SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Paolo Mulatero

Consiglieri: Erica Delsignore

Massimiliano Uccelli

Newsletter 15.11.2025

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Erica Delsignore

1	Sigarette elettroniche e ipertensione	2
2	Ipertensione e microbioma intestinale: uno Science Advisory dell'American Heart Association	
3	Nifedipina GITS una volta al giorno rispetto a due volte al giorno nella preeclampsia grave: studio controllato randomizzato	
4	Dibattito critico sulle linee guida 2025 per la prevenzione, il rilevamento, la valutazione e la gestione dell'ipertensione arteriosa negli adulti: enfasi sulla difesa contro la soglia della pressione arteriosa e perché potremmo non arrivarci facilmente 4.a Pro 4.b Contro	12
5	Implementazione dell'equazione del rischio PREVENT nelle linee guida 2025 per la prevenzione, l'individuazione, la valutazione e la gestione dell'ipertensione arteriosa negli adulti (in appendice elementi pratici)	23
6	Obiettivi precoci della pressione arteriosa nella lesione acuta del midollo spinale	28
7	La risposta ipertensiva all'esercizio come campanello d'allarme	33
8	Risposta pressoria all'esercizio: cosa cercare? CONFRONTO TRA I DUE STUDI	35
9	Differenze di mortalità ed esiti cardiovascolari con ACE inibitori o ARB	44
10	Interventi contro l'insicurezza alimentare per migliorare la pressione arteriosa	48

1. Sigarette elettroniche e ipertensione

L'inalazione cronica di nicotina da sigarette elettroniche può attivare un circuito dannoso a livello renale, compromettendo l'equilibrio elettrolitico e favorendo lo sviluppo di ipertensione. L'eplerenone si è rivelato efficace nel contrastare questi effetti.

IL MESSAGGIO
Questo studio eseguito su modelli murini dimostra che l'inalazione di sigarette elettroniche con nicotina influisce negativamente sull'equilibrio elettrolitico renale e provoca aumento della pressione arteriosa innescando l'attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi per una diminuita inattivazione intrarenale di glucocorticoidi. La nicotina aerosolizzata dal vapore della sigaretta elettronica potrebbe essere la componente chiave che suscita queste risposte dannose.
L'eplerenone ha potenzialmente un effetto benefico sugli effetti avversi sul metabolismo renale e sull'aumento della pressione arteriosa causato dall'inalazione di nicotina. In futuro sono necessari studi per chiarire gli impatti a lungo termine della sigaretta elettronica sulla funzionalità renale e sulla regolazione della pressione arteriosa, e per validare la relazione tra BP e fumo.

Premessa

Il fumo di tabacco resta una delle principali cause di malattia e morte nel mondo, con oltre 7,7 milioni di decessi ogni anno. Le sigarette elettroniche sono state introdotte come alternativa per aiutare a smettere di fumare, ma il loro uso è aumentato notevolmente anche tra i non fumatori, sollevando dubbi sui loro reali effetti sulla salute, soprattutto a lungo termine.

Diversi studi clinici e studi su modelli animali hanno mostrato che l'uso di sigarette elettroniche contenenti nicotina può aumentare in modo acuto la pressione arteriosa sia nei fumatori che nei non fumatori. L'esposizione cronica al vapore ha inoltre dimostrato di provocare un aumento progressivo della pressione sistolica nei roditori. Queste evidenze indicano che i consumatori di sigarette elettroniche potrebbero essere più a rischio di sviluppare ipertensione, anche se il legame causale non è ancora del tutto chiarito.

I dati attuali suggeriscono che la nicotina è il principale responsabile di questi effetti, alterando l'equilibrio elettrolitico renale e contribuendo all'aumento della pressione arteriosa. Questo avviene attraverso un meccanismo noto: la nicotina può aumentare i livelli di glucocorticoidi (ormoni dello stress), che attivano in modo anomalo i recettori mineralcorticoidi (MR) nei reni. Gli MR, normalmente attivati dall'aldosterone, regolano l'equilibrio di sodio e la pressione arteriosa e quando sono attivati in modo improprio dai glucocorticoidi, possono causare ritenzione di sodio e ipertensione.

Un enzima protettivo, chiamato 11β-idrossisteroido deidrogenasi tipo (11β-HSD2), solitamente impedisce ai glucocorticoidi di attivare questi recettori, convertendo il cortisolo attivo nel cortisone inattivo. Tuttavia, la presenza di nicotina potrebbe interferire con questo sistema di regolazione, favorendo l'attivazione degli MR da parte dei glucocorticoidi.

L'11β-HSD2 impedisce ai glucocorticoidi di attivare gli RM, convertendo il cortisolo attivo nel cortisone inattivo.

Un altro elemento chiave di questo meccanismo è la GSK3β, una proteina coinvolta nella regolazione della risposta del recettore MR agli ormoni. La GSK3β viene attivata dai glucocorticoidi e dall'aldosterone e può aumentare la risposta dei reni agli stimoli ormonali, contribuendo ulteriormente all'ipertensione.

Tuttavia, non era ancora chiaro se l'inalazione di nicotina attraverso i vapori delle sigarette elettroniche potesse effettivamente attivare questi meccanismi nei reni. Inoltre, era ancora da capire se l'eplerenone, un farmaco che blocca il recettore MR, potesse essere efficace nel contrastare gli effetti negativi della nicotina su pressione arteriosa ed equilibrio elettrolitico.

Per rispondere a queste domande, lo studio ha analizzato gli effetti dell'esposizione ai vapori di sigaretta elettronica (con e senza nicotina) su modelli murini**, s**tudiando in particolare l'attivazione del recettore MR, la via di segnalazione GSK3β e l'equilibrio elettrolitico a livello renale. È stato inoltre valutato il ruolo dell'eplerenone nel mitigare questi effetti.

Lo studio

Topi maschi C57BL/6J sono stati esposti a sigarette elettroniche senza nicotina e sigarette elettroniche con il 2,4% nicotina, con esposizione concomitante a un veicolo o all'antagonista MR eplerenone.
L'inalazione di sigarette elettroniche con nicotina ha aumentato marcatamente l'attivazione degli RM renali e quindi la pressione arteriosa media. L'attivazione degli RM da parte delle sigarette elettroniche è stata correlata con

- una riduzione dell'11β-HSD2 e
- attivazione della pSer9GSK3β all'interno dei reni.

Inoltre, le sigarette elettroniche hanno aumentato il rapporto urinario tra corticosterone e 11-deidrocorticosterone, riducendo il sodio urinario e provocando un'elevata espressione del canale del sodio epiteliale renale, che, come sappiamo, provoca aumento del riassorbimento di sodio, aumento del volume extracellulare e della pressione arteriosa.
Invece l'inalazione di sigarette elettroniche senza nicotina non ha di fatto influenzato questi parametri metabolici.
In questi topi, il trattamento con eplerenone ha normalizzato la pressione arteriosa, i profili metabolici urinari che erano invertiti, ha provocato riduzione del canale epiteliale del sodio inibendo la pSer9GSK3β renale.

Nelle cellule M1 del dotto collettore corticale (CCD) del rene del topo, l'aereosol con nicotina delle sigarette elettroniche ha aumentato l'attivazione dei recettori RM diminuendo 11β-HSD2 e questi effetti sono probabilmente dovuti all'attivazione di pSer9GSK3β attraverso un meccanismo mediato dal recettore nicotinico

Dalla discussione

Negli ultimi anni, l'uso delle sigarette elettroniche è cresciuto notevolmente, soprattutto tra i giovani. Sebbene spesso considerate un'alternativa più sicura al fumo tradizionale, studi recenti stanno evidenziando effetti dannosi anche per la salute cardiovascolare, in particolare sull'aumento della pressione arteriosa. Tuttavia, i meccanismi biologici alla base di questo fenomeno non erano ancora ben compresi.

Questo studio ha analizzato per la prima volta come l'inalazione cronica dei vapori di sigaretta elettronica contenenti nicotina influenzi il sistema renale e la regolazione della

pressione nei topi. I risultati hanno mostrato che la nicotina inalata attiva gli MR nei reni, con conseguente sovraespressione di geni responsabili del riassorbimento di sodio (in particolare ENaCα e ENaCγ). Questo porta a ritenzione, ridotta escrezione urinaria e aumento dei livelli plasmatici di sodio, tutti elementi che contribuiscono direttamente a un innalzamento della pressione arteriosa.

Uno dei fattori chiave di questo processo è la riduzione dell'attività dell'enzima 11β-HSD2, che normalmente inattiva i glucocorticoidi (come il cortisolo), impedendone l'attivazione impropria del recettore MR. Quando questo enzima è ridotto, come osservato nei topi esposti alla nicotina per via inalatoria, i glucocorticoidi rimangono attivi e attivano in modo anomalo gli MR, contribuendo così alla disfunzione renale e all'ipertensione.

Un altro protagonista importante è la chinasi GSK3β, un enzima intracellulare che, in presenza di nicotina, viene attivata e contribuisce ulteriormente alla soppressione dell'enzima protettivo 11β-HSD2 attraverso l'inibizione del fattore trascrizionale C/EBPβ. Questo meccanismo molecolare a catena aiuta a spiegare perché l'esposizione alla nicotina porti a una più marcata attivazione del recettore MR.

In parallelo, i ricercatori hanno osservato che l'uso di eplerenone, un farmaco antagonista del recettore MR, è stato in grado di bloccare efficacemente questi effetti. Nei topi trattati con eplerenone, infatti, si è registrata una normalizzazione della pressione arteriosa, una riduzione dell'espressione dei geni attivati dalla MR, un ripristino dell'attività di 11β-HSD2 e un blocco della segnalazione GSK3β. Ciò suggerisce che l'eplerenone non agisce solo bloccando MR, ma interviene anche sul piano molecolare, interrompendo la catena di eventi avviata dalla nicotina.

Infine, è emerso che gli effetti osservati sono esclusivamente legati alla nicotina contenuta nei vapori: i topi esposti a sigarette elettroniche senza nicotina non presentavano né alterazioni renali né variazioni della pressione arteriosa. Questo conferma che la nicotina aerosolizzata è il principale responsabile degli effetti avversi rilevati.

E-Cigarette Smoke Exposure Elevates Renal MR Expression and Induces BP Elevation
Wang e coll
(Hypertension. 2025;82:1492–1504. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23489.)

2. Ipertensione e microbioma intestinale: uno *Science Advisory* dell'*American Heart Association*

Modificare il microbioma intestinale per trattare l'ipertensione?

IL MESSAGGIO

Nonostante i grandi progressi nella ricerca sull'ipertensione, trasformare queste scoperte in cure farmacologiche realmente efficaci resta ancora una sfida. Infatti, tra il 15% e il 20% delle persone ipertese soffre di **ipertensione resistente**, cioè una condizione in cui la pressione alta persiste anche dopo trattamenti intensivi con almeno tre farmaci, incluso un diuretico.
Negli ultimi anni, però, si è aperta una nuova e promettente strada: il microbioma intestinale**,** ovvero l'insieme dei microrganismi che vivono nel nostro intestino, sembra avere un ruolo importante nella regolazione della pressione sanguigna. Diversi studi preclinici suggeriscono infatti che le alterazioni del microbioma possono influenzare direttamente i valori pressori.
Questa scoperta ha portato i ricercatori a ipotizzare un approccio innovativo**:** modificare il microbioma intestinale per trattare l'ipertensione**.** In linea con questa idea, sono già partiti alcuni studi clinici per verificare se intervenire sul microbioma possa davvero aiutare a controllare la pressione alta.

Introduzione

L'ipertensione rappresenta un problema di salute pubblica di grande rilevanza, in quanto aumenta il rischio di sviluppare complicanze gravi come l'insufficienza cardiaca e le malattie renali.

Negli ultimi anni, si è affermata l'idea che l'essere umano non viva isolato, ma in stretta coesistenza con trilioni di microrganismi — una condizione definita "olobionte". Questo concetto ha stimolato numerose ricerche per comprendere meglio il ruolo del microbioma intestinale nella regolazione della pressione arteriosa.

I dati finora pubblicati suggeriscono una forte relazione tra il microbioma intestinale e la pressione arteriosa (BP). Sia in modelli animali che umani di ipertensione, si osservano alterazioni nella composizione e nella funzione del microbioma intestinale.

In particolare, studi sperimentali hanno dimostrato che il trapianto del microbioma intestinale da soggetti ipertesi (umani o animali) a roditori sani può provocare un aumento della pressione arteriosa nei riceventi. Questo suggerisce un possibile rapporto causale tra microbioma e ipertensione.

Il microbioma intestinale alterato può contribuire all'ipertensione attraverso diversi meccanismi, tra cui:

- il danneggiamento della barriera intestinale,
- l'attivazione del sistema immunitario,
- la produzione modificata di metaboliti microbici con effetti negativi sulla regolazione pressoria.

Inoltre, alcuni studi su modelli animali indicano che il microbioma intestinale può influenzare l'efficacia dei farmaci antipertensivi comunemente utilizzati.

Alla luce dei progressi della ricerca in questo campo, sono già in corso o in fase di progettazione studi clinici per valutare l'impatto di interventi mirati a modulare il microbioma intestinale — come l'uso di probiotici, prebiotici, antibiotici o il trapianto di microbiota fecale (FMT) — nel trattamento dell'ipertensione.

Questo documento scientifico dell'American Heart Association propone quindi una rassegna degli studi più significativi e sottolinea l'importanza di considerare il microbioma intestinale come un fattore cruciale nella gestione dell'ipertensione.

MICROBIOMA E IPERTENSIONE: COSA SAPPIAMO OGGI

Numerosi studi suggeriscono che le persone affette da ipertensione mostrano alterazioni nel loro microbioma intestinale rispetto ai soggetti normotesi. In particolare, si osserva spesso una ridotta diversità microbica (meno varietà di specie batteriche), e uno squilibrio tra batteri "benefici" e "nocivi". Ad esempio, alcuni batteri che producono acidi grassi a catena corta (come butirrato e propionato), noti per avere effetti antinfiammatori e benefici sul sistema cardiovascolare, risultano meno presenti nelle persone ipertese. Al contrario, si riscontra una maggiore abbondanza di batteri associati a infiammazione o produzione di metaboliti dannosi.

Meccanismi coinvolti

Il documento identifica diversi meccanismi potenziali attraverso i quali il microbioma potrebbe influenzare la pressione arteriosa:

1. Produzione di metaboliti: alcuni prodotti del metabolismo batterico, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), possono regolare l'infiammazione, la funzione delle cellule endoteliali, e la reattività vascolare. Altri metaboliti, invece, possono essere pro-infiammatori o tossici per il rene e il sistema cardiovascolare.
2. Integrità della barriera intestinale: un microbioma alterato può contribuire alla cosiddetta "leaky gut" (aumentata permeabilità intestinale), che permette il passaggio di molecole infiammatorie nel sangue, stimolando risposte immunitarie sistemiche che possono aumentare la pressione.
3. Interazione con il sistema immunitario: i batteri intestinali possono attivare cellule immunitarie che, attraverso meccanismi infiammatori, contribuiscono all'ipertensione cronica.
4. Ruolo del sale: l'eccessivo consumo di sale sembra alterare la composizione del microbioma (riducendo ad esempio i Lactobacilli), favorendo meccanismi immunitari che innalzano la pressione.

Interventi e potenziali terapie

L'interesse clinico per il microbioma risiede nella possibilità che modificarlo possa contribuire al trattamento dell'ipertensione, in particolare in quei pazienti che non rispondono adeguatamente alle terapie standard.

Le strategie sperimentate (soprattutto in modelli animali, ma anche in alcuni studi umani) includono:

- Prebiotici: sostanze che nutrono i batteri "buoni", come le fibre fermentabili. Hanno dimostrato di migliorare il profilo metabolico e ridurre la pressione in alcuni studi.
- Probiotici: batteri vivi somministrati come integratori. Alcuni ceppi sembrano avere effetti positivi, ma le evidenze sono ancora limitate e non conclusive.
- Trapianto fecale (FMT): trasferire il microbioma di un donatore sano in un paziente ha mostrato qualche beneficio transitorio sulla pressione, ma è una procedura ancora sperimentale.
- Modifiche dello stile di vita: dieta ricca di fibre, restrizione del sale, attività fisica e persino il digiuno intermittente possono influenzare positivamente il microbioma.

Limiti attuali

Nonostante le molte scoperte promettenti, l'AHA sottolinea che non siamo ancora pronti per applicazioni cliniche routinarie.

Le principali criticità sono:

- Mancanza di standardizzazione nei metodi per analizzare il microbioma (tipi di campione, tecniche di sequenziamento, analisi bioinformatica).
- Difficoltà a distinguere tra correlazioni e cause-effetto: non è ancora chiaro se il microbioma alterato sia causa dell'ipertensione, o solo una conseguenza.
- Scarsa comprensione di quali componenti del microbioma (specifici batteri o metaboliti) siano davvero cruciali.
- Bisogno di studi clinici più ampi, controllati e di lunga durata per valutare l'efficacia e la sicurezza delle terapie mirate al microbioma.

Conclusioni e direzioni future

Numerosi studi preclinici hanno confermato che il microbioma intestinale svolge un ruolo importante nei meccanismi che portano all'insorgenza e alla progressione dell'ipertensione. La modifica del microbioma associato a ipertensione ha prodotto risultati promettenti nei modelli animali, soprattutto nei roditori.

Anche gli studi clinici sull'impiego di prebiotici, acidi grassi a catena corta (SCFA), antibiotici come la minociclina e il trapianto di microbiota fecale (FMT) forniscono

ulteriori evidenze a supporto dell'idea che i batteri intestinali possano agire sia come regolatori che come bersagli terapeutici nella gestione della pressione alta.

Integrare strategie che promuovano un microbioma sano — ad esempio tramite il consumo di fibre fermentabili o la stimolazione della produzione di SCFA — potrebbe rappresentare un supporto concreto nel trattamento dell'ipertensione.

Per rendere questi risultati rilevanti nella pratica clinica, le ricerche future dovranno concentrarsi su:

- identificare i cambiamenti funzionali del microbioma e i ceppi batterici chiave coinvolti nell'ipertensione;
- migliorare le tecniche di analisi del microbioma (es. metagenomica, metatrascrittomica, analisi metabolomiche) per una comprensione più precisa del suo ruolo;
- verificare se è possibile ripristinare l'equilibrio microbico o intervenire su ceppi specifici per ridurre la pressione arteriosa.

Queste ricerche potranno anche contribuire a superare i problemi tecnici e le incongruenze tra studi, spesso legate a metodologie diverse di sequenziamento e analisi del microbioma.

Comprendere meglio le interazioni tra microbioma intestinale e malattie cardiovascolari potrebbe aiutare i professionisti sanitari ad adottare un approccio più olistico alla gestione dell'ipertensione — specialmente in pazienti esposti a fattori come gli antibiotici, che possono alterare in modo significativo il microbiota intestinale.

Tuttavia, va riconosciuta la complessità legata alle differenze individuali nel microbioma, che influenzano anche la risposta a trattamenti come il FMT. Questo rinforza l'idea che ciò che è efficace per una persona potrebbe non esserlo per un'altra — un concetto ben riassunto nel detto: "la medicina di uno può essere il veleno di un altro".

Pertanto, è essenziale che la ricerca riporti caratteristiche dettagliate dei modelli sperimentali (come specie, dieta, sesso, età) per poter interpretare correttamente i risultati e le variazioni individuali.

AHA SCIENCE ADVISORY

Hypertension and the Gut Microbiome: A Science Advisory From the American Heart Association

Yang et al. on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health

September 2025 Hypertension. 2025;82:e160–e170. DOI:

Articoli correlati pubblicati sulla NL

Microbioma	La diversità microbica e l'abbondanza di Parabacteroides media l'associazione tra l'alto introito di alimenti ricchi di flavonoidi e pressione più bassa.	NL 15-dic-21
Microbioma	Microbioma e ipertensione	NL 15-set-22
Microbioma	Antipertensivi e antibiotici e microbioma	NL 15/09/23
Microbioma	Microbioma responsabile della fibrosi cardiaca nell'ipertensione	NL 15.07.24

3. Nifedipina GITS una volta al giorno rispetto a due volte al giorno nella preeclampsia grave: studio controllato randomizzato

Nei casi gravi qual è la frequenza di somministrazione più efficace?

IL MESSAGGIO
Nel presente studio, nonostante la percentuale di valori pressori non ottimali sia risultata simile tra due regimi di somministrazione della nifedipina (una vs due volte al giorno), si è osservata una riduzione significativa della necessità di trattamenti antipertensivi di emergenza nel gruppo che riceveva il farmaco due volte al giorno (BID) nelle 48 ore successive all'aumento della dose. Questo suggerisce che un dosaggio più frequente potrebbe contribuire a una maggiore stabilità pressoria, riducendo gli episodi critici e la necessità di interventi urgenti, i quali possono essere associati a ipotensione materna e esiti fetali sfavorevoli

Premessa
La preeclampsia è una condizione che colpisce tra il 5% e il 10% delle gravidanze a livello globale, con circa un terzo dei casi diagnosticati prima del termine. L'unico trattamento risolutivo è il parto, ma stabilire il momento giusto per procedervi rappresenta una sfida: bisogna infatti bilanciare i rischi della prematurità con quelli per la salute materna.
La preeclampsia con segni gravi si riconosce solitamente da pressioni arteriose molto elevate (≥160 mm Hg sistolica o ≥110 mm Hg diastolica) o da danni a organi vitali, e il trattamento tempestivo di questi valori è fondamentale per ridurre il rischio di complicazioni gravi come **ictus**, **convulsioni e mortalità materna.**
Quando la preeclampsia con caratteristiche gravi si manifesta prima della 34ª settimana, si tenta, se possibile, una gestione in attesa per prolungare la gravidanza e migliorare gli esiti per il neonato. In questi casi, vengono generalmente utilizzati farmaci antipertensivi a lunga durata d'azione, tra cui nifedipina **o** labetalolo, per abbassare la pressione e limitare i rischi per la madre.
Nel tempo, una delle formulazioni preferite è diventata quella a sistema terapeutico gastrointestinale (GITS) della nifedipina, apprezzata per la sua somministrazione una volta al giorno e per il rilascio costante del farmaco. Tuttavia, la gravidanza comporta modifiche fisiologiche — come lo svuotamento gastrico più lento, l'aumento del pH gastrico, la maggiore attività di certi enzimi epatici e la variazione del volume di distribuzione — che possono alterare l'efficacia del farmaco.
In particolare, la nifedipina viene metabolizzata dal CYP3A4, un enzima epatico la cui attività è aumentata durante la gravidanza. Di conseguenza, l'emivita del farmaco può risultare ridotta nelle donne in gravidanza rispetto alle donne non gravide. Anche se la dose massima giornaliera consentita è di 120 mg, mancano indicazioni chiare sulla frequenza di somministrazione, e ciò genera incertezza clinica: molti professionisti non sanno se sia preferibile somministrare il farmaco una volta o due volte al giorno.
Per rispondere a questo dubbio, è stato progettato uno studio clinico randomizzato con l'obiettivo di valutare se un regime di nifedipina GITS da 30 mg due volte al giorno offra un miglior controllo della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione di 60 mg una volta al giorno, in donne in gravidanza affette da preeclampsia grave.

Lo studio

Studio controllato randomizzato in cieco, presso un singolo ospedale accademico da dicembre 2021 a dicembre 2023.
Una volta presa la decisione di aumentare la dose giornaliera totale, sono stati randomizzati i soggetti tra le 220/7 e le 335/7 settimane di gestazione con diagnosi di preeclampsia con caratteristiche gravi a nifedipina GITS

- 60 mg qd
- 30 mg BID

Endpoint primario

Episodi di PAS ≥150 mm Hg o PAD ≥100 mm Hg divisi per il numero totale di misurazioni; percentuale di pressioni arteriose subottimali tra le 24 e le 48 ore dopo la randomizzazione
RISULTATI: La percentuale di pressione arteriosa non ottimale dalle ore 24 alle 48 è stata simile tra i gruppi

- 60 mg al giorno: 34,2±29,4%
- 30 mg BID: 32,8±34,0%; P=0,87.

La necessità di qualsiasi trattamento antipertensivo di emergenza durante il periodo di misurazione della pressione arteriosa è stato più alto nel gruppo 60 mg al giorno (46,2% contro 14,8%; P=0,03).
Gli esiti secondari tra cui l'età gestazionale al parto e il numero di aumenti del regime antipertensivo a lunga durata d'azione erano simili.

Dalla discussione

Nel presente studio, nonostante la percentuale di valori pressori non ottimali sia risultata simile tra i due regimi di somministrazione della nifedipina (una vs due volte al giorno), si è osservata una riduzione significativa della necessità di trattamenti antipertensivi di emergenza nel gruppo che riceveva il farmaco due volte al giorno (BID) nelle 48 ore successive all'aumento della dose. Questo suggerisce che un dosaggio più frequente potrebbe contribuire a una maggiore stabilità pressoria**,** riducendo gli episodi critici e la necessità di interventi urgenti, i quali possono essere associati a ipotensione materna **e** esiti fetali sfavorevoli.
È vero che i farmaci somministrati una sola volta al giorno offrono vantaggi in termini di comodità e aderenza alla terapia, aspetti particolarmente rilevanti nel contesto ambulatoriale e nei pazienti con ipertensione cronica. Tuttavia, in ambiente ospedaliero — come accade nei casi di preeclampsia grave — questi vantaggi si riducono, e un regime a dosaggio frazionato può risultare clinicamente più efficace.
In conclusione, i risultati dello studio evidenziano l'importanza di approfondire ulteriormente il ruolo della frequenza di somministrazione della nifedipina GITS in questa popolazione, considerando che essa potrebbe influenzare non solo **l'**efficacia terapeutica**,** ma anche la compliance e gli esiti materno-fetali**.**

Punti di forza

Lo studio si distingue per l'elevata rilevanza clinica e la trasferibilità immediata dei suoi risultati alla pratica medica quotidiana

Punti deboli dello studio

Studio pragmatico ma con limiti metodologici, soprattutto legati a bias, variabilità clinica e dimensione del campione.

Prospettive

Nei pazienti con preeclampsia con caratteristiche gravi sottoposti a gestione in attesa, i regimi di nifedipina GITS a 60 mg una volta al giorno e 30 mg due volte al giorno (BID) mostrano tassi simili di controllo pressorio subottimale. Tuttavia, è stata osservata una riduzione nella necessità di trattamenti antipertensivi d'emergenza nelle prime 48 ore nel gruppo trattato con il regime BID, rispetto a quello giornaliero. Questo risultato ha importanti implicazioni cliniche, in quanto gli interventi antipertensivi d'emergenza possono causare ipotensione materna, con conseguente bradicardia fetale e rischio di parto prematuro urgente.
Inoltre, nelle pazienti con pressione arteriosa gravemente elevata, può essere raccomandato l'espletamento del parto se non si riesce a controllare adeguatamente la pressione, anche in assenza di altri sintomi clinici o alterazioni di laboratorio. Di conseguenza, il dosaggio BID potrebbe avere il potenziale di prolungare la gravidanza, riducendo episodi pressori critici e quindi la necessità di un parto anticipato.
Sebbene lo studio non sia stato progettato per misurare in modo accurato questi esiti, i risultati ottenuti giustificano ulteriori approfondimenti, anche attraverso studi farmacocinetici sui diversi regimi di somministrazione.

Daily Versus BID Nifedipine GITS in Severe Preeclampsia: Randomized Controlled Trial
Kiefer e coll.
Hypertension. 2025;82:1421–1429. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24532.

4.a Dibattito sulle linee guida 2025 per la prevenzione, l'individuazione, la valutazione e la gestione dell'ipertensione arteriosa negli adulti: nuovi obiettivi di pressione arteriosa, più basso è meglio e possibile" (pro)

Contesto e obiettivo dell'articolo

L'articolo prende come punto di riferimento la nuova linea guida 2025 dell'American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) sulla gestione dell'ipertensione negli adulti, che propone obiettivi più stringenti rispetto alle versioni precedenti. Gli autori si collocano in una posizione favorevole, sostenendo che gli obiettivi più bassi di pressione arteriosa siano giustificati alla luce delle evidenze recenti, ma pongono anche l'attenzione sulle sfide pratiche per rendere realizzabile tale strategia.

In particolare, la linea guida 2025 raccomanda che, negli adulti con ipertensione confermata, l'obiettivo in ambulatorio sia una pressione sistolica/diastolica inferiore a 130/80 mm Hg, con un'ulteriore spinta ideale verso una pressione sistolica < 120 mm Hg nei soggetti che la tollerano. L'articolo dunque si propone di argomentare "perché" convenga adottare obiettivi più bassi e "come" farlo in modo pratico, riconoscendo che non è una strada priva di ostacoli.

Argomenti a favore degli obiettivi di pressione più bassa ("Lower Is Better")

Gli autori articolano una serie di motivazioni a sostegno della strategia di trattamento più aggressivo:

1. **Nuove evidenze e metanalisi**
   L'articolo si basa su studi di tipo "treat-to-target" (ovvero studi in cui i pazienti vengono trattati per raggiungere un certo livello di pressione) e su meta-analisi recenti, che suggeriscono che un controllo più intenso della pressione si traduca in una riduzione del rischio cardiovascolare e di danni d'organo.
2. **Rapporto rischio/beneficio favorevole**
   Gli autori sostengono che gli effetti benefici (minor incidenza di infarto, ictus, scompenso, nefropatia) superino i potenziali rischi legati a un abbassamento eccessivo (ipotensione sintomatica, effetti collaterali) in molti pazienti. Essi riconoscono che ogni paziente richiede una valutazione individuale, ma ritengono che la generalizzazione dell'obiettivo <130/80 sia ragionevole nella maggior parte dei casi.
3. **Strategie pratiche per l'attuazione**
   Gli AA propongono che per raggiungere questi obiettivi si debba ricorrere a misurazioni accurate e ripetute, monitoraggio domiciliare, combinazioni farmacologiche (specialmente pillole in combinazione fissa) e un approccio graduale, con aggiustamenti ponderati basati sulla tollerabilità.
4. **Approccio "clinico integrato"**
   L'articolo enfatizza che linee guida rigorose da sole non bastano: serve

un'infrastruttura che supporti l'adesione del paziente, la personalizzazione, il monitoraggio regolare e la collaborazione fra medici, infermieri e altri operatori sanitari per superare barriere pratiche.

In sintesi, gli autori difendono il concetto che abbassare il target pressorio sia non solo teoricamente giustificabile, ma anche "possibile" (attuabile), a patto di costruire un percorso clinico strutturato.

–

Criticità e limiti (impliciti e riconosciuti)

Pur favorendo la strategia più aggressiva, l'articolo non ignora le difficoltà, anche se non sviluppa in profondità le posizioni contrarie:

1. **Tolleranza e sicurezza nei pazienti fragili**
   Nei soggetti anziani, con polipatologie o rischio di reazioni da ipotensione (cadute, insufficienza renale, alterazioni metaboliche), può risultare non praticabile o pericoloso portare la pressione oltre certi limiti. Gli autori suggeriscono che la "spinta verso <120 mm Hg" sia raccomandabile solo se ben tollerata, implicando che in alcuni casi vada moderata.

2. **Margini individuali e variazioni di risposta**
   Non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo ai farmaci, e la rigidità nella focalizzazione su un target può scontrarsi con variabilità individuali (compliance, interazioni farmacologiche, effetti collaterali). L'articolo riconosce che serve un bilanciamento "arte e scienza" nella gestione personalizzata.

3. **Sfide nella misurazione e accuratezza**
   La definizione di "pressione arteriosa in ambulatorio" ha molte incognite: errori di misurazione, variabilità, "effetto camice bianco", differenze tra misurazioni a casa e in clinica. Se la misura non è rigorosa, l'adozione di target stringenti può essere fuorviante. Questo aspetto viene accennato (esigenza di misurazioni affidabili) ma non esplorato in dettaglio.

4. **Implementazione nel mondo reale**
   Anche se idealmente possibile, la "spinta verso obiettivi bassi" richiede risorse (tempo medico, supporto paramedico, accesso ai farmaci, monitoraggio, educazione del paziente) che non sono uniformemente disponibili. In contesti con limitazioni di capacità assistenziale, queste raccomandazioni rischiano di restare teoriche.

5. **Rischio di "over-treatment"**
   Se si insiste troppo su target bassi senza adeguata attenzione al singolo paziente, si può incorrere in effetti avversi (ipotensione, ipoperfusione d'organo), soprattutto in soggetti con perfusione ematica borderline (reni, cervello). L'articolo riconosce implicitamente questo rischio quando parla di "tollerabilità" ma non lo approfondisce come pure alcune visioni critiche lo fanno (vedi l'articolo "con" collegato).

–

Valutazione critica complessiva

L'articolo si colloca bene nel filone che, negli ultimi anni, tende a rivedere verso il basso i target pressori, sostenendo che "più basso è meglio" sia una strategia sensata, purché ben condotta. I punti di forza sono:

- La capacità di collegare l'aggiornamento delle linee guida con le evidenze recenti, non basandosi su dogmi ma su dati emergenti.
- L'attenzione non solo al*cosa* (target), ma al *come* (strategie pratiche, monitoraggio, personalizzazione).
- Il riconoscimento che gli obiettivi più stringenti non sono "automaticamente applicabili" a tutti, e che serve una valutazione clinica individuale.

Tuttavia, l'articolo avrebbe potuto approfondire maggiormente le controparti della discussione: i casi "limite", le evidenze negative o neutre, le difficoltà sistemiche nell'implementazione e le implicazioni in popolazioni vulnerabili. In altri termini, è più un manifesto a favore che un bilancio critico "bilanciato".

Dal punto di vista clinico, la proposta può avere un impatto rilevante: se ben attuata, può ridurre morbilità cardiovascolare, renale e cerebrovascolare. Ma il rischio è che nella pratica quotidiana l'adozione rigorosa di target troppo ambiziosi finisca per generare problemi nei pazienti "difficili" o in contesti con risorse limitate.

Debate on the 2025 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: New Blood Pressure Targets, Lower Is Better—And Possible

4 b. Dibattito sulle linee guida 2025 per la prevenzione, il rilevamento, la valutazione e la gestione dell'ipertensione arteriosa negli adulti: dubbi sulla soglia della pressione arteriosa e perché potremmo non arrivarci facilmente (contro)

Posizione critica su alcuni aspetti delle nuove linee guida del 2025, soprattutto riguardo all'adozione di soglie più basse per iniziare o intensificare il trattamento, e discute le difficoltà pratiche nel "difendere" queste soglie in tutti i pazienti.

Il messaggio

La pressione arteriosa (BP) elevata è la più importante affezione non trasmissibile in tutto il mondo. Gestire efficacemente una BP elevata sarebbe il più grande beneficio per la salute pubblica che possiamo ottenere, in quanto ridurrebbe le morti premature e consentirebbe ai pazienti di vivere più a lungo liberi da quelle disabilità che colpiscono

cervello, cuore, reni e arterie periferiche. Le linee guida per l'ipertensione sono una fonte inestimabile di informazioni su come individuare una BP elevata, su come valutare le persone in situazioni in cui l'ipertensione è sintomo di altri disturbi e su come applicare i vari trattamenti. Determinare il punto in cui il trattamento di una pressione alta ha più probabilità di portare benefici che danni è un connubio tra scienza e arte. Non esiste una risposta univoca. La scienza mostra la matematica dietro la riduzione della BP e il numero di vite salvate e gli organi bersaglio preservati. L'arte entra in gioco quando si decide il momento più favorevole per intervenire. I caregiver svolgono un ruolo importante nel monitoraggio e nell'educazione del paziente iperteso, ipertensione, in particolare nel rilevamento di effetti indesiderati del trattamento, come un eccessivo abbassamento della pressione, un'ipotensione sintomatica e impatti sui test di laboratorio e sullo stato di salute. La non aderenza alle terapie è un ostacolo alla gestione efficace di disturbi cronici come l'ipertensione. Ecco una versione riformulata in un italiano più fluido e corretto:

Avere una solida base scientifica, basata sulle linee guida, è fondamentale. Tuttavia, è altrettanto importante riconoscere che la loro applicazione richiede un giudizio clinico attento, basato sul bilanciamento tra rischi e benefici per ogni singolo paziente. Questo approccio rappresenta il fondamento di un sano confronto di idee, come avviene in questa serie di dibattiti 'pro e contro', che esplora la scienza e valorizza l'arte della medicina.

. Questa recensione ha preso in considerazione diverse questioni nelle ultime College of Cardiology/American Heart Association 2025 Hypertension Guideline.

L'articolo

Nel dibattito sulle nuove linee guida 2025 per la gestione dell'ipertensione negli adulti, si sta discutendo molto sull'opportunità di abbassare ulteriormente le soglie di BP raccomandate per iniziare o intensificare il trattamento. In teoria, puntare a valori più bassi — ad esempio sotto i 130/80 mmHg, o addirittura sotto i 120 mmHg di sistolica — potrebbe ridurre il rischio cardiovascolare in molte persone. Tuttavia, nella pratica clinica, le cose sono più complesse di quanto sembri sulla carta.

Contesto e obiettivo

- L'ipertensione è il principale fattore non trasmissibile associato a malattie cardiovascolari e a danni d'organo (cuore, cervello, reni).
- Le linee guida sono strumenti essenziali per aiutare medici e operatori sanitari a riconoscere, valutare e trattare la pressione arteriosa elevata.
- Tuttavia, non esiste un confine "netto" universalmente valido che separi una condizione di pressione "accettabile" da quella in cui è indicato intervenire: in pratica, la decisione dipende da un mix di evidenze scientifiche e giudizio clinico.

Punti chiave della critica

1. Soglie più basse: potenziali benefici vs. rischi
    - Le linee guida 2025 propongono che, nei pazienti con ipertensione confermata, l'obiettivo di pressione in studio (in ambulatorio) sia < 130/80 mmHg, con incoraggiamento a ridurre la sistolica anche sotto < 120 mmHg.
    - L'autore mette in guardia che applicare queste soglie basse universalmente può portare a rischi: eccessiva riduzione pressoria, ipotensione sintomatica, effetti collaterali dei farmaci, alterazioni di laboratorio, peggioramento del benessere del paziente.
    - Il concetto di "when treatment benefit outweighs harm" (quando i benefici del trattamento superano i rischi) è centrale, ma non c'è un singolo valore che funzioni per tutti: ci sono margini di incertezza.
2. Adesione e variabilità individuale
    - La non aderenza ai farmaci rimane uno dei principali ostacoli al controllo pressorio efficace e per raggiungere obiettivi pressori molto ambiziosi, spesso servono più farmaci o dosaggi più alti. Questo aumenta la probabilità di effetti indesiderati (alterazioni renali, squilibri elettrolitici, interazioni farmacologiche, ecc
    - I medici devono applicare giudizio individuale: le linee guida non possono essere seguite "in modo meccanico" nei pazienti con comorbidità, fragilità, età avanzata o caratteristiche particolari: alcuni pazienti riferiscono una qualità della vita peggiore quando assumono molti farmaci o quando la pressione viene abbassata troppo, anche se i valori rientrano nelle soglie "ideali
    - Il concetto di "arte" della medicina — ovvero saper modulare le indicazioni generali in base al singolo paziente — è enfatizzato.
3. Barriere pratiche all'implementazione delle nuove soglie
    - La pressione arteriosa varia naturalmente durante la giornata e può essere influenzata da molti fattori. Raggiungere obiettivi di pressione così ambiziosi può scontrarsi con limiti pratici: disponibilità di farmaci, sistemi sanitari, risorse, controllo accurato della pressione, monitoraggi frequenti.
    - Esistono problemi tecnici nella misurazione della pressione (variazioni, errori, differenze ambulatoriali vs domiciliare), che complicano la "difesa" rigorosa di soglie molto basse in contesti reali.
    - Alcune popolazioni (anziani, soggetti con malattie renali, pazienti con polifarmacoterapia) possono essere più vulnerabili agli effetti avversi di una pressione troppo bassa. (Per questo, difendere rigidamente un valore preciso (ad esempio <120) è difficile e, a volte, poco realistico

In pratica l'autore sostiene che, pur riconoscendo il razionale scientifico dietro soglie più aggressive, la realtà clinica rende difficile raggiungerle e mantenerle, senza esporre i pazienti a rischi. Afferma che il riferimento alle linee guida deve sempre essere mediato dal giudizio clinico personalizzato, e che è essenziale che i medici considerino attentamente benefici e rischi in ciascun individuo.

L'autore suggerisce un approccio più prudente e individualizzato:

- Non trattare solo i numeri, ma la persona nel suo insieme
  È fondamentale considerare il contesto clinico del paziente: età, comorbidità, fragilità, aderenza alla terapia, preferenze personali. Non tutti traggono beneficio dagli stessi obiettivi di pressione.
- Usare il giudizio clinico, non solo le linee guida. Le linee guida sono uno strumento utile, ma non devono essere applicate in modo rigido o meccanico. Il medico deve valutare, caso per caso, se i benefici superano davvero i rischi.
- Valutare la tollerabilità del trattamento. Se il paziente tollera bene la terapia e i valori pressori sono bassi senza effetti collaterali, va bene continuare. Ma se compaiono sintomi o problemi, può essere più saggio accettare una pressione "meno perfetta" ma più sostenibile.
- Curare anche l'aderenza, non solo i valori. Spesso il problema non è la soglia da raggiungere, ma il fatto che i pazienti non assumono correttamente i farmaci. Lavorare sull'aderenza è spesso più utile che abbassare ancora gli obiettivi numerici.

In sintesi

Il messaggio chiave è che la gestione dell'ipertensione non è una gara a chi ha la pressione più bassa, ma un delicato equilibrio tra riduzione del rischio cardiovascolare e mantenimento del benessere complessivo del paziente. Le nuove soglie proposte vanno interpretate con cautela e adattate al singolo paziente, evitando approcci rigidi o automatici.

Debate on the 2025 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Emphasis on Defense Against the BP Threshold and Why We May Not Get There Easily
Raymond R. Townsend
Hypertension. 2025;82:1559–1568. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25468

I DUE ARTICOLI A CONFRONTO: "PRO" VS "CON"

Caratteristica	Lauder et al. ("Lower Is Better — And Possible")	Townsend ("Emphasis on Defense Against the BP Threshold …")
Posizione generale	Sostiene che gli obiettivi pressori proposti (≤ 130/80 mmHg, con incoraggiamento verso < 120 mmHg) siano giustificati e realizzabili, se ben applicati.	Assume una posizione più cauta o "difensiva", evidenziando ostacoli pratici, rischi e limiti nella traduzione clinica delle raccomandazioni "aggressive".
Argomentazioni principali	• Evidenze da meta-analisi e studi treat-to-target che favoriscono un controllo più spinto. • Rapporto favorevole tra benefici attesi (riduzione eventi cardiovascolari, danno d'organo) e rischi potenziali. • Strategie attuative: monitoraggio affidabile, terapia combinata, personalizzazione. • Enfasi sull'importanza del contesto clinico e della "arte del trattamento" (cioè valutazioni individuali).	• Necessità di "difendere" un limite superiore (threshold) prima di spingersi verso valori troppo bassi, per evitare i rischi dell'over-treatment. • Richiama l'attenzione sugli effetti avversi possibili: ipotensione, scompensi di perfusione, effetti iatrogeni. • Ostacoli pratici: adesione, tollerabilità, monitoraggio, risorse assistenziali. • L'arte clinica come bilanciamento inevitabile tra idealismo e pragmatismo.
Visione del "target < 120 mmHg"	È vista come un valore ambizioso ma perseguibile nei pazienti che lo tollerano, non come obbligo assoluto per tutti.	È considerata una zona che può essere "pericolosa" in contesti fragili; non sempre realistico o sicuro da applicare universalmente.
Tolleranza e popolazioni fragili	Riconosce che nei soggetti anziani, con patologie multiple o con rischio di eventi avversi va valutata la tollerabilità individuale.	Formalizza esplicitamente la preoccupazione per queste categorie: può essere controproducente applicare target aggressivi in pazienti vulnerabili.
Implementazione reale / praticità	Propone che l'attuazione sia *possible*, ma richiede infrastrutture, educazione, collaborazione multidisciplinare.	Ritiene che molte raccomandazioni rischino di rimanere "sulla carta" se non si considera la realtà clinica: tempi, carichi, adesione, risorse.
Bilanciamento fra rischio e beneficio	Slight "ottimismo" che nella maggioranza dei pazienti il beneficio prevalga, se si procede con cautela.	Maggior prudenza: il confine tra beneficio e danno è stretto; serve forte giudizio clinico.

ANALISI CRITICA: PUNTI DI FORZA E LIMITI DI CIASCUNA PROSPETTIVA

FORZA E LIMITI DEL "PRO"

Punti di forza:

- Riunisce e valorizza le evidenze emergenti a supporto del controllo pressorio intensivo, offrendo una cornice razionale per aggiornare i target.
- Non si limita a sostenere i "numeri", ma delinea modalità pratiche per attuare la strategia (monitoraggio accurato, terapie in combinazione, aggiustamenti graduali).
- Apre al concetto che la "spinta" verso pressioni più basse non debba essere dogmatica, ma modulata rispetto al paziente.

Limiti o "zone grigie":

- Non esplora con la stessa profondità le controversie riguardanti evidenze negative, studi con risultati nulli, o i casi in cui il trattamento intensivo può provocare più danni che benefici.
- L'"ottimismo" sul fatto che la maggior parte dei pazienti possa tollerare target bassi rischia di sottostimare la variabilità individuale (compliance, fragilità, polifarmacologia).
- L'enfasi su risorse e strutture assistenziali adeguate lascia implicita una sfida "sistemica" – ma non approfondisce come superarla nei contesti meno attrezzati (per esempio in cure primarie con risorse limitate).

FORZA E LIMITI DEL "CONTRO "

Punti di forza:

- Riporta all'attenzione l'importanza del pragmatismo: non basta una "linea guida perfetta" se non applicabile.
- Fa emergere con forza il rischio di "over-treatment", specialmente nei pazienti più fragili, che è spesso sottovalutato nei toni più entusiasti.
- Mettere in guardia contro una visione "tutto o nulla" è utile: spinge il lettore a non adottare target in modo indiscriminato ma a valutare il singolo caso.

Limiti o critiche:

- Potrebbe risultare eccessivamente cautelativo: rischia di frenare l'adozione di miglioramenti clinici se prevale la paura del danno.

- Non sempre offre alternative concrete su *come* "difendere" valori soglia ma allo stesso tempo evolvere verso migliori controlli.
- Se enfatizza troppo i limiti pratici, può rischiare di dare un messaggio "paralizzante" più che stimolante.

CONVERGENZE E DIVERGENZE: UN TERRENO COMUNE POSSIBILE

Non tutto in questi due articoli è irrimediabilmente opposto. Vi sono punti di contatto:

- Entrambi riconoscono che le linee guida, da sole, non risolvono il problema: serve un'attuazione attenta, personalizzata e contestualizzata.
- Entrambi valorizzano il ruolo del giudizio clinico: "l'arte" della medicina emerge come complemento inevitabile alla scienza.
- Nessuno dei due sostiene che il target <120 mmHg sia un obbligo rigido universale senza eccezioni: è sempre declinato in funzione della tollerabilità e del contesto.

La divergenza principale è nel grado di "spinta": quanto aggressivamente (o con quanta prudenza) applicare i nuovi target, e quali compromessi accettare nei casi difficili.

QUALE APPROCCIO È PIÙ CONVINCENTE, NELLA PRATICA?

Un approccio ibrido può essere il più utile: non un integralismo del "più basso sempre" né una ritirata preventiva per paura dell'effetto avverso, ma:

1. **Stratificazione dei pazienti**: in pazienti giovani, con basso rischio di eventi avversi e buona tollerabilità, puntare a target più stretti può essere ragionevole. In pazienti fragili, anziani, con comorbilità multiple, adottare un approccio graduale e meno ambizioso.
2. **Flessibilità dinamica**: monitoraggio ravvicinato con aggiustamenti tempestivi (sia verso l'alto che verso il basso). Se il paziente mostra segni di intolleranza, intervenire prontamente.
3. **Supporto strutturale**: per trasformare le raccomandazioni in pratica, servono investimenti (formazione, tempo medico, strumenti di monitoraggio, sistemi di supporto). Altrimenti rischiamo che i target rimangano "ideali" ma non reali.
4. **Condivisione con il paziente**: spiegare rischi/benefici e "coinvolgere" il paziente in decisioni di target, specialmente quando la convenienza assoluta non è netta.
5. **Ricerca continua**: riservare zone grigie per studi ulteriori, specialmente nelle popolazioni comunemente escluse dai trial (molti anziani, persone con fragilità).

TABELLA COMPARATIVA

Due Visioni a Confronto sulle Linee Guida 2025 per l'Ipertensione

Aspetto	Lauder et al. (2025) *"Lower Is Better — And Possible"*	Townsend (2025) *"Defense Against the BP Threshold"*
Posizione generale	Pro-attiva: spingere verso target < 130/80 mmHg, idealmente < 120 mmHg nei pazienti che lo tollerano.	Cauta: attenzione a non oltrepassare soglie che possono causare danni, specialmente nei pazienti vulnerabili.
Filosofia clinica	"Più basso è meglio" se sostenuto da evidenze e applicato con criterio.	"Non sempre più basso è meglio": ogni paziente ha un limite fisiologico da rispettare.
Obiettivo pressorio ottimale	<130/80 mmHg per tutti; <120 mmHg nei pazienti selezionati e tolleranti.	<140/90 mmHg resta ragionevole per molti; i target più bassi vanno perseguiti con cautela.
Rischi evidenziati	Minimi, se il trattamento è graduale e personalizzato.	Rischi di over-treatment: ipotensione, cadute, ischemia d'organo, scarsa aderenza.
Benefici attesi	Riduzione netta di eventi cardiovascolari, renali e cerebrovascolari.	I benefici esistono ma vanno bilanciati attentamente con il profilo clinico del paziente.
Strategie consigliate	• Terapie combinate a basse dosi • Misurazioni domiciliari accurate • Monitoraggio regolare • Coinvolgimento attivo del paziente	• Valutazione individuale caso per caso • Evitare automatismi • Prudenza nelle terapie aggressive nei fragili
Implementazione	Possibile con: team multidisciplinare, educazione, supporti digitali e accesso ai farmaci.	Difficile da attuare ovunque: ostacoli legati a tempo, risorse, aderenza e organizzazione sanitaria.
Popolazioni a rischio	Fragili esclusi dagli obiettivi più bassi solo in caso di intolleranza clinica.	Popolazioni fragili da escludere *a priori* dagli obiettivi più aggressivi.
Giudizio clinico	Centrale, ma incardinato su target più stretti.	Fondamentale: senza di esso, il rischio è fare danni.
Tono generale	Ottimista e propositivo: le nuove linee guida sono realizzabili.	Realista e critico: le nuove linee guida sono teoricamente valide, ma difficili da applicare universalmente.

CONCLUSIONE PRATICA

Situazione	Approccio consigliato secondo i due autori
Paziente giovane e sano	Entrambi concordano sul target < 130/80 mmHg; Lauder spinge anche per < 120 mmHg.
Paziente anziano con comorbilità	Lauder: solo se tollerato, altrimenti moderare. Townsend: evitare target aggressivi, mantenere margine di sicurezza.
Contesto con risorse limitate (es. cure primarie)	Lauder: possibile con supporti strutturati. Townsend: realistico mantenere target classici e puntare su aderenza e semplicità.
Obiettivo di salute pubblica	Spingere verso target più bassi per ridurre il carico cardiovascolare complessivo.

5. Implementazione dell'equazione del rischio PREVENT nelle linee guida 2025 per la prevenzione, l'individuazione, la valutazione e la gestione dell'ipertensione arteriosa negli adulti"

- Le nuove linee guida del 2025 AHA/ACC integrano il modello di rischio **PREVENT** per stimare il rischio cardiovascolare su 10 anni, sostituendo il precedente modello "Pooled Cohort Equations" (PCE). Il "commentary" discute come implementare concretamente questo cambiamento, quali benefici e quali sfide comporta.

Caratteristiche del modello PREVENT

- PREVENT ("Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTs") è stato sviluppato su grandi coorti contemporanee e include non solo fattori cardiovascolari tradizionali, ma anche indicatori di funzione renale, uso di statine e variabili metaboliche.
- Rispetto al PCE, PREVENT rimuove la variabile "razza" e include fattori come il social deprivation index per una maggior equità nelle stime.
- PREVENT è calibrato per stimare il rischio totale di malattie cardiovascolari (CVD), non solo eventi aterosclerotici (ASCVD).

Implicazioni nella nuova guida 2025

- Nella gestione dell'ipertensione di "stadio 1" (pressione 130–139 / 80–89 mmHg), le nuove linee guida raccomandano di iniziare la terapia farmacologica se il rischio PREVENT a 10 anni è ≥ 7,5 %.
- Per soggetti con rischio PREVENT < 7,5 %, si consiglia inizialmente una strategia basata su modifiche dello stile di vita per 3–6 mesi; se la pressione non scende sotto 130/80 mmHg, allora può essere indicata la terapia farmacologica.
- Per chi ha pressione ≥ 140/90 mmHg, resta obbligatorio l'intervento farmacologico, come nelle versioni precedenti delle linee guida.
- Le linee guida 2025 mantengono come obiettivo generale una pressione < 130/80 mmHg e promuovono un controllo ancora più intensivo, con un incoraggiamento verso valori < 120 mmHg nei soggetti ad alto rischio.

Benefici attesi e criticità

Benefici:

- Migliore accuratezza nella stima del rischio: PREVENT è più calibrato e offre stime più vicine ai rischi osservati rispetto al PCE, che tendeva a sovrastimare in alcuni contesti.
- Personalizzazione delle decisioni: identificare meglio chi può trarre beneficio dalla terapia antipertensiva, evitando trattamenti eccessivi in soggetti a basso rischio.

- Maggiore equità: la rimozione della variabile “razza” e l’inclusione di determinanti sociali aiutano a ridurre potenziali bias nelle stime del rischio.

Criticità e sfide:

- Applicabilità al di fuori degli Stati Uniti: PREVENT è stato sviluppato con dati statunitensi; serviranno verifiche di validità in altre popolazioni (es. Europa, Asia) con caratteristiche diverse.
- Integrazione nei sistemi clinici: l’adozione del modello richiede che gli strumenti di calcolo del rischio siano incorporati nei sistemi sanitari (cartelle elettroniche, software clinici) e supporti decisionali.
- Accettazione da parte dei clinici e dei pazienti: la raccomandazione di iniziare un trattamento farmacologico anche in soggetti con rischio moderato può risultare controversa, rendendo fondamentale il processo di “decision shared” (decisione condivisa).
- Possibili cambiamenti nelle stime di eleggibilità per altre terapie preventive (statine, ecc.): l’uso di PREVENT potrebbe portare a rivedere chi viene considerato eleggibile per altre misure preventive.

Implementing the PREVENT Risk Equation in the 2025 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults
Aletta E. Schutte , Louise Pilote
Hypertension. 2025;82:1541–1544. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25465

NOTE PERSONALI

Parametri usati da PREVENT

PREVENT utilizza diversi fattori di rischio, divisi tra variabili cliniche e socio-demografiche. Ecco i principali:

Fattori clinici

1. **Età**
2. **Sesso**
3. **Sistolica** (pressione arteriosa sistolica)
4. **Colesterolo HDL** (colesterolo "buono")
5. **Diabete mellito**
6. **Fumo**
7. **Malattia renale cronica** (funzione renale, filtrato glomerulare)
8. **Indice di massa corporea (BMI)**
9. **Uso di statine**
10. **Uso di antipertensivi**

Fattori socio-economici

11. **Indice di deprivazione sociale (Social Deprivation Index)** – rappresenta lo stato socioeconomico, un predittore indipendente di rischio cardiovascolare.

DIFFERENZE CHIAVE RISPETTO AL VECCHIO MODELLO PCE

Caratteristica	PCE	PREVENT
Popolazione base	Dati degli anni '90–2000	Dati moderni (2011–2020)
Eventi considerati	Solo eventi aterosclerotici (ASCVD)	Tutti i principali eventi cardiovascolari
Razza inclusa?	Sì (bianco / nero)	✗No (più equo)
Include trattamento?	No	✓Sì (statine, antipertensivi)
Fattori sociali	No	✓Sì (es. deprivazione sociale)

Esempio di uso

Un medico può usare PREVENT per stimare il rischio cardiovascolare a 10 anni di un paziente. Se il rischio è:

- ≥ 7,5%: si può iniziare la **terapia antipertensiva** anche se la pressione è solo "lievemente" elevata (es. 135/85 mmHg).
- < 7,5%: si prova prima con **modifiche dello stile di vita**, e si rivaluta dopo 3–6 mesi.

Come si misura il rischio con il modello PREVENT

Il **PREVENT** è un modello statistico che usa variabili cliniche e sociodemografiche del paziente per calcolare la probabilità (in percentuale) che avvenga un evento cardiovascolare maggiore nei prossimi 10 anni.

Questa probabilità si ottiene inserendo i dati del paziente in un algoritmo matematico (che può essere implementato in:

- calcolatori online,
- software medici,
- strumenti integrati nei sistemi sanitari elettronici.

Come ottenere il valore (%)

Attualmente non c'è ancora un sito ufficiale **PREVENT Risk Calculator** pubblico come esiste per il PCE, ma alcuni strumenti sono in fase di sviluppo o già disponibili in ambito clinico. Tuttavia, il modello è stato **pubblicato** e **riproducibile**.

Ecco cosa puoi fare:

1. Usa un calcolatore (se disponibile)

Alcuni centri clinici o sistemi EMR (cartelle cliniche elettroniche) lo stanno già integrando.

Appena saranno disponibili versioni pubbliche, potranno funzionare così:

 Inserisci i dati → Ottieni una **stima numerica del rischio a 10 anni**, es:

"Rischio di evento cardiovascolare maggiore a 10 anni: 9,3%"

Se >7,5%: secondo le linee guida 2025, il paziente potrebbe iniziare terapia antipertensiva (se la pressione è ≥130/80).

2. Usa il modello matematico (per specialisti)

Se sei un medico, ricercatore o data scientist, puoi accedere alla **formula del modello PREVENT** pubblicata nell'articolo originale:

- L'algoritmo è un **modello di regressione di Cox** con i coefficienti già noti.
- È riproducibile in software come **R**, **Python**, **Stata** o **Excel**.

Da

Khera et al., "PREVENT Equations for Risk Prediction in Cardiovascular Prevention", JAMA Cardiology, 2024

Esempio pratico (fittizio)

Paziente:

- 55 anni, maschio
- Pressione: 138 mmHg
- HDL: 45 mg/dL
- Fumatore: sì
- Diabete: no
- BMI: 29
- CKD: no
- Statine: sì
- Antipertensivi: no
- Indice sociale: medio

Inserendo questi dati nel modello PREVENT, il calcolatore restituisce:
Rischio a 10 anni: 8,1%
Quindi, secondo le linee guida 2025, può essere raccomandata una terapia antipertensiva, anche se la pressione non è altissima.

6. Obiettivi precoci della pressione arteriosa nella lesione acuta del midollo spinale

Uno studio clinico randomizzato

Giuliano Pinna

Risultati deludenti

IL MESSAGGIO

La gestione precoce della pressione arteriosa è fondamentale per la rianimazione neurologica delle lesioni del midollo spinale; tuttavia, il ruolo dell'aumento della pressione non è chiaro. Questo studio clinico multicentrico randomizzato su 92 pazienti con lesione del midollo spinale non ha riscontrato differenze nei punteggi motori o sensoriali a 6 mesi tra un gruppo sottoposto ad un aumento della pressione arteriosa e un gruppo sottoposto a terapia convenzionale. Inoltre il gruppo sottoposto a pressione arteriosa aumentata ha presentato maggiori complicanze respiratorie, un supporto ventilatorio meccanico più prolungato e una disfunzione d'organo più grave. Questi risultati mettono in discussione l'efficacia e la sicurezza dell'aumento della pressione arteriosa nelle lesioni acute del midollo spinale a causa di maggiori complicazioni senza differenze apprezzabili nella funzione neurologica.

Premessa

La lesione del midollo spinale (SCI) è una delle principali cause di disabilità a lungo termine nel mondo. Anche se inizialmente può causare danni irreversibili, il rispetto dei protocolli terapeutici, soprattutto nella fase precoce, può migliorare i risultati neurologici e funzionali. In particolare, la prevenzione dell'ipotensione è ritenuta fondamentale. Le linee guida del 2013 raccomandavano di mantenere una pressione arteriosa media (MAP) tra 85 e 90 mm Hg per 7 giorni, sebbene tale indicazione fosse basata su prove di bassa qualità. Linee guida più recenti propongono un intervallo leggermente inferiore (75-80 mm Hg per 3-7 giorni), ma anch'esse si basano su evidenze molto deboli. La realtà è che non è stato ancora studiato in modo sistematico se una gestione emodinamica mirata nella fase iniziale possa davvero influire positivamente sul recupero neurologico. Si presume che mantenere un'adeguata pressione di perfusione possa apportare benefici, ma l'effettivo grado di compromissione dell'autoregolazione del midollo spinale è incerto. Inoltre, l'uso di forti vasocostrittori potrebbe addirittura ostacolare il flusso sanguigno midollare, e ci sono preoccupazioni legate all'uso prolungato di vasopressori, a procedure invasive e a un soggiorno più lungo in terapia intensiva.

La prevenzione dell'ipotensione è ritenuta fondamentale, ma l'uso di forti vasocostrittori potrebbe addirittura ostacolare il flusso sanguigno midollare, e ci sono dubbi legate all'uso prolungato di vasopressori.

Per chiarire questi aspetti, è stato condotto uno studio su pazienti con lesione acuta del midollo spinale, randomizzati in due gruppi: uno trattato con pressione arteriosa aumentata (PAA, MAP > 85-90 mm Hg) e uno con pressione arteriosa

convenzionale (PAC, MAP > 65-70 mm Hg), mantenute fino a 7 giorni dopo la lesione. L'ipotesi era che il trattamento con PAA potesse migliorare i punteggi motori e sensoriali secondo la scala ASIA a 6 mesi, senza aumentare il rischio di eventi avversi.

Per approfondire

Questo studio clinico multicentrico randomizzato si è svolto dal 3 ottobre 2017 al 26 luglio 2023 e ha valutato pazienti di età pari o superiore a 18 anni con lesioni del midollo spinale, seguiti per 6 mesi presso 13 grandi centri traumatologici statunitensi.

I pazienti sono stati randomizzati in modo equo a una pressione arteriosa media aumentata (>85-90 mm Hg) o convenzionale (>65-70 mm Hg) per 7 giorni o fino alla dimissione dall'unità di terapia intensiva.

Gli endpoint primari erano la variazione dei punteggi motori e sensoriali dell'American Spinal Injury Association Impairment Scale dal basale a 6 mesi. Gli endpoint di sicurezza includevano disfunzione d'organo e complicanze.

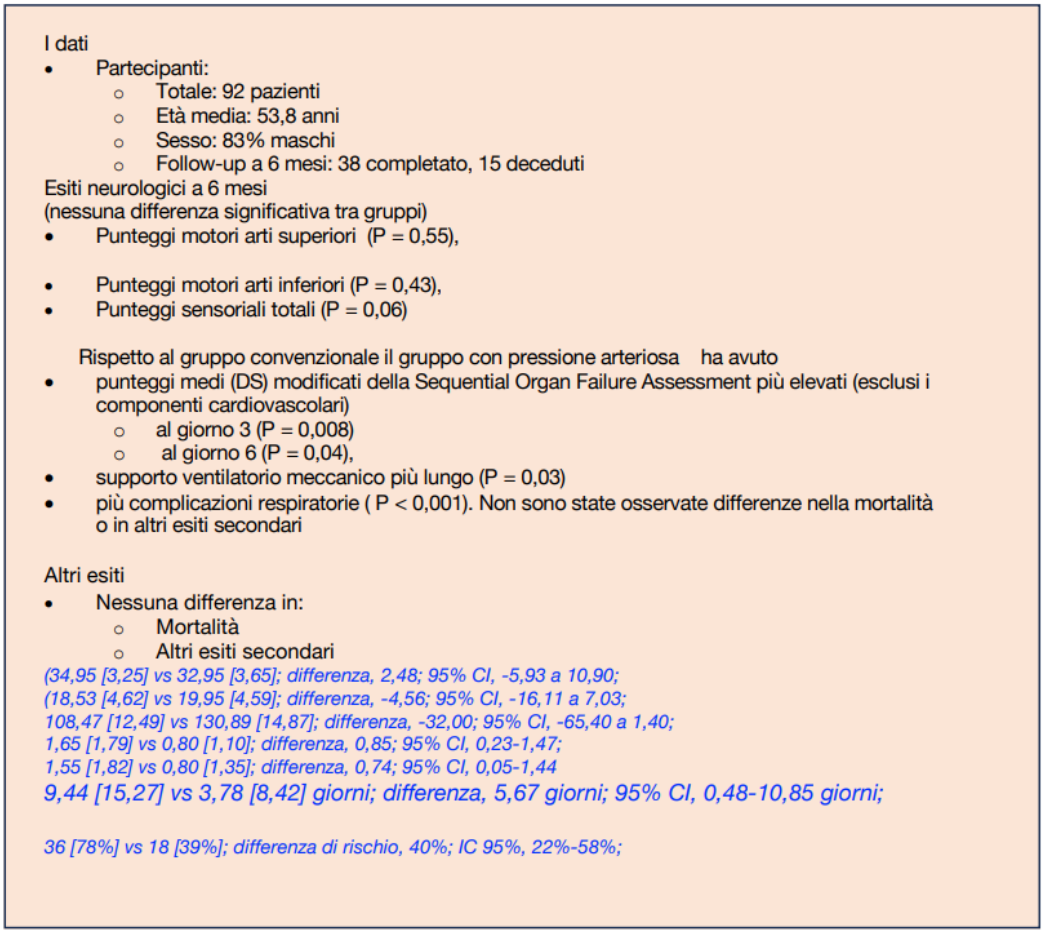
Risultati

Lo studio ha coinvolto 92 pazienti con lesione acuta del midollo spinale, con un'età media di circa 54 anni, per la maggior parte uomini (83%). A sei mesi dal trattamento, solo 38 pazienti avevano completato il follow-up, mentre 15 erano deceduti.

Tra i sopravvissuti, non sono emerse differenze significative tra il gruppo trattato con pressione arteriosa aumentata e quello con pressione convenzionale nei punteggi neurologici, sia motori che sensoriali. In particolare, i cambiamenti nei punteggi motori degli arti superiori e inferiori, così come nei punteggi sensoriali totali, non hanno mostrato vantaggi clinicamente rilevanti per nessuno dei due gruppi.

Al contrario, i pazienti del gruppo con pressione aumentata hanno mostrato maggiori complicazioni cliniche. In particolare, hanno presentato punteggi più alti nella scala di disfunzione d'organo (SOFA, esclusa la componente cardiovascolare) già al terzo e al sesto giorno, una durata più lunga della ventilazione meccanica e un'incidenza significativamente più alta di complicanze respiratorie rispetto al gruppo a pressione convenzionale.

Infine, non sono state rilevate differenze nella mortalità né in altri esiti secondari tra i due gruppi, suggerendo che l'aumento della pressione arteriosa non porta benefici neurologici, ma può comportare un maggior rischio di complicazioni.



Dalla discussione

In questo studio clinico multicentrico randomizzato, che ha confrontato due livelli di pressione arteriosa media (MAP) in pazienti con lesione acuta del midollo spinale — uno più elevato (85-90 mm Hg) e uno più convenzionale (65-70 mm Hg) — non sono emerse differenze significative nei punteggi neurologici (motori e sensoriali) a sei mesi. Non si sono riscontrate nemmeno differenze nei livelli di dolore, mobilità, qualità della vita, funzionalità cardiovascolare, mortalità o eventi avversi gravi.

Tuttavia, il gruppo con MAP più elevata ha mostrato più complicanze in terapia intensiva**,** tra cui problemi respiratori, maggiore durata della ventilazione meccanica e un peggioramento della funzionalità degli organi.

Sebbene studi osservazionali precedenti abbiano suggerito un possibile beneficio neurologico nell'adottare MAP superiori a 85 mm Hg, tali miglioramenti potrebbero riflettere più che altro una buona autoregolazione del flusso sanguigno midollare, piuttosto che l'effetto diretto dell'aumento della pressione.

In effetti, i risultati dello studio suggeriscono che il vero beneficio della gestione della pressione arteriosa nella SCI acuta potrebbe derivare semplicemente dall'evitare episodi di ipotensione**,** piuttosto che dall'imposizione di livelli pressori elevati. Questo punto resta comunque da approfondire.

I dati emersi sono coerenti con altri studi recenti che non hanno evidenziato vantaggi nel puntare a target di MAP molto elevati**,** e supportano linee guida più moderne che raccomandano valori più moderati (75-80 mm Hg). Inoltre, un approccio meno aggressivo può ridurre complicanze, semplificare la gestione clinica e alleggerire il carico sulle risorse sanitarie, evitando effetti collaterali legati all'ipertensione indotta, come l'edema polmonare e le infezioni.

Limiti principali dello studio

1. Campione ridotto
    - Mancato arruolamento (COVID-19)
    - Rischio di sottodimensionamento
2. Perdite al follow-up (˜33%)
    - Difficoltà logistiche e restrizioni pandemiche
3. Dati mancanti al basale
    - Impossibilità valutazione ASIA (es. pazienti intubati)
4. MAP elevata nel gruppo CBP
    - Valori >80 mm Hg → ridotta differenza tra i gruppi
5. Variabilità tra centri
    - Differenze in:
        - Fluidi
        - Vasopressori
        - Tecniche chirurgiche
6. Scarsa generalizzabilità
    - Non applicabile a:
        - Lesioni penetranti
        - Trauma cranico associato
        - Bambini
7. Gestione post-acuta non analizzata
    - Riabilitazione, trattamenti successivi, farmaci non considerati

Conclusioni

Questo studio clinico randomizzato ha confrontato due strategie di gestione della pressione arteriosa media (MAP) nei pazienti con lesione acuta del midollo spinale: una con valori più elevati (>85–90 mm Hg) e una con valori convenzionali (>65–70 mm Hg). A sei mesi di distanza, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di funzione neurologica sensitiva o motoria. Anche gli esiti legati al dolore, alle

attività quotidiane, alla mobilità, alla qualità della vita, alla funzione cardiovascolare e agli eventi avversi gravi si sono dimostrati sovrapponibili.

Tuttavia, i pazienti trattati con una MAP più alta hanno mostrato un profilo di sicurezza meno favorevole in terapia intensiva, con una maggiore incidenza di complicanze respiratorie, un uso più prolungato della ventilazione meccanica e una disfunzione d'organo più marcata.

Nel complesso, l'assenza di benefici clinici evidenti, unita a segnali di maggiore rischio, solleva dubbi sull'efficacia e la sicurezza dell'approccio che prevede l'aumento precoce della MAP in questi pazienti. Pur considerando che lo studio potrebbe essere stato sottodimensionato per rilevare differenze significative, i risultati offrono spunti importanti per la definizione di strategie ottimali di gestione emodinamica.

Sono necessari ulteriori studi, più ampi e ben progettati, per confermare questi dati, identificare eventuali sottogruppi di pazienti che potrebbero trarre beneficio da una MAP più alta (ad esempio quelli sottoposti a decompressione), chiarire i meccanismi di potenziale danno e orientare la medicina verso approcci più personalizzati e basati su evidenze aggiornate e sostenibili nella pratica clinica.

Early Blood Pressure Targets in Acute Spinal Cord Injury
A Randomized Clinical Trial
Sajdeya, e coll.
JAMA Network Open. 2025;8(9):e2525364. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.25364
September 18, 2025 1/13

7. La risposta ipertensiva all'esercizio come campanello d'allarme

Contesto e motivo dello studio

- L'ipertensione arteriosa è oggi uno dei principali fattori di rischio per mortalità e disabilità a livello globale: il numero di persone affette è aumentato da circa 650 milioni nel 1990 a 1,3 miliardi nel 2019.
- Poiché l'ipertensione è associata a danni d'organo (cuore, vasi, rene, cervello) e a malattie cardiovascolari conclamate, è importante identificare *precocemente* soggetti a rischio, anche prima che siano evidenti i valori di pressione a riposo.
- A questo scopo gli autori focalizzano l'attenzione sul fenomeno della **risposta ipertensiva all'esercizio** (HRE, "hypertensive response to exercise"), ovvero l'aumento eccessivo della pressione arteriosa (soprattutto sistolica) durante sforzo fisico, anche in individui che a riposo hanno pressione nella norma.

Definizione, prevalenza e rilevanza

- La HRE è definita come un aumento patologico della pressione arteriosa (in particolare della sistolica) durante esercizio fisico.
- Non esiste un consenso univoco su quale valore debba essere considerato "eccessivo". Le soglie più utilizzate sono: sistolica $\geq$ 210 mmHg negli uomini e $\geq$ 190 mmHg nelle donne al picco dell'esercizio. In alcuni studi si considerano anche valori diastolici $\geq$ 110 mmHg o incrementi rispetto al basale.
- La prevalenza varia notevolmente in letteratura (5%–40% della popolazione studiata) e può essere ancora più elevata (oltre il 50%) in soggetti con diabete tipo 2 o con pressione a riposo ai limiti.
- L'importanza clinica della HRE risiede nel fatto che tale risposta è risultata associata a:
    - sviluppo futuro di ipertensione vera e propria;
    - danno d'organo precoce (es. aumento della massa ventricolare sinistra, alterazioni della funzione ventricolare) anche in soggetti "normali" a riposo;
    - aumento del rischio cardiovascolare complessivo.

Meccanismi proposti

- Gli autori discutono vari meccanismi potenziali che possono spiegare perché durante lo sforzo fisico si manifesti una risposta ipertensiva:
    - Disfunzione endoteliale: in condizioni normali l'aumento del flusso e dello "shear stress" nelle arterie induce vasodilatazione mediata dall'endotelio; se questa è compromessa, la resistenza periferica rimane elevata e ciò può favorire una pressione più alta durante l'esercizio.
    - Aumento della rigidità arteriosa, che rende il sistema vascolare meno adattabile al carico aumentato.
    - Attivazione eccessiva del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone in risposta allo sforzo.

    - Possibile ruolo dell'infiammazione sistemica e di alterazioni metaboliche (es. insulino-resistenza) che riducono la capacità di vasodilatazione e favoriscono l'aumento della pressione.
- In sintesi: la HRE può essere vista come un segnale precoce di "disfunzione del controllo cardiovascolare" — ovvero quando i meccanismi che normalmente modulano pressione, resistenza, flusso sanguigno e risposta vascolare non funzionano più in modo ottimale.

Implicazioni cliniche

- Il fatto che la HRE si manifesti **prima** dell'ipertensione clinicamente diagnosticata la rende un potenziale *marcatore precoce* di rischio cardiovascolare: chi presenta HRE andrebbe considerato come soggetto a rischio aumentato, anche se la pressione a riposo è "normale".
- Gli autori suggeriscono che durante i test da sforzo (esercizio fisico controllato) si dovrebbe prestare attenzione alla pressione arteriosa misurata e considerare la risposta eccessiva come un campanello d'allarme.
- Tuttavia, vi sono ancora alcune questioni aperte:
    - Qual è la soglia precisa che definisce utilmente la HRE? (dato che le definizioni variano).
    - Quale deve essere l'iter clinico dopo che la HRE è identificata? Per esempio: monitoraggio più intensivo, misurazioni ambulatoriali della pressione, modifiche dello stile di vita, eventuale terapia preventiva. Gli autori sottolineano che non ci sono ancora linee guida consolidate.
- In definitiva, la HRE può permettere **prima dell'insorgenza clinica dell'ipertensione** di individuare soggetti "a rischio" su cui intervenire precocemente e potenzialmente prevenire danni d'organo o eventi cardiovascolari.

Conclusioni

- La risposta ipertensiva all'esercizio è un fenomeno relativamente frequente, spesso sottovalutato, che va oltre la semplice misurazione della pressione a riposo.
- Essa sembra indicare una compromissione precoce dei meccanismi regolatori cardiovascolari ed è associata a esiti avversi cardiovascolari futuri.
- Gli autori raccomandano di considerare la HRE come un "campanello d'allarme" e di valutare come integrarla nella pratica clinica, anche se richiedono ulteriori studi per definire protocolli standardizzati e intervenire in modo tempestivo.

Hypertensive Response to Exercise as an Early Marker of Disease Development
Wojciech Kosowski e Krzysztof Aleksandrowicz
Biomedicines 2025, 13, 30 https://doi

8 Risposta pressoria all'esercizio: cosa cercare?

IL MESSAGGIO

Spesso l'analisi della BP durante lo sforzo viene ridotta alla sola misurazione del picco sistolico, ma basarsi unicamente su questa soglia potrebbe far trascurare altre traiettorie significative della pressione durante l'esercizio, perdendo così l'occasione di individuare pazienti a rischio. Infatti la risposta pressoria all'esercizio varia significativamente tra uomini e donne e analizzare l'intera traiettoria della pressione, e non solo il valore massimo, può essere più efficace per individuare le persone a rischio cardiovascolare e migliorare la prevenzione

Premessa

L'ipertensione è un importante fattore di rischio cardiovascolare. Sebbene la pressione arteriosa (BP) venga solitamente misurata a riposo, quella rilevata durante l'esercizio fisico può fornire informazioni aggiuntive di rilievo. In particolare, una risposta ipertensiva all'esercizio (HRE) può rivelare casi di ipertensione mascherata e indicare un aumentato rischio di eventi cardiovascolari futuri.

L'HRE è stata associata a modificazioni cardiache, come l'ipertrofia ventricolare e anomalie miocardiche, anche in assenza di coronaropatia. Le persone che mostrano questa risposta hanno un rischio di mortalità cardiovascolare superiore del 36% rispetto a chi ha una risposta normale. Inoltre, l'HRE può anticipare lo sviluppo di ipertensione clinica, con un rischio aumentato da 2 a 3,4 volte.

Nonostante questi dati siano facilmente ottenibili durante un test da sforzo, spesso l'analisi della BP viene ridotta alla sola misurazione del picco sistolico, definito come HRE quando supera i 210 mmHg negli uomini o i 190 mmHg nelle donne. Tuttavia, basarsi unicamente su questa soglia potrebbe far trascurare altre traiettorie significative della pressione durante l'esercizio, perdendo così l'occasione di individuare pazienti a rischio.

età, genere e capacità fisica

Una valutazione più dettagliata della variazione della BP durante l'esercizio — tenendo conto di età, sesso e capacità fisica — può aiutare a comprendere meglio i sintomi riportati dai pazienti e a identificare soggetti che potrebbero trarre beneficio da un controllo più rigoroso della pressione.

Le differenze di risposta tra uomini e donne sembrano legate a fattori ormonali, morfologici e fisiologici. Dopo la menopausa, per esempio, la pressione nelle donne tende a raggiungere valori simili a quelli degli uomini, a causa del calo degli estrogeni e dei suoi effetti sul sistema cardiovascolare. Anche l'età, indipendentemente dal sesso, influisce sulla pressione a causa di un progressivo irrigidimento arterioso e di alterazioni nei meccanismi di regolazione.

Alla luce di queste considerazioni, lo studio si è proposto di analizzare le variazioni della BP durante l'esercizio in un'ampia popolazione di pazienti sottoposti a test da sforzo. Gli obiettivi principali erano: individuare i diversi modelli di risposta pressoria, valutarne le differenze in base a età, sesso e capacità fisica, identificare fenotipi di risposta sistolica e diastolica, e infine correlare questi fenotipi con gli esiti cardiovascolari osservati nei cinque anni successivi. I risultati di questa analisi potrebbero migliorare la comprensione del rischio cardiovascolare e orientare meglio l'interpretazione dei test da sforzo e delle strategie terapeutiche.

Lo studio

I ricercatori hanno analizzato i dati di quasi 14.000 pazienti sottoposti a test da sforzo secondo il protocollo di Bruce, tra il 2016 e il 2020. Hanno studiato come la pressione arteriosa cambiava durante le varie fasi del test e identificato diversi profili di risposta attraverso un'analisi statistica avanzata (analisi della classe latente). Hanno poi messo in relazione questi profili con eventi cardiovascolari come infarto, ictus, scompenso cardiaco, rivascolarizzazione e morte.

- Le donne avevano, in media, valori di pressione arteriosa più bassi rispetto agli uomini, sia a riposo che durante le fasi del test. Inoltre,
- la pressione sistolica nelle donne aumentava più lentamente durante l'esercizio.

Tramite un'analisi statistica (Latent Class Analysis), sono state identificate tre traiettorie di SBP:

- Classe I: pressione normale a riposo e lieve aumento durante l'esercizio
- Classe II: SBP basale elevata con incremento graduale
- Classe III: SBP molto alta a riposo con un aumento marcato all'esercizio

Le classi II e III sono risultate associate a un maggior rischio di eventi cardiovascolari (infarto, ictus, scompenso, rivascolarizzazione o morte), ma solo una piccola parte di questi pazienti soddisfaceva i criteri tradizionali di HRE (1,2% nella classe II e 34% nella classe III), evidenziando che l'approccio classico rischia di sottovalutare soggetti a rischio

Le traiettorie più ripide (cioè con un aumento più marcato) erano più comuni negli uomini e nelle persone più anziane. Due di questi profili, caratterizzati da valori iniziali elevati o da un rapido aumento con lo sforzo, sono stati associati a un maggior rischio di eventi cardiovascolari. Tuttavia, la maggior parte di questi soggetti non soddisfaceva i criteri classici per definire una risposta ipertensiva all'esercizio, il che indica che molti pazienti a rischio potrebbero non essere identificati con gli attuali standard diagnostici. In pratica la risposta pressoria all'esercizio varia significativamente tra uomini e donne. Analizzare l'intera traiettoria della pressione, e non solo il valore massimo, può essere più efficace per individuare le persone a rischio cardiovascolare e migliorare la prevenzione.

I dati

- Campione: 13.945 pazienti
- Periodo: 2016–2020
- Test: Prova da sforzo con protocollo di Bruce
- Analisi:
  - Variazioni di pressione tra le fasi del test
  - Latent Class Analysis (LCA) per identificare traiettorie pressorie
  - Valutazione degli esiti cardiovascolari:
    - Infarto miocardico
    - Ictus
    - Scompenso cardiaco
    - Rivascolarizzazione
    - Morte

Risultati principali

- Pressione arteriosa media (mmHg)

	Donne	Uomini
A riposo	128/78	132/80
Fase 1 (esercizio)	140/78	144/80
Fase 2	153/79	157/81
Fase 3	159/80	167/82

- L'incremento di SBP durante l'esercizio è più lento nelle donne
- 3 **Traiettorie pressorie sistoliche (SBP) identificate:**

Classe	Caratteristiche	Rischio Cardiovascolare	% che soddisfa criteri HRE
I	Traiettoria normale	Basso	—
II	SBP basale elevata + incremento graduale	Alto	Solo 1,4%
III	Aumento ripido della SBP	Alto	Solo 34%

Conclusioni

- Le risposte pressorie variano per sesso ed età
- I modelli dinamici (traiettorie) sono più sensibili nel rilevare il rischio rispetto ai soli valori di picco
- Gli attuali criteri HRE sottostimano il rischio in molti soggetti
- Serve un approccio più personalizzato alla valutazione della risposta pressoria durante l'esercizio

Dalla discussione

Lo studio ha analizzato in modo approfondito l'andamento della pressione arteriosa durante l'esercizio fisico in un'ampia popolazione di pazienti sottoposti a test da sforzo nel contesto clinico reale. È emersa una chiara differenza tra uomini e donne nella risposta pressoria: gli uomini presentavano valori medi più alti di pressione sistolica (SBP), diastolica (DBP) e incremento pressorio (ΔBP) in tutte le fasi del test. Inoltre, è stata riscontrata una relazione significativa tra il sesso e la velocità con cui la SBP aumenta durante l'esercizio.

Con l'aumentare dell'età, si è osservato un aumento della SBP e una riduzione della DBP in risposta all'esercizio, verosimilmente legati alla maggiore rigidità arteriosa, che riduce il ritorno elastico e quindi la pressione diastolica.

Un'interpretazione più articolata della risposta pressoria, che tenga conto di età, sesso e traiettoria della SBP, può offrire informazioni utili per la gestione clinica e la prognosi dei pazienti.

Lo studio mette inoltre in luce i limiti degli attuali criteri diagnostici di HRE, che si basano su soglie assolute della pressione (es. SBP ≥210 mmHg negli uomini o ≥190 mmHg nelle donne). Tali soglie, spesso derivate da studi storici condotti su popolazioni giovani, bianche e maschili, non riflettono la diversità della popolazione attuale e non

considerano variabili importanti come il valore pressorio di partenza o la dinamica dell'incremento.

Anche per la DBP sono emerse tre classi distinte. Alcuni individui hanno mostrato una riduzione della DBP durante l'esercizio, dato che può riflettere una rigidità arteriosa preesistente o una malattia aterosclerotica, anche in assenza di diagnosi formale.

Le classi II e III di SBP mostravano un rischio di eventi cardiovascolari maggiore di 1,5 volte rispetto alla classe I. Sebbene l'analisi delle classi latenti (LCA) non possa essere direttamente utilizzata per fare diagnosi individuali, può essere un utile strumento per sviluppare modelli di rischio più sofisticati, capaci di identificare pazienti che, pur non raggiungendo le soglie classiche di HRE, presentano comunque una risposta pressoria anomala e potenzialmente pericolosa.

Limiti dello studio

- Studio retrospettivo osservazionale con i limiti tipici di raccolta dati da coorti cliniche.
- Circa il 20% dei pazienti non aveva dati completi su razza/etnia.
- Alcune fasi del test presentavano valori pressori incompleti (28% dei casi).
- L'analisi degli esiti è stata limitata a pazienti con follow-up documentato nel sistema elettronico ospedaliero, con il rischio di sottostimare eventi occorsi al di fuori del sistema.
- Il periodo di follow-up è coinciso con la pandemia da COVID-19, che ha alterato i pattern di ricovero e assistenza cardiovascolare.

Conclusione

Lo studio sottolinea la necessità di superare l'approccio basato su soglie assolute per definire la risposta ipertensiva all'esercizio. L'integrazione di parametri dinamici come la traiettoria della pressione arteriosa, l'età, il sesso e il tasso di incremento della SBP potrebbe migliorare l'identificazione dei pazienti a rischio cardiovascolare e guidare interventi clinici più mirati.

Evaluating Blood Pressure Response Patterns to Exercise Stress Testing
Nene e coll. Hypertension. 2025;82:1663–1674. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23717.) •

Con l'aiuto dell'AI ho fatto un confronto dei due studi. Come prima cosa, il primo è una review / proposta teorica / prospettica più che uno studio di coorte su grandi numeri; il secondo è uno studio originale con analisi su dati reali (13.945 soggetti).

Confronto dei due studi

IL MESSAGGIO

- Kosowski & Aleksandrowicz mettono in discussione lo status quo, propongono un cambiamento di paradigma: HRE non è solo un'anomalia occasionale ma una "spia" precoce.
- Nene e coll. testano una metodologia alternativa (traiettorie) che di fatto supera i limiti denunciati nel primo studio, fornendo evidenza quantitativa a supporto di quella proposta teorica

1. Scopi e approcci: visione teorica vs analisi empirica

- **Kosowski & Aleksandrowicz (2025)**: si tratta di un articolo di revisione / discussione critica che pone l'"Hypertensive Response to Exercise" (HRE) come potenziale *marcatore precoce* di disfunzione vascolare e predittore di ipertensione e danno cardiovascolare. Essi raccolgono evidenze, meccanismi fisiopatologici, definizioni (e problemi aperti) e suggeriscono che HRE possa essere uno "screening" utile in soggetti apparentemente normotesi.
- **Nene e coll. (2025)**: studio osservazionale su un'ampia coorte che utilizza dati reali da test da sforzo (protocollo Bruce) per identificare traiettorie ("trajectories") della pressione arteriosa durante le fasi graduali dell'esercizio e valutare il legame tra queste traiettorie e esiti cardiovascolari (infarto, ictus, scompenso, rivascolarizzazione, morte) .

Differenza fondamentale: il primo adotta un approccio concettuale e sintetico (fare il punto su ciò che si sa, proporre concetti, evidenziare lacune), il secondo utilizza dati reali per testare, quantificare e "validare" alcune ipotesi (ad es. che l'analisi della dinamica del cambiamento della PA durante l'esercizio possa catturare rischio che sfugge alle definizioni tradizionali di HRE)

2. Definizione di HRE / criteri diagnostici

Un punto centrale nel dibattito è come definire "risposta ipertensiva all'esercizio":

In sintesi,

- Kosowski & Aleksandrowicz criticano implicitamente l'uso rigido di cut-off fissi come criterio diagnostico, proponendo che la risposta pressoria all'esercizio sia un continuum e che si debbano considerare anche risposte "modeste ma ripetitive / dinamiche".
- Nene e coll. fanno proprio un passo in questa direzione, sperimentando un metodo che riconosce la dinamica della risposta (il pattern, la pendenza, il baseline) e non soltanto il valore al picco.

3. Popolazione, dimensioni dello studio ed evidenza

- Kosowski & Aleksandrowicz non presentano dati originali, ma si appoggiano alla letteratura esistente: studi sperimentali, coorti, osservazioni, meccanismi. Il valore del loro lavoro è nella sintesi, nell'identificazione delle lacune, nella proposta concettuale e nella spinta a studi futuri.
- Nene e coll. lavorano su una grande coorte (n = 13.945 soggetti) sottoposti a test da sforzo, il che conferisce grande potenza statistica alle loro osservazioni.

Il fatto che Nene e coll. considerino differenze per sesso, età, e che identifichino classi latenti conferisce maggiore robustezza e specificità rispetto all'approccio "generico / teorico" di Kosowski & Aleksandrowicz.

Un possibile limite del lavoro di Nene e coll. è che, come in tutti studi osservazionali, è difficile stabilire causalità e va considerato l'effetto di potenziali confondenti residui (lo stato iniziale di funzione vascolare, fattori genetici, misure accurate della pressione, adesione a trattamenti, ecc.). Kosowski & Aleksandrowicz, nella loro analisi teorica, sono più liberi di discutere questi limiti e proporre come dovrebbero essere condotti gli studi futuri.

4. Risultati e implicazioni

4.1 Kosowski & Aleksandrowicz

- Essi propongono che la risposta ipertensiva all'esercizio (HRE) non debba essere vista come una curiosità fisiologica, ma come un **segnale preclinico**: un'indicazione precoce di disfunzione vascolare, resistenza periferica aumentata, disfunzione endoteliale, scompenso autoregolatorio, rigidità arteriosa emergente.
- Sostengono che soggetti con HRE (anche se normotesi a riposo) possono avere maggiore probabilità di sviluppare ipertensione clinica, danno d'organo (rimodellamento ventricolare, alterazioni strutturali) e rischio cardiovascolare incrementato.
- Chiedono che vengano sviluppati criteri più raffinati (non solo cut-off rigidi), che si usino misure dinamiche (pendenza, delta, comportamento a fasi moderate), che si esegua un follow-up a lungo termine e che si valutino interventi preventivi in soggetti con HRE come biomarcatore.

4.2 Nene e coll.

- Identificano tre classi latenti (traiettorie) di risposta sistolica alla pressione durante le fasi dello sforzo: ad es. classe con pendenza ripida, classe con aumento graduale da baseline elevato, ecc. Le classi con aumento ripido o

baseline elevato + progressivo rise sono associate a maggior rischio di eventi cardiovascolari.

- Notano che molti soggetti "a rischio" secondo le traiettorie identificate non soddisfano i criteri tradizionali di HRE, quindi l'approccio classico (picco > soglia) potrebbe essere poco sensibile.
- Mettono in luce differenze per sesso: le donne tendono ad avere incrementi più lenti della pressione sistolica durante l'esercizio rispetto agli uomini.
- Pertanto, propongono che modelli che considerano la dinamica della risposta pressoria offrano una migliore stratificazione del rischio rispetto al solo "picco" di pressione.

5. Punti di convergenza e tensioni metodologiche

Convergenze

1. Riconoscimento del limite dei criteri rigidi: entrambi i lavori suggeriscono che non basta un singolo cut-off ("SBP > X al picco") per identificare tutti i soggetti a rischio.
2. Importanza della risposta pressoria all'esercizio come potenziale finestra diagnostica / prognostica precoce oltre la misura a riposo.
3. Rilevanza clinica / predittiva: entrambi implicano che risposte "esagerate" di pressione allo sforzo non sono un fenomeno benigno o irrilevante, ma possono segnalare disfunzione che va presa in considerazione.

Tensioni / differenze metodologiche

- Generalizzabilità vs precisione: Kosowski & Aleksandrowicz operano con visione generale e concettuale, ma non testano su grandi dataset; Nene e coll. forniscono evidenza empirica su ampia popolazione, ma restano vincolati ai limiti dei dati disponibili (misurazioni, coorti selezionate, possibili bias di selezione).
- Temporizzazione e follow-up: Kosowski & Aleksandrowicz richiedono più studi longitudinali con follow-up lungo per verificare se HRE predice effettivamente ipertensione e eventi; Nene e coll. forniscono associazioni attuali ma non possono da sole garantire causalità o tempistiche future oltre il follow-up dello studio.
- Misurazione, standardizzazione e confondenti: la revisione di Kosowski sottolinea le difficoltà tecniche (accuratezza della misurazione della pressione in movimento, calibrazione, influenze individuali). Nene e coll. riescono a gestire tali difficoltà su scala vasta, ma inevitabilmente scontano qualche approssimazione nella misurazione della pressione (errori strumentali, variazioni individuali).
- Approccio statico vs dinamico: Kosowski & Aleksandrowicz propongono un approccio più dinamico come necessario, ma non testano direttamente alternative; Nene e coll. applicano uno strumento concreto (analisi delle traiettorie) che effettivamente mostra che approcci dinamici "catturano" soggetti a rischio non identificati dai criteri classici.

6. Implicazioni cliniche e prospettive future

Dal confronto emerge che:

- L'articolo di Kosowski & Aleksandrowicz fornisce una cornice teorica stimolante / provocatoria che invita a ripensare il concetto di HRE, a superare la rigidità dei cut-off e ad avviare studi più sofisticati e longitudinali.
- Lo studio di Nene et al. rappresenta un passo concreto in quella direzione: mostra che l'analisi delle traiettorie pressorie nel corso dell'esercizio (non solo "picco") può avere valore predittivo e captare rischio "nascosto".
- Però, per una piena integrazione clinica, servono ancora:
    1. studi prospettici che seguano soggetti con diversi profili di risposta pressoria per molti anni (per vedere chi sviluppa ipertensione o eventi),
    2. studi interventistici: verificare se trattamenti (farmaci, modifiche dello stile di vita, allenamento) in soggetti con risposta "esagerata" ma non ipertensione tradizionale possano modificare la progressione.
    3. linee guida condivise / consenso su metodi di misurazione, definizioni operative, protocolli di stress test ottimizzati per rilevare risposte patologiche.
    4. valutazione della fattibilità clinica: è pratico (in ambulatori, laboratori) implementare analisi di traiettorie pressorie durante il test da sforzo? Serve software ad-hoc? Standardizzazione degli strumenti di misurazione?

In conclusione, possiamo vedere i due lavori come complementari nel dialogo scientifico:

- Kosowski & Aleksandrowicz (2025) disegnano il quadro concettuale, evidenziano le lacune, propongono idee e stimoli
- Nene e coll. (2025) portano un contributo empirico importante che aiuta a "mettere in pratica" almeno una delle idee suggerite, mostrando che l'analisi delle traiettorie pressorie ha potenziale predittivo

Categoria	Kosowski & Aleksandrowicz (2025)	Nene e coll. (2025)
Titolo	*Hypertensive Response to Exercise as an Early Marker of Disease Development*	*Evaluating Blood Pressure Response Patterns to Exercise Stress Testing*
Tipo di studio	Revisione critica / proposta teorica	Studio osservazionale prospettico su larga scala
Popolazione	Sintesi di studi su adulti normotesi o con fattori di rischio	13.945 adulti sottoposti a test da sforzo (Bruce protocol)
Obiettivo	Ridefinire l'HRE come biomarcatore precoce e migliorare i criteri di identificazione	Analizzare i **pattern dinamici** di risposta pressoria e il loro legame con eventi cardiovascolari
Definizione di HRE	Criticata: valori soglia SBP ≥ 210 mmHg (uomini) o ≥ 190 mmHg (donne) insufficienti	Superata: utilizzo di **traiettorie dinamiche** della pressione sistolica durante l'esercizio
Metodo analitico	Discussione teorico-fisiopatologica, revisione della letteratura	Analisi delle traiettorie tramite **Latent Class Analysis (LCA)**, modelli multivariati, follow-up eventi
Principali risultati	- HRE è predittivo di ipertensione e danno d'organo- Serve approccio più dinamico	- Identificate 3 classi di risposta pressoria- Alcune associate a ↑ rischio anche senza HRE "classico"
Limiti dichiarati	Mancanza di consenso clinico, bisogno di follow-up a lungo termine	Possibili bias da misurazione PA durante esercizio, limiti della generalizzabilità
Contributo originale	Nuovo inquadramento concettuale dell'HRE come *early warning*	Validazione empirica dell'analisi dinamica della PA come predittore clinicamente rilevante
Implicazioni cliniche	HRE va rivalutato come parametro utile anche nei normotesi. Potenziale per screening precoce	Approcci dinamici superano cut-off statici per identificare soggetti a rischio cardiovascolare futuro
Prospettive future	Studi longitudinali e interventistici per validare HRE come target terapeutico	Implementare modelli dinamici nella pratica clinica, sviluppare strumenti predittivi più sofisticati

TABELLA COMPARATIVA

9. Differenze di mortalità ed esiti cardiovascolari con ACE inibitori o ARB

IL MESSAGGIO

Uno studio condotto su oltre 328.000 pazienti, utilizzando dati della UK Biobank e di un ampio database cinese, ha mostrato che gli ACE-inibitori sono associati a un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause e di eventi cardiovascolari maggiori rispetto agli ARB.

Poiché entrambe le classi farmacologiche rappresentano terapie di prima linea per l'ipertensione, questi risultati sottolineano l'importanza di valutare attentamente la scelta dell'inibitore del sistema renina-angiotensina, considerando sia l'efficacia sia la sicurezza, al fine di ottimizzare la prognosi dei pazienti.

Premessa

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) rappresenta un meccanismo fondamentale nella regolazione della funzione cardiovascolare e renale. Numerose evidenze hanno dimostrato che la soppressione del RAS è associata a una riduzione del rischio cardiovascolare e della mortalità.

Gli inibitori del RAS, che comprendono gli ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) e gli ARB (bloccanti del recettore dell'angiotensina II), sono comunemente impiegati nella pratica clinica per la protezione cardiovascolare e renale. Le attuali linee guida sull'ipertensione, sull'insufficienza cardiaca e sulla malattia renale cronica raccomandano sia gli ACE-inibitori sia gli ARB come trattamenti di prima linea, nonostante i loro differenti meccanismi d'azione.

Nel tempo, si è discusso a lungo sulle eventuali differenze negli effetti a lungo termine di ACE-inibitori e ARB in termini di mortalità ed eventi cardiovascolari. Tuttavia, studi precedenti e meta-analisi sull'efficacia comparativa tra queste due classi di farmaci hanno prodotto risultati contrastanti. Tali studi presentano diverse limitazioni, tra cui la scarsità di studi clinici randomizzati condotti in modo diretto (testa a testa), il bias dell'utilizzatore negli studi osservazionali, la mancanza di dati a lungo termine e una notevole eterogeneità nei protocolli terapeutici. Per questo motivo, la scelta ottimale di un inibitore del RAS resta ancora oggetto di dibattito tra i clinici.

Sono quindi necessari ulteriori studi che valutino l'impatto reale degli ACE-inibitori rispetto agli ARB sugli esiti a lungo termine in diverse popolazioni. Per colmare questa lacuna, gli AA hanno adottato un framework di emulazione di studi target per confrontare l'effetto dell'inizio della terapia con ACE-inibitori rispetto agli ARB sulla mortalità per tutte le cause e sugli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), analizzando due ampie coorti basate sulla popolazione, una nel Regno Unito e una in Cina.

Lo studio

Questo studio di coorte multidatabase ha utilizzato un framework di emulazione di trial target basato sul database UK Biobank e sul China Renal Data System. Sono stati inclusi i partecipanti a cui sono stati prescritti nuovi ACE-inibitori o ARB. Gli outcome primari e secondari erano rispettivamente la mortalità per tutte le cause a 5 anni e gli eventi cardiovascolari avversi maggiori. La corrispondenza del punteggio di propensione è stata eseguita per bilanciare le caratteristiche di base.

Un totale di 72.534 e 255.806 pazienti sono stati identificati dal database della Biobanca del Regno Unito e dal database del China Renal Data System. Dopo la corrispondenza del punteggio di propensione,

A 5 anni,

l'incidenza cumulativa di mortalità per tutte le cause tra i pazienti con ACE inibitore e inizio dell'ARB è stata del

- 3,45% (3,17%-3,74%) con ACEI
- e del 3,04% (2,76%-3,31%), con ARB,

Differenze di rischio stimate e hazard ratio

- nel database UK Biobank
  - Differenze di rischio 0,42%. IC 95%, 0,02%-0,81%
  - HR 1,13 IC 95%, 1,07-1,19.

- Nel database China Renal Data System
  - Differenza di rischio, 1,48% IC 95%, 1,10%-1,86%
  - HR 1,12 IC 95%, 1,09-1,14.

Inoltre, i pazienti con inizio dell'ACE inibitore erano associati a un rischio più elevato di eventi cardiovascolari avversi maggiori rispetto a quelli con inizio dell'ARB sia nel database China Renal Data System che nel database UK Biobank.

Dalla discussione

In un ampio studio basato su due grandi coorti nazionali, per un totale di oltre 300.000 pazienti seguiti nel lungo periodo, l'avvio della terapia con ARB (bloccanti del recettore dell'angiotensina II) si è associato a un rischio più basso di mortalità per tutte le cause e di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) rispetto agli ACE-inibitori. Questi risultati si sono mantenuti stabili anche in diverse analisi di sensibilità, rafforzando l'idea che la

scelta del tipo di inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) possa influenzare significativamente la prognosi dei pazienti.

Questo studio offre una valutazione solida basata su dati reali provenienti da due popolazioni molto diverse (una nel Regno Unito e una in Cina), colmando una lacuna importante lasciata dagli studi precedenti, spesso limitati da confronti indiretti, brevi periodi di follow-up o disomogeneità tra le popolazioni analizzate. In passato, le meta-analisi avevano prodotto risultati contrastanti, in parte dovuti alle differenze nei disegni di studio e nella tollerabilità dei farmaci: gli ARB, infatti, sono spesso meglio tollerati, mentre gli ACE-inibitori possono causare effetti avversi come tosse o angioedema.

Questo confronto diretto tra ACE-inibitori e ARB ha mostrato che i pazienti che iniziano il trattamento con ARB hanno un rischio inferiore di mortalità, probabilmente anche grazie alla minore incidenza di eventi cardiovascolari gravi. Il cosiddetto "paradosso ARB-infarto" – secondo cui gli ARB non sarebbero efficaci nel prevenire MACE – è messo in discussione dai risultati dello studio. Parte delle discrepanze emerse in letteratura potrebbe derivare dal fatto che gli studi su ARB sono stati condotti in periodi successivi rispetto a quelli sugli ACE-inibitori, in un contesto medico ormai migliorato grazie a nuove strategie di prevenzione e trattamento.

Analizzando due coorti diverse per caratteristiche cliniche e livello di rischio (una comunitaria a basso rischio e una ospedaliera ad alto rischio), si è osservata una coerenza nei risultati: gli ARB si associano a un miglior profilo di sopravvivenza rispetto agli ACE-inibitori, anche in contesti molto differenti. A confronto, i risultati dello studio clinico randomizzato ONTARGET, condotto su pazienti ad alto rischio cardiovascolare, mostrano un'incidenza di eventi simile a quella osservata nella coorte ospedaliera dello studio in questione (CRDS), confermando la rilevanza dei dati nel contesto clinico reale.

Dal punto di vista meccanicistico, i vantaggi teorici degli ARB derivano dal fatto che bloccano il recettore AT1 dell'angiotensina II, permettendo un possibile effetto protettivo attraverso la stimolazione di altri recettori (AT2 e MAS1), che potrebbero contribuire a un miglior equilibrio cardiovascolare, riducendo gli effetti collaterali associati agli ACE-inibitori.

Punti di forza:

l'ampiezza del campione, l'utilizzo di coorti reali con dati di lunga durata, e il disegno metodologico rigoroso che ha incluso solo nuovi utilizzatori dei farmaci, limitando così il rischio di bias. Inoltre, il collegamento con registri nazionali ha permesso una valutazione accurata della mortalità.

Limiti.

È possibile che vi siano fattori confondenti residui non completamente controllabili (come il fumo, l'alcol o la storia familiare). Inoltre, non sono stati analizzati gli effetti dei singoli principi attivi all'interno delle due classi (ACE-inibitori e ARB), e le differenze tra i due database, sia in termini di popolazione che di periodo di raccolta dati, possono limitare la generalizzabilità completa dei risultati. Infine, l'utilizzo di un'analisi intention-to-treat in uno studio osservazionale può complicare

l'interpretazione dei dati a causa di interruzioni o cambiamenti nella terapia durante il follow-up.

Conclusioni

In conclusione, lo studio dimostra che gli ARB sono associati a minori rischi di mortalità per tutte le cause e MACE rispetto agli ACE-inibitori nelle popolazioni del mondo reale. Questi risultati possono fornire informazioni sulle differenze tra ARB e ACE-inibitori. Mentre il dibattito in corso tra ARB e ACE inibitori persiste, il questo confronto testa a testa ha suggerito che gli ARB possono offrire migliori risultati a lungo termine sia in termini di mortalità che di eventi cardiovascolari. Sono necessarie ulteriori ricerche per capire se questi risultati possono essere utilizzati con sicurezza nella pratica clinica.

Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Versus Angiotensin Receptor Blockers: Multidatabase Target Trial Emulation Studies
Xie e coll. *Hypertension.* 2025;82:00–00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25549.)].

10. Interventi contro l'insicurezza alimentare per migliorare la pressione arteriosa

Il primo studio clinico randomizzato fattoriale sul cibo sano

IL MESSAGGIO

Lo studio ha analizzato diverse strategie per affrontare l'insicurezza alimentare con l'obiettivo di migliorare la pressione sanguigna. È emerso che un sussidio alimentare risulta più efficace rispetto alla semplice consegna di una scatola di cibo nel controllare la pressione arteriosa. Tuttavia, né l'offerta di consulenza sullo stile di vita né una maggiore durata dell'intervento hanno mostrato benefici aggiuntivi sul controllo della pressione.

Premessa

Nel 2023, oltre 47 milioni di persone negli Stati Uniti hanno sperimentato insicurezza alimentare, una condizione legata a numerosi problemi di salute, tra cui l'ipertensione, spesso mal controllata nonostante le cure. L'insicurezza alimentare può peggiorare la pressione sanguigna attraverso una cattiva alimentazione, la necessità di scegliere tra cibo e cure mediche e l'aumento dello stress psicologico. Per studiare come intervenire efficacemente su questo problema, è stato condotto uno studio clinico randomizzato che ha valutato tre aspetti di un intervento: il tipo di supporto alimentare (sussidio o scatola di cibo), l'offerta di consulenza sullo stile di vita e la durata dell'intervento (6 o 12 mesi). L'obiettivo era capire quale combinazione fosse più efficace nel migliorare la pressione sanguigna e ridurre l'insicurezza alimentare.

Per approfondire

È stato condotto uno studio clinico randomizzato di efficacia comparativa fattoriale 2 × 2 × 2 su adulti con ipertensione e pressione sanguigna sistolica (PAS) pari o superiore a 130 mm Hg, che parlavano inglese o spagnolo e che hanno segnalato insicurezza alimentare in 2 reti cliniche in 364 siti clinici nella Carolina del Nord.

Le risorse alimentari includevano sussidi per alimenti sani riscattabili presso i supermercati, anziché la consegna a domicilio di box di cibo sano ogni due settimane. L'intervento sullo stile di vita prevedeva l'assenza di interventi o l'offerta di consulenza telefonica sullo stile di vita. La durata dell'intervento era di 6 mesi, anziché di 12 mesi.

L'outcome primario era la PAS. Gli outcome secondari erano la pressione arteriosa diastolica (PAD) e la sicurezza alimentare. Il punto temporale primario era 6 mesi dalla randomizzazione. Dodici e 18 mesi erano i punti temporali secondari.

DATI

Caratteristiche del campione

- Partecipanti totali: 458
- Età media: 49,7 anni (±10,7)
- Sesso femminile: 345 (75,3%)

Etnia/Razza

- Neri: 237 (51,7%)
- Bianchi: 165 (36,0%)
- Asiatici: 11 (2,4%)
- Pluri-etnici: 20 (4,4%)
- Ispanici (di qualsiasi razza): 22 (4,8%)
- Nativi americani / Alaska: <11
- Nativi hawaiani / isole del Pacifico: <11
- Non dichiarata: 22 (4,8%)

Dati clinici iniziali (media ± DS)

- Pressione arteriosa sistolica (PAS): 138,2 mm Hg (±11,9)
- Pressione arteriosa diastolica (PAD): 87,4 mm Hg (±9,1)

Risultati principali

Confronto: Sussidio alimentare vs Scatola di cibo

Tempo	PAS mm Hg)	Differenza	PAD mm Hg	Differenza
6 mesi	132,8 vs 135,3	-2,5 (IC -4,1 a -0,9; *P = 0,003*)	80,5 vs 82,1	-1,5 (IC -2,5 a -0,6)
12 mesi	↓ a favore del sussidio, ma non significativa	—	—	—
18 mesi	PAS: -2,1 (IC -4,2 a -0,05)	PAD: -1,6 (IC -2,8 a -0,3)	—	—

Consulenza sullo stile di vita

- Nessuna riduzione significativa di PAS o PAD rispetto a chi non ha ricevuto consulenza, in nessun momento.

Durata dell'intervento (6 vs 12 mesi)

- Nessuna differenza significativa nella riduzione di PAS o PAD.

Sicurezza alimentare

- Migliorata in tutti i gruppi (6, 12, 18 mesi)
- Nessuna differenza significativa tra gruppi

In questo studio clinico pragmatico, i ricercatori hanno confrontato diverse modalità di intervento per affrontare l'insicurezza alimentare e valutarne l'efficacia nel ridurre la pressione sanguigna. È emerso che i sussidi alimentari – che permettono ai partecipanti di acquistare cibo sano secondo le proprie preferenze – sono stati più efficaci nel ridurre la pressione arteriosa rispetto alla consegna di scatole di cibo preconfezionato, pur avendo effetti simili sull'insicurezza alimentare.

La consulenza sullo stile di vita, invece, non ha portato a benefici evidenti, probabilmente a causa della bassa adesione da parte dei partecipanti, suggerendo che questo tipo di supporto potrebbe essere più efficace se offerto a persone specificamente motivate. Anche la durata dell'intervento (6 mesi contro 12 mesi) non ha prodotto differenze significative nei risultati, forse perché l'insicurezza alimentare tende ad essere episodica e un supporto più breve potrebbe essere sufficiente nei momenti critici.

Un dato interessante è che tutti i gruppi, indipendentemente dal tipo di intervento, hanno registrato miglioramenti nella pressione sanguigna e nell'insicurezza alimentare, il che potrebbe indicare un effetto generale positivo del semplice fatto di ricevere un qualche tipo di aiuto.

Infine, lo studio suggerisce che l'efficacia maggiore dei sussidi rispetto alle scatole alimentari potrebbe dipendere dalla maggiore flessibilità offerta nella scelta del cibo, che permette una dieta più sana e personalizzata. Le differenze osservate hanno anche implicazioni a livello di salute pubblica: piccole riduzioni della pressione arteriosa, come quelle rilevate, possono tradursi in benefici significativi sulla salute cardiovascolare nella popolazione generale.

Nel complesso, lo studio invita a riflettere su come personalizzare e modulare nel tempo gli interventi contro l'insicurezza alimentare, privilegiando strumenti flessibili come i sussidi alimentari e valutando le esigenze individuali con maggiore attenzione.

Limiti principali dello studio

1. Potenza statistica limitata per interazioni multiple
    - Lo studio era adeguato per analizzare una singola dimensione alla volta,
    - Ma sottodimensionato per rilevare interazioni tra le diverse dimensioni dell'intervento.
    - Le interazioni sono state comunque considerate nell'analisi, anche se non significative.
2. Studio pragmatico con partecipanti con barriere concrete
    - I partecipanti hanno affrontato difficoltà pratiche (es. tempo, risorse) che hanno limitato la partecipazione,
    - In particolare, la bassa adesione alla consulenza sullo stile di vita riflette condizioni reali, non solo mancanza di interesse.
3. Confronto con studi precedenti
    - Altri studi simili hanno mostrato maggiore adesione e risultati migliori,
    - Ma coinvolgevano persone motivate a migliorare la dieta, selezionate con criteri diversi.
4. Perdite al follow-up
    - Presenti, ma nei limiti attesi,
    - Gestite con strategie appropriate per i dati mancanti (es. imputazione), per ridurre impatti negativi sulle analisi.

.

Conclusioni

Questo studio pragmatico sull'efficacia comparativa degli interventi contro l'insicurezza alimentare per migliorare la pressione sanguigna ha rilevato che un sussidio alimentare ha portato a una pressione sanguigna più bassa rispetto a una scatola di cibo. C'è stata poca differenza tra l'offerta o meno di consulenza sullo stile di vita o tra 6 e 12 mesi di intervento. Sia l'insicurezza alimentare che l'ipertensione rappresentano importanti minacce per la salute. Questo studio suggerisce come questi problemi potrebbero essere affrontati congiuntamente per migliorare la salute della popolazione.

Food Insecurity Interventions to Improve Blood Pressure The Healthy Food First Factorial Randomized Clinical Trial
Berkowitz e coll.
JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2025.5287 Published online October 13, 2025