003	1.11 (1.03–1.20)	0.007	1.12 (1.04–1.21)	0.003	1.07 (0.98–1.16)	0.156
Pressione diastolica post-esercizio	1.39 (1.19–1.62)	<0,001	1.38 (1.18–1.62)	<0,001	1.36 (1.16–1.60)	<0,001	1.27 (1.06–1.52)	0.011
Mortalità per tutte le cause								
Pressione sistolica post-esercizio	1.01 (0.94–1.09)	0.711	1.00 (0.93–1.08)	0.959	1.02 (0.94–1.10)	0.62	0.98 (0.90–1.07)	0.617
Pressione diastolica post-esercizio	1.34 (1.16–1.56)	<0,001	1.28 (1.10–1.50)	0.001	1.23 (1.05–1.43)	0.01	1.26 (1.05–1.51)	0.013

Nota:

Modello 1 – Regolato per età, sesso, razza.

Modello 2 - Aggiustato per età, sesso, razza, BMI, stato di diabete, stato di fumo attuale, glicemia a digiuno, eGFR e LDL-C.

Modello 3 - Aggiustato per età, sesso, razza, BMI, stato di diabete, stato di fumo attuale, glicemia a digiuno, eGFR, LDL-C, dispendio energetico e durata dell'esercizio.

Modello 4 - Aggiustato per età, sesso, razza, BMI, stato di diabete, stato di fumo attuale, glicemia a digiuno, eGFR, LDL-C, dispendio energetico, durata dell'esercizio e pressione al basale. Nel modello 4 con aggiustamento aggiuntivo per la pressione arteriosa basale, la pressione sistolica post-esercizio è stata aggiustata per la pressione sistolica basale e la pressione diastolica post-esercizio è stata aggiustata per la pressione diastolica basale.

Dalla tabella 3 Hazard ratio degli eventi cardiovascolari avversi maggiori e della mortalità per tutte le cause per variabile continua della pressione arteriosa post-esercizio **nel gruppo BP normale**

	Modello 2 HR (IC 95%)	Valore p	Modello 3 HR (IC 95%)	Valore p	Modello 4 HR (IC 95%)	Valore p
MACE						
Pressione sistolica post-esercizio	1.02 (0.90–1.15)	0.753	1.04 (0.91–1.18)	0.58	1.05(0.92–1.20)	0.506
Pressione diastolica post-esercizio	1.49 (1.14–1.94)	0.003	1.51 (1.14–1.98)	0.003	1.57 (1.18–2.09)	0.002
Mortalità per tutte le cause						
Pressione sistolica post-esercizio	0.92 (0.83–1.03)	0.152	0.95 (0.85–1.06)	0.367	0.92 (0.82–1.04)	0.17
Pressione diastolica post-esercizio	1.24 (0.99–1.55)	0.057	1.21 (0.97–1.52)	0.097	1.20 (0.95–1.52)	0.128

Nota:

Modello 2 - Aggiustato per età, sesso, razza, BMI, stato di diabete, stato di fumo attuale, glicemia a digiuno, eGFR e LDL-C.

Modello 3 - Aggiustato per età, sesso, razza, BMI, stato di diabete, stato di fumo attuale, glicemia a digiuno, eGFR, LDL-C, dispendio energetico e durata dell'esercizio.

Modello 4 - Aggiustato per età, sesso, razza, BMI, stato di diabete, stato di fumo attuale, glicemia a digiuno, eGFR, LDL-C, dispendio energetico, durata dell'esercizio e pressione al basale. Nel modello 4 con aggiustamento aggiuntivo per la pressione arteriosa basale, la pressione sistolica post-esercizio è stata aggiustata per la pressione sistolica basale e la pressione diastolica post-esercizio è stata aggiustata per la pressione diastolica basale.

Dalla discussione

Questi risultati sono coerenti con le analisi di sensibilità che hanno ristretto la popolazione agli individui che non assumevano farmaci antipertensivi, analisi di sottogruppi e analisi degli esiti secondari. In particolare, una maggiore pressione diastolica post-esercizio è stata associata a un rischio più elevato di MACE. Un precoce trattamento antipertensivo può essere utile per questi soggetti.

“I nostri risultati estendono i risultati di studi precedenti che hanno esaminato l'associazione tra la BP post-esercizio e la MACE. Le ricerche precedenti si erano concentrate sulle variazioni della pressione arteriosa dal picco al post-esercizio con risultati contrastanti per quanto riguarda la pressione arteriosa durante la ripresa”

Questo studio invece ha sottolineato il valore predittivo indipendente della BP post-esercizio. Inoltre, ha analizzato la pressione arteriosa post-esercizio invece del picco o dell'esercizio submassimale, utilizzato in altri studi.

La pressione arteriosa post-esercizio può rappresentare meglio lo stress dell'attività fisica; in particolare, si è visto che lo stato di ipertensione al basale altera in modo significativo il rischio associato alla pressione diastolica post-esercizio, creando un netto contrasto tra i soggetti normotesi e gli ipertesi.

Limiti dello studio

1. Si trattava di un'osservazione prospettica e confondenti residui causati da fattori incogniti non possono essere esclusi.
2. Alcune covariate erano basate su auto-segnalazioni.
3. La pressione arteriosa basale e la pressione arteriosa post-esercizio sono state registrate al basale, senza considerare i cambiamenti nel tempo
4. I partecipanti dovevano sopravvivere fino all'anno 20 di CARDIA per essere inclusi nello studio, e ciò può indurre bias.
5. Mancano dati sulla futura diagnosi di ipertensione e frequenza cardiaca post-esercizio.
6. Lo studio si applica all'esercizio fisico su un tapis roulant in cui la pressione arteriosa viene misurata in piedi.
7. Lo studio si è concentrato sui giovani adulti e bisognerebbe estenderlo alle persone più anziane.

In conclusione, questo studio di coorte basato sulla popolazione ha rivelato che la pressione arteriosa diastolica post esercizio è significativamente associata al rischio di MACE e di mortalità per tutte le cause. Tra i soggetti con pressione arteriosa normale, la pressione arteriosa diastolica dopo l'esercizio potrebbe identificare le persone a più alto rischio cardiovascolare. Il trattamento antipertensivo precoce può essere utile per queste persone.

Association of postexercise blood pressure with cardiovascular outcomes and mortality: The CARDIA study

Wang e coll *J Clin Hypertens.* 2024;1-9.

8. Effetto del Tai Chi rispetto all'esercizio aerobico sulla pressione arteriosa nei pazienti con preipertensione

Uno studio clinico randomizzato

Premessa

Il concetto di preipertensione, definita come pressione arteriosa sistolica (SBP) compresa tra 120 e 139 mm Hg e/o pressione arteriosa diastolica (DBP) compresa tra 80 e 89 mm Hg, è stata introdotta dalla settimo rapporto del Comitato nazionale congiunto per la prevenzione, l'individuazione, la valutazione e il trattamento dell'ipertensione arteriosa (JNC 2003).

NDR :

Questa classificazione è ormai desueta e le attuali linee guida **2023 ESH** parlano di BP

<120/80	ottimale
80-84/129-129	normale
130-139 85-89	normale alta

Le linee guida **AHA/ACC 2021** parlano di BP

<120/80	normale
120-129/ <80	elevata
130/139 80-89	ipertensione stadio 1

Comunque al di là delle definizioni, quando gli AA parlano di preipertensione, intendono 120-139/ 80-89 mmHg

Secondo i risultati del Chinese Adult Hypertension Survey pubblicato nel 2021, circa il 50,9% degli adulti senza una storia di ipertensione presentava preipertensione. La preipertensione è associata ad un aumentato rischio di ipertensione, malattie cardiovascolari, malattie coronariche, malattie cerebrovascolari e infarto del miocardio. Inoltre, la preipertensione è associata a danni agli organi bersaglio, come arteriosclerosi precoce e disfunzione ventricolare sinistra. Pertanto, i pazienti con preipertensione dovrebbero ricevere interventi tempestivi ed efficaci per adattare la strategia di prevenzione e ridurre l'insorgenza di futura ipertensione e danni d'organo.

Evidenze crescenti suggeriscono che l'esercizio fisico riduce la BP nei soggetti con ipertensione o preipertensione. Le linee guida raccomandano l'esercizio fisico come priorità nel trattamento e nella gestione delle popolazioni con preipertensione, poiché può migliorare il loro stile di vita ed è potenzialmente economicamente vantaggioso rispetto ai farmaci antipertensivi. Sebbene l'esercizio aerobico sia raccomandato per ridurre la BP, presenta però alcune limitazioni, come la necessità di spazio e il possibile rischio di danno articolare.

L'esercizio tradizionale cinese, il Tai Chi, è un esercizio mente-corpo che apporta benefici all'equilibrio e alla funzione cardiovascolare e respiratoria. Gli studi hanno dimostrato che il Tai Chi può ridurre efficacemente la BP dopo 12 settimane, 9 mesi o 12 mesi di intervento. "Essendo una forma di esercizio a basso impatto, divertente ed economica, il Tai Chi dovrebbe essere una pratica modale di esercizio sostitutiva dell'esercizio aerobico per ridurre la BP e compensare le limitazioni dell'esercizio aerobico in una certa misura. "Tuttavia, sono scarse le prove sulla superiorità del Tai Chi rispetto all'esercizio aerobico nel ridurre BP nei pazienti con preipertensione."

Questo studio clinico randomizzato ha utilizzato un disegno rigoroso per testare l'efficacia del Tai Chi e dell'esercizio aerobico nel ridurre la BP nella preipertensione

Il messaggio

La preipertensione aumenta il rischio di sviluppare ipertensione e altre malattie cardiovascolari. Un intervento precoce ed efficace per i pazienti con preipertensione è estremamente importante.

In questo studio clinico randomizzato che ha incluso 342 partecipanti con preipertensione, la diminuzione media della pressione sistolica dal basale al mese 12 è stata significativamente maggiore nel gruppo Tai Chi rispetto al gruppo di esercizio aerobico.

Per approfondire

Questo studio clinico prospettico randomizzato in singolo cieco è stato condotto tra il 25 luglio 2019 e il 24 gennaio 2022 in 2 ospedali pubblici terziari in Cina. I partecipanti includevano 342 adulti di età compresa tra 18 e 65 anni con preipertensione, definita come pressione arteriosa sistolica (SBP) compresa tra 120 e 139 mm Hg e/o pressione diastolica (DBP) compresa tra 80 e 89 mm Hg.

I partecipanti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 in

- un gruppo di Tai Chi (n = 173)
- un gruppo di esercizi aerobici (n = 169).

Entrambi i gruppi hanno eseguito quattro sessioni supervisionate di 60 minuti a settimana per 12 mesi.

L'outcome primario era la SBP a 12 mesi ottenuta in ambito office

Gli outcome secondari includevano la pressione sistolica a 6 mesi e la pressione diastolica a 6 e 12 mesi ottenuti in studio e la pressione arteriosa nelle 24 ore a 12 mesi.

Risultati

Dei 1.189 pazienti sottoposti a screening, 342¹ sono stati randomizzati in uno dei due gruppi di intervento:

- 173 al Tai Chi
- 169 all'esercizio aerobico.

A 12 mesi,

- la variazione della pressione sistolica in studio è stata significativamente diversa tra i gruppi di -2,40 mmHg² (P = 0,02)
- con una variazione media di
 - -7,01 (SD 10,12) mm Hg nel gruppo Tai Chi
 - -4,61 (8,47) mm Hg nel gruppo esercizio aerobico.

A 6 mesi

- l'analisi della pressione sistolica office ha prodotto risultati simili (-2,31) mm Hg; ³ P = 0,006.

Inoltre

¹Età media 49,3 (SD 11,9) anni; 48,5% uomini

² 95%CI da -4,39 a -0,41

³ 95%CI da -3,94 a -0,67

- ABPM sistolica nelle 24 ore (-2,16)¹mmHg; $P = 0,01$
 - ABPM notturna (-4,08) mmHg²; $P = 0.002$
- erano significativamente ridotti nel gruppo Tai Chi rispetto al gruppo esercizio aerobico.

Dalla discussione

Essendo un esercizio multimodale mente-corpo sicuro, di moderata intensità, il Tai Chi utilizza un approccio progressivo che guida gli individui a concentrarsi su movimenti lenti e fluidi. Il Tai Chi è adatto a persone di tutte le età e condizioni fisiche. Dal punto di vista dell'implementazione, un programma di Tai Chi è facile da introdurre e praticare in contesti comunitari, fornendo così assistenza primaria alle popolazioni con preipertensione. Il Tai Chi può aiutare a migliorare la flessibilità del corpo, l'equilibrio e la funzione cardiopolmonare, riducendo il rischio di cadute. I partecipanti al Tai Chi possono ricevere maggiore supporto di gruppo e feedback pratico durante il processo di acquisizione di un'abilità. La pratica del Tai Chi richiede la collaborazione di istruttori di grande esperienza e un periodo di apprendimento graduale.

Punti di forza e limiti

I principali punti di forza del nostro studio sono stati il reclutamento di un campione relativamente ampio di 342 pazienti da 2 centri e l'intervento dello studio è durato 12 mesi, il che ha migliorato il merito scientifico e la persuasività.

Tuttavia, lo studio non ha avuto la capacità di rilevare potenziali effetti nei sottogruppi di interesse (ad esempio, confrontando diverse stratificazioni della BP).

Gli esiti secondari, in particolare le variazioni della BPO notturna e della frequenza cardiaca, dovrebbero essere intesi come esplorativi e non sovrainterpretati.

Conclusioni

Questo studio clinico randomizzato ha rilevato che 12 mesi di Tai Chi hanno ridotto significativamente la pressione sistolica office nei pazienti con preipertensione di 2,40 mm Hg in più rispetto all'esercizio aerobico. Inoltre, il gruppo del Tai Chi ha mostrato una maggiore riduzione della pressione sistolica ambulatoria nelle 24 ore (-2,16 mm Hg) e notturna (-4,08 mm Hg) rispetto al gruppo dell'esercizio aerobico. Questi risultati suggeriscono che il Tai Chi può aiutare a promuovere la prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle popolazioni con preipertensione.

Effect of Tai Chi vs Aerobic Exercise on Blood Pressure in Patients With Prehypertension. A Randomized Clinical Trial

Li e coll.

JAMA Network Open. 2024;7(2):e2354937. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.54937

February 9, 2024 1/12

¹ 95%CI da -3,84 a -0,47

² 95%CI da -6,59 a -1,57]