

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
1.1. Pressione arteriosa.....	4
1.1.1. Fisiologia.....	4
1.1.2. Meccanismi di regolazione della pressione arteriosa.....	5
1.2. Misurazione della pressione arteriosa.....	13
1.2.1. Misurazione ambulatoriale convenzionale (OBPM).....	13
1.2.2. Monitoraggio pressorio domiciliare (HBPM).....	15
1.2.3. Monitoraggio ambulatoriale della pressione delle 24 ore (ABPM).....	16
1.3. Ipertensione arteriosa.....	18
1.3.1. Epidemiologia.....	20
1.3.2. Eziopatogenesi.....	20
1.3.3. Classificazione.....	20
1.3.4. Danno d'organo (HMOD).....	25
1.3.5. Diagnosi.....	29
1.3.6. Valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso.....	39
1.4. Generalità del paziente anziano.....	50
1.5. Ipertensione nel paziente anziano.....	51
1.5.1. Epidemiologia.....	51
1.5.2. Eziopatogenesi.....	51
1.5.3. Comorbidità associate.....	55
1.6. Trattamento ipertensione arteriosa.....	61
1.6.1. Terapia non farmacologica.....	62
1.6.2. Terapia farmacologica.....	66
1.6.3. Trattamento non farmacologico.....	75
1.6.4. Trattamento farmacologico.....	77
2. SCOPO DELLA TESI.....	80
3. MATERIALI E METODI.....	80
3.1. Analisi statistica	83

4. RISULTATI.....	83
4.1. Generalità nei pazienti analizzati.....	83
4.2. Associazioni con monitoraggio pressorio.....	89
4.2.1. Associazione ABPM – Pressione arteriosa 24h.....	89
4.2.2. Associazione ABPM – Pressione arteriosa diurna.....	90
4.2.3. Associazione ABPM – Pressione arteriosa notturna.....	91
4.2.4. Associazione ABPM – Dipping pattern.....	92
5. DISUSSIONE.....	97
6. CONCLUSIONI.....	99
7. BIBLIOGRAFIA.....	100

1. INTRODUZIONE

1.1 Pressione arteriosa

La pressione arteriosa è la forza, misurata in millimetri di mercurio, esercitata dal sangue sulle pareti dei vasi arteriosi. Convenzionalmente, in relazione alle fasi del ciclo cardiaco, viene distinta in sistolica e diastolica, ovvero, rispettivamente la pressione massima esercitata dal sangue sulle pareti durante la contrazione dei ventricoli (sistole), e la pressione minima, forza esercitata dal tono vascolare durante la tarda fase di “riposo” cardiaco (telediastole), registrata appena prima la contrazione successiva.

Il modo corretto di riportare la pressione arteriosa è il valore di pressione sistolica su quella diastolica (e.g. 120/80 mm Hg) (1). La differenza tra la pressione sistolica (massima) e la pressione diastolica (minima) è la pressione differenziale (o pulsatoria), ed è soggetta a variazione in determinati stati patologici o para-fisiologici.

1.1.1. Fisiologia

La pressione sanguigna in ciascun individuo è un carattere complesso, vi sono meccanismi multipli definiti essenzialmente come fattori fisiologici, ovvero le proprietà emodinamiche fondamentali, e i fattori fisici.

▪ Fattori fisiologici:

- *Gittata cardiaca*, ovvero la gittata sistolica x frequenza cardiaca (GS x FC);
- *Resistenze periferiche totali*, prevalentemente determinate dal raggio delle arteriole, ovvero i vasi dotati di tonaca muscolare estremamente modulabile (RPT). Il modello matematico generalmente usato per la stima della resistenza periferica totale (RPT), qui definita R_p della circolazione sistemica, è (11):

$$R_p = (P_{ao} - P_{vc}) / Q_{ao} = R_p = R = \Delta P / Q$$

ΔP è la differenza di pressione nel sistema circolatorio sistemico dall'immissione in aorta al ritorno in atrio destro, quindi tra distretto arterioso (P_{ao}) e distretto venoso (P_{vc}). Il delta pressorio è la caduta pressoria esistente tra aorta ascendente e vene centrali. Q è la portata cardiaca media, misurata a livello dell'aorta ascendente.

- Fattori fisici
 - *Capacitanza dei vasi*, meglio conosciuta come compliance, è la capacità del vaso arterioso di lasciarsi distendere dal volume sanguigno (C);
 - *Volume ematico arterioso*, il volume di sangue contenuto nel vascolare (VET).

La relazione che determina la pressione è la seguente: $PA = GC \times RPT \times VET \times C$

Parametro fondamentale cui si farà riferimento successivamente è la pressione arteriosa media.

La pressione arteriosa media è la media pressoria vigente nel letto arterioso durante tutto il ciclo cardiaco. È legata alla portata cardiaca (gittata cardiaca) e alle resistenze arteriose periferiche, ed è calcolabile indirettamente a partire dai valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, ed è il miglior indice di perfusione degli organi.

Matematicamente viene espressa con la formula (11):

$$MAP = DBP + \frac{PP}{3} = \frac{(2 \times DBP) + SP}{3}$$

DBP è la pressione diastolica, SBP è la pressione sistolica e PP è la pressione differenziale, ovvero la differenza tra pressione sistolica e diastolica.

1.1.2. Meccanismi di regolazione della pressione arteriosa

La regolazione della pressione arteriosa è a carico di un sistema integrato di riflessi il quale consente di mantenere sia un'omeostasi pressoria fine a sé stessa ma anche un'adeguata perfusione e funzione d'organo. I sistemi si sovrappongono e agiscono con tempi di attivazione ed effetti diversi. Sono classificati per tempo di attivazione in:

- A breve termine: esprimono il loro potenziale pochi secondi dopo una perturbazione pressoria:
 - Riflesso barocettivo: mediato recettori specializzati, detti barocettori o tensocettori, che rilevano il grado di tensione di parete nei distretti ad alta pressione. Sono terminazioni nervose provviste di canali ionici sensibili allo stiramento, poste a livello della biforcazione carotidea, come

diramazioni del n. glossofaringeo, e a livello dell'arco aortico come diramazioni del n. vago. La pressione rilevata è la pressione media, quando quest'ultima risulta nel range di fisiologico i barocettori presentano una frequenza di scarica "normale". Quando la pressione aumenta, aumenta anche la frequenza di scarica dei barocettori.

Gli impulsi, tramite i nn. vago e glossofaringeo, vengono trasportati al nucleo del tratto solitario. All'attivazione del nucleo solitario consegue l'attivazione del nucleo ambiguo e dei neuroni inibitori del nucleo caudale ventrolaterale.

Con il nucleo ambiguo segue un aumento di attività del nervo vago, il quale ha effetto cardiaco cromotropo, dromotropo e batmotropo negativo (non inotropo), con l'attivazione del nucleo caudale ventrolaterale si assiste all'inibizione del nucleo ventrolaterale rostrale da cui origina il sistema ortosimpatico. L'effetto finale complessivo è la riduzione del tono vasale, della frequenza di contrazione, di conduzione ed eccitabilità cardiaca, cui consegue un aumento della compliance delle arterie elastiche e la riduzione della resistenza periferica a livello arteriolare.

Se invece la pressione diminuisce si ha un calo della frequenza di scarica dei barocettori e si verifica l'inverso del processo sopra descritto.

Il valore cui corrisponde la maggiore sensibilità del tensocettore, e quindi la maggiore frequenza di scarica, si ha per valore di pressione arteriosa media di 100 mmHg.

Il range di valori per cui il tensocettore ha una maggiore sensibilità va dagli 80 a 140 mmHg, e si annulla al di sotto di 40 mmHg e al di sopra di 180 mmHg. Data la diversa pressione idrostatica, per consentire la contemporanea attivazione dei due barocettori, la sensibilità del seno carotideo, rispetto all'aortico, è shiftata a sx di circa 10 mmHg, ovvero necessita di pressioni più alte per lavorare di pari passo con il seno aortico. Il meccanismo sopra descritto e la sensibilità del riflesso barocettivo sono stati studiati ampiamente da Naoki Wada et Al (2).

- Riflesso mediato da chemocettori: vi è un lavoro di coordinazione tra chemocettori centrali e periferici nel rilevamento delle pressioni parziali

di gas e pH. I glomi aortico e carotideo, chemocettori periferici, rispondono a variazioni di PO_2 , PCO_2 e pH, nel dettaglio hanno una frequenza di scarica inversamente proporzionale alla pressione parziale di O_2 e di pH, e direttamente proporzionale alla PCO_2 . La via di trasduzione segue quella dei barocettori. All'azione dei chemocettori periferici segue quella dei chemocettori centrali: le stazioni sono le stesse che regolano la ventilazione, sensibili pressoché unicamente alla concentrazione di CO_2 e alle variazioni di pH. La CO_2 diffonde nel liquor e poi nelle cellule neuronali, una volta all'interno, combinata con acqua, forma l'acido carbonico, il quale per opera dell'anidrasi carbonica, scinde in ione bicarbonato (HCO_3^-) e idrogenione (H^+). L'abbassamento del pH intracellulare che ne consegue, comporta la genesi del potenziale d'azione e la propagazione dell'impulso elettrico (mediato verosimilmente dallo scambiatore Na^+/H^+ , con aumento del sodio intracellulare), cui segue l'aumento di scarica da parte dei chemocettori centrali. Questi ultimi, a differenza dei periferici, necessitano di piccolissime variazioni della concentrazione di CO_2 .

➤ Risposta ischemica cerebrale: meccanismo di regolazione estremo. Quando si assiste ad un calo eccessivo della PAM al di sotto i 50 mmHg, il sistema ortosimpatico agisce vasocostringendo il circolo periferico finanche, in extrema ratio, il circolo cerebrale. È un tentativo di risposta all'ipossia, l'ultima spiaggia per preservare il flusso ematico cerebrale.

▪ Intermedio: una via di mezzo tra i riflessi a breve e lungo termine:

- Stress relaxation: è la capacità di un'arteria di lasciarsi distendere all'aumentare della pressione. Processo adattativo un po' più lento, che garantisce la propria azione anche per giorni, ma ha un impatto sulla regolazione decisamente minore degli altri.
- Sistema renina-angiotensina-aldosterone: Il rene gioca un ruolo da protagonista nella regolazione della pressione grazie a vari meccanismi. Il riassorbimento e l'escrezione di fluidi ed elettroliti è probabilmente il

più importante meccanismo ormonale di regolazione di pressione sanguigna, volume plasmatico circolante e tono della muscolatura arteriosa. Jessica R. Ivy e Matthew A. Bailey (3) descrivono una curva pressione-natriuresi, il cui funzionamento non è ancora del tutto noto, secondo la quale, all'aumento della pressione arteriosa (che si ripercuote fino all'arteria renale), il rene risponde incrementando l'escrezione di sodio, le cui concentrazioni sono influenzate dal sistema renina-angiotensina-aldosterone. Gli stimoli in grado di attivare il RAS provengono da calo della volemia e da una diminuita concentrazione di Na^+ rilevata a livello del cotrasportatore NKCC posto a livello della macula densa. In tali condizioni la macula densa comunica all'apparato iuxtaglomerulare il rilascio di renina, ormone proteolitico, il quale scinde l'angiotensinogeno, prodotto prevalentemente da fegato e tessuto adiposo, in angiotensina I (1-10). Qui, sempre a livello renale, e non solo a livello polmonare come la vasta capillarizzazione vasale lascia supporre, l'alta concentrazione di enzima ACE scinde ulteriormente l'angiotensina I in angiotensina II (1-8). L'attività recettoriale di nostro interesse è quella mediata dal legame angiotensina II con recettore AT1, il quale scatena un crescendo di eventi, diretti o indiretti (mediante rilascio di noradrenalina), verso:

- Rene: media la vasocostrizione dell'arteriola efferente, con conseguente aumento della filtrazione plasmatica e apporto di Na^+ a livello tubulare e l'aumento del rilascio di renina tramite azione noradrenalina su recettori beta 1.
- Cuore: favorisce l'attività cardiaca in toto dovuto al legame tra noradrenalina e recettori beta 1, nonché il rimodellamento fibrotico del cuore, alterando distensibilità e rilasciamento, o funzionalità diastolica, e predisponendo allo scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata (nella vecchia dicitura, scompenso diastolico)
- Surrene: direttamente, stimolando il rilascio di aldosterone (responsivo anche a diminuzione della concentrazione di Na^+ e

all'aumento di K^+), indirettamente tramite la noradrenalina rilasciata dalla midollare.

- Vasi: sempre tramite l'azione della noradrenalina, il legame con i recettori alfa 1 favorisce la vasocostrizione periferica.

➤ Filtrazione tissutale: è la capacità del microcircolo di variare la propria permeabilità, incrementando o riducendo la trasudazione e il riassorbimento di plasma dal letto vascolare all'interstizio e viceversa.

- Lungo termine: agiscono dopo qualche ora e si mantengono per giorni:

➤ Aldosterone: il “braccio armato” del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS), agisce a livello delle cellule principali del tubulo contorto distale del rene mediante:

- Accensione della via SGK (chinasi glucocorticoidi sensibili): chinasi capaci di inibire NEDD4-2, fattore legato al sistema ubiquitina, in grado di degradare i canali Enac (endotelial Na^+ channel) e aumentando la loro sintesi. Tali canali stazioneranno dunque sul versante luminale, consentendo l'ingresso del sodio secondo gradiente cationico vigente tra ambiente extracellulare (fluido tubulare) ed intracellulare, mantenuto dalla pompa sodio-potassio.
- Fattore CHIF: fattore favorente la neosintesi di di pompe Na^+/K^+ ATP-dipendenti a livello della membrana basolaterale delle cellule principali.
- Canali ROMK: aumento dell'espressione, sul versante endoluminale, di canali diffusivi del K^+ , finalizzato al mantenimento del gradiente elettro-ionico cellulare.

Al riassorbimento di Na^+ basolaterale segue il riassorbimento di acqua a livello del dotto collettore.

➤ ADH: L'ormone antidiuretico è un ormone polipeptidico prodotto dai neuroni magnocellulari del nucleo sovraottico e paraventricolare

dell'ipotalamo ed è secreto dalla neuroipofisi. La secrezione di ADH inizia al di sopra dei 280 mOsm/Kg, quindi a livelli fisiologici di osmolalità, circa 290-300 mOsm/Kg è da considerarsi pressoché costitutiva. I recettori bersaglio dell'ormone antidiuretico sono:

- V1: ubiquitari, specie a livello vascolare, l'interazione con questo recettore favorisce la vasocostrizione e l'aumento delle resistenze periferiche;
- V2: concentrati a livello del dotto collettore, il legame con questi recettore, accoppiato a proteina Gs, porta all'aumento di attività dell'adenilato ciclasi, con conseguente aumento di cAMP, attivazione della PKA che fosforila le proteine presenti nelle vescicole contenenti acquaporine di tipo 2 (AQP2), favorendone l'esposizione di membrana apicale e il riassorbimento di acqua e urea. È lo stesso passaggio di urea ad alimentare il ricircolo, permettendo il meccanismo di moltiplicazione controcorrente ed il riassorbimento di acqua.

I fattori coinvolti nella regolazione della secrezione di ADH sono l'aumento dell'osmolarità plasmatica, la riduzione della volemia e l'aumento dei livelli di angiotensina II.

I meccanismi di regolazione hanno una forte intersezione con i meccanismi di regolazione della volemia, la quale, rappresenta la forza vigente sulle pareti arteriose. Si introduce quindi il sistema dei *peptidi natriuretici*.

- La funzione endocrina cardiaca è stata identificata nella seconda metà del ventesimo secolo. Nel 1984, Kangawa et al. hanno descritto la struttura del peptide natriuretico atriale (ANP), nel 1988 sono stati isolati i peptidi natriuretici cerebrali (BNP), però sintetizzati e secreti dal miocardio ventricolare. Nel 1990 è stato isolato dal cervello del maiale una terza forma di NP (CNP) (4).

I peptidi natriuretici sono sintetizzati inizialmente come precursori, per poi diventare pro-ormoni sotto modificazioni intracellulari.

Il pro-ANP è stoccato in granuli atriali e clivato in un frammento N-terminale di 98 aminoacidi (NT-pro-ANP) e nell'ormone attivo di 28 aminoacidi (ANP).

Il pro-BNP è sintetizzato e secreto in serie (a raffica), rilasciato dai miociti ventricolari come frammento N-terminale di 76 aminoacidi (NT-proBNP) e l'ormone attivo di 32 aminoacidi (BNP), strutturalmente simile all'ANP.

Lo stimolo principale che media il rilascio dei peptidi natriuretici è lo *stretch* della parete muscolare, dovuta ad aumento di volume e/o pressione trasmurale (4), in condizioni di stress cardiaco come insufficienza cardiaca, anche a frazione d'eiezione preservata, infarto miocardico o cardiomiopatie (5,6). Sebbene il rilascio di ANP e BNP sia strettamente legato alla relativa camera di produzione (atrio e ventricolo), vi è una lieve sovrapposizione, specialmente per l'ANP che può essere rilasciato da atrio e ventricolo in grandi quantità, specie nei pazienti con infarto miocardico o disfunzione ventricolare sinistra (7). In condizione fisiologiche, i livelli plasmatici di BNP sono nettamente inferiori a quelli di ANP. Infatti, il ANP sembra avere una maggiore azione fisiologica, influenzando e controllando le normali attività cardio-renali, mentre BNP sembra essere coinvolti in risposta a stress cardiaco o condizioni patologiche.

I tipi di recettori individuati sono tre: recettore A (NPRA), B (NPRB) e C (NPRC). NPRA e NPRB sono recettori di membrana accoppiati alla guanilato ciclasi (GC). Il legame con NPRA e NPRB induce la generazione del secondo messaggero, la guanosin-monofosfato ciclica (cGMP), la quale media la maggior parte degli effetti biologici dei peptidi natriuretici (NPs) (8 e 9). ANP e BNP legano selettivamente NPRA, mentre il CNP lega NPRB. NPRC è invece il recettore di clearance dei NPs in quanto ne facilita l'internalizzazione e la degradazione. È espresso maggiormente nel tessuto adiposo e nel rene, ed è coinvolto nella degradazione di tutti i tipi di NPs con maggiore affinità per ANP e una minore affinità per BNP. La bassa affinità del NPRC per il BNP contribuisce alla maggiore emivita del BNP rispetto ad ANP (4). NPs vengono inattivati da una endopeptidasi neutra chiamata neprilisina, la quale è presente sulla superficie delle cellule endoteliali, delle cellule del muscolo liscio, i miocardiociti, cellule endoteliali renali e fibroblasti.

NPRA è espresso soprattutto nei casi del muscolo liscio e nelle cellule endoteliali, del tessuto adiposo e renale, surrene, fegato, cervello e in misura minore anche nel cuore e muscolo scheletrico (4).

Gli effetti dei NPs sono:

- Effetti metabolici: aumento della lipolisi, aumento del tessuto adiposo bruno, aumento adiponectina e calo delle citochine pro-infiammatorie, proprietà contro lo sviluppo di diabete di tipo 2 e insulino-resistenza;
- Effetti cardiovascolari: aumento della perfusione renale, del VFG e della natriuresi, vasodilatazione arteriosa e venosa, inibizione del RAS, inibizione del sistema nervoso simpatico, inibizione della vasopressina, rilasciamento miocardico, effetti antifibrotici cardiaci e vascolari, aumento della permeabilità vascolare, proprietà anti-aterosclerotiche.

Gli effetti benefici dei NPs sul sistema cardiovascolare dipendono in parte dalla loro capacità di antagonizzare il RAS a più livelli. Il sistema nervoso simpatico è un sistema over espresso in pazienti obesi, anche quando i normotesi, ed è correlato a numerosi processi fisiopatologici tra cui l'aumento di pressione arteriosa. Si pensa che una ridotta attività dei NPs potrebbe essere il "primum movens" di un'aumentata/non soppressa attività del RAS e del sistema nervoso simpatico. Si comprende dunque che i peptidi natriuretici hanno un ruolo cruciale nella genesi dell'ipertensione (4).

1.2 Misurazione della pressione arteriosa

La misurazione della pressione arteriosa viene eseguita in vari setting, i quali sono noti per avere effetto sulla misurazione stessa e diverse capacità di rilevamento. Le tre forme di misurazione sono: ambulatoriale convenzionale (Office Blood Pressure Measurement, OBPM), monitoraggio domiciliare (Home Blood Pressure Monitoring, HBPM) e monitoraggio pressorio delle 24 ore (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM). (10).

1.2.1. Misurazione ambulatoriale convenzionale (OBPM)

La misurazione pressoria ambulatoriale è la metodica meglio studiata per definire, classificare e diagnosticare l'ipertensione arteriosa, valutare l'effetto protettivo del trattamento antipertensivo e il raggiungimento di target terapeutici stabiliti.

La *misurazione diretta* della pressione arteriosa prevede l'uso di un catetere inserito in arteria e collegato ad un trasduttore che permette di rilevare i valori sistolici e diastolici. Tuttavia tale metodica nella pratica clinica quotidiana risulta poco agevole, e di impiego solo in particolari circostanze (es. interventi chirurgici)..

La *misurazione indiretta*, molto più pratica della precedente, prevede l'utilizzo di uno sfigmomanometro di Riva-Rocci, composto da una camera gonfiabile collegata da un lato a una pompetta, dall'altro ad un manometro a colonna di mercurio o aneroide (costituito da un quadrante tondo e una lancetta o, negli apparecchi più moderni, ad un trasduttore digitale). Dopo aver avvolto il bracciale attorno alla regione omerale si posiziona la campana del fonendoscopio in corrispondenza dell'arteria omerale. Si gonfia il bracciale superando di circa 20 mmHg, il punto in cui il polso radiale scompare e di conseguenza non vengono trasmessi suoni attraverso il fonendoscopio. Quindi si inizia a sgonfiare lentamente la camera, ad una velocità di circa 2 mmHg/s. Quando compare il primo tono di Korotkoff si segna il valore visualizzato, corrispondente alla pressione sistolica. Continuando a sgonfiare i rumori si faranno via via meno intensi e più sfumati (secondo tono di Korotkoff) fino a scomparire del tutto; a questo punto corrisponde il valore di pressione diastolica.

In alternativa esistono sfigmomanometri che utilizzano il metodo oscillometrico, cioè rilevano direttamente le oscillazioni dell'arteria radiale determinate dall'onda di polso, e sulla base di queste permettono di ricavare i valori di SBP e DBP. Se

correttamente validati e il soggetto non soffre di aritmie cardiache sono da preferire ai vecchi sfigmomanometri a mercurio o aneroidi in quanto determinano valori ancora più veritieri.

Durante la misurazione della pressione per eliminare, o quantomeno, ridurre qualsiasi fattore che possa influenzarla, è opportuno assicurarsi che:

- Il paziente non abbia assunto contenenti caffeina o sostanze stimolanti nell'ora precedente all'esame né fumato o svolto attività fisica nel quarto d'ora precedente;
- Il paziente sia rilassato e seduto in ambiente confortevole senza parlare per almeno cinque minuti;
- Il braccio sia comodamente posizionato all'altezza del cuore. Non importa se la misurazione sia effettuata a destra o a sinistra, ma occorre considerare che i valori misurati da entrambe le braccia presentano spesso differenze importanti. Per questo motivo se il soggetto sta effettuando la misurazione pressoria per la prima volta è necessario che essa sia svolta bilateralmente e che per le misurazioni successive si utilizzi il braccio in cui sono stati riscontrati i valori maggiori;
- Il bracciale sia di dimensioni adeguate, quindi più piccolo rispetto alle dimensioni standard nei bambini e nei soggetti molto magri e più grande nelle persone obese. Infatti se troppo stretto comporta una sovrastima dei valori pressori e viceversa se troppo lento ne determina una sottostima.

Occorre effettuare almeno due misurazioni distanziate almeno 5 minuti l'una dall'altra e nel caso si riscontri una differenza pressoria maggiore di 10 mmHg occorre effettuare una terza misurazione che può essere considerata un indice attendibile dei valori medi di pressione arteriosa del soggetto.

I valori di PA \geq 140/90 mmHg si può considerare la presenza di ipertensione e quindi sottoporre il soggetto ad ulteriori approfondimenti diagnostici. Occorre tuttavia tenere in considerazione due possibili situazioni, in fase di misurazione, che verranno approfondite in seguito:

1) *Ipertensione da camice bianco*

2) *Ipertensione mascherata*

Nonostante la sua adozione di lunga data, l'OBPM è spesso poco standardizzata, conducendo così a stime poco accurate, esitando in sovrastime, eccesso di diagnosi e trattamento (10).

Per l'appropriato uso dell'OBPM si raccomanda: la diagnosi di ipertensione non può basarsi su una singola misurazione ambulatoriale, a meno che l'OBPM non indichi ipertensione di grado 3 ($\geq 180/110$ mmHg) o il paziente sia a rischio cardiovascolare alto o molto alto (12). Nella maggior parte dei pazienti sono necessarie almeno due o tre misurazioni a distanza di circa 1-4 settimane (distanza stabilita dai valori di BP), usando la media delle ultime due o tre letture per visita.

Alla prima visita ambulatoriale, la pressione dovrebbe essere misurata su entrambe le braccia, con una cuffia delle dimensioni adeguate e rapportate alle dimensioni del braccio del paziente, idealmente con un dispositivo elettronico in grado di misurare entrambe le braccia simultaneamente. Una differenza interbrachiale di pressione sistolica (SBP) > 10 mmHg deve essere confermata con una terza misurazione. Se confermata, il braccio con la pressione più alta dovrebbe essere usato per tutte le misurazioni successive perché il suo valore riflette più accuratamente i livelli di pressione arteriosa nelle grandi arterie (10). Una costante differenza interbrachiale di sistolica > 15 o 20 mmHg può indicare la presenza di una placca aterosclerotica o una stenosi dell'arteria brachiale, e richiede un'indagine per patologia arteriosa (12)

1.2.2. Monitoraggio pressorio domiciliare (HBPM)

La misurazione pressoria domiciliare fornisce multiple letture lontane dall'ambulatorio, nell'ambiente abituale di ciascun. E' ben accettata per l'uso a lungo termine da parte dei pazienti e ha un costo relativamente basso, generalmente coperto dagli stessi pazienti (12). I dati ottenuti sono maggiormente riproducibili rispetto a quelli ottenuti con la OBPM, predice il danno d'organo mediato da ipertensione, gli outcome cardiovascolari e la mortalità meglio della OBPM (10), misura la variabilità pressoria giorno per giorno, la quale porta con sé un avverso significato prognostico e identifica, come l'ABPM, fenotipi ipertensivi come l'ipertensione mascherata o da camice bianco, la quale è caratterizzata da livelli di rischio cardiovascolare differente da quelli associati ad ipertensione accertata (12-14). La misurazione viene effettuata usando una cuffia automatica sulla porzione superiore del braccio secondo un protocollo stabilito (12,13). I dispositivi con archiviazione automatizzata e media di

letture multiple, telefono cellulare, pc o connettività di collegamento internet che consentono il trasferimento dei dati possono essere preferiti per facilitare la valutazione dei valori di BP da parte del medico (stessi numeri di sopra). Le condizioni di misurazioni dovrebbero essere le stesse descritte per l'OBPM. Essendo l'HBPM pressoché priva di un effetto camice bianco, i valori ottenuti saranno inferiori ai valori della pressione office. In assenza di dati sui risultati della BP al di fuori della OBPM, la soglia per l'ipertensione domiciliare è di 135 mmHg di sistolica e 85 mmHg di diastolica. Idealmente la pressione dovrebbe essere monitorata per 7 giorni e mai per meno di 3, con due misurazioni distanziate da 1 minuto, sia al mattino prima dei farmaci, che alla sera (12, 13, 15, 16). Le letture del primo giorno essendo generalmente più alte e instabili, dovrebbero essere scartate e dovrebbero essere considerate le medie dei valori rimanenti (12,13, 15) .

1.2.3. Monitoraggio ambulatoriale della pressione delle 24 ore (ABPM)

L'ABPM fornisce multiple letture della pressione arteriosa in condizioni che riflettono l'ambiente abituale, comprese le attività quotidiane e il sonno. L'ABPM fornisce grandi vantaggi, al pari di OBPM e HBPM, in quanto a riproducibilità, stretta associazione in termini di predizione di danno d'organo associato a ipertensione (HMOD), migliore predizione di outcome e mortalità (10), e l'abilità di svelare fenomeni di "effetto camice bianco" e ipertensione mascherata. Ha il grande vantaggio di discriminare tra ipertensione apparente e vera-resistente (17) e di quantificare le variazioni, nonché l'aumento, di BP nelle 24 ore. Il maggior impatto conoscitivo è legato specialmente al periodo notturno, del quale è di fondamentale importanza verificare il "dipping", ossia il fisiologico calo pressorio durante le ore notturne dovuto ad una minore attivazione del sistema ortosimpatico. Si parla di "dipping" qualora il valore di BP sia diminuito del 10%. Se vi è diminuzione ma non del 10% si parla di "non dipping". Se non vi è diminuzione di BP notturna, bensì si assiste ad un rialzo pressorio, si parla di "reverse dipping". È un dato clinicamente rilevante in quanto, la riduzione notturna della BP e i valori assoluti sono in grado di predire gli eventi cardiovascolari meglio della BP diurna, con rischio marcatamente elevato nei pazienti senza riduzione della pressione o con ipertensione notturna (18,19). L'ABPM può facilitare l'identificazione degli episodi ipotensivi della vita quotidiana e la persistenza del controllo della BP con il trattamento durante i periodi che intercorrono tra le assunzioni. La soglia ABPM per poter parlare di ipertensione

arteriosa è definita come una SBP media nelle 24 ore ≥ 130 mmHg o una DBP ≥ 80 mmHg, corrispondenti a valori in office, rispettivamente, di 140 o 90 mmHg. I valori da raggiungere con trattamento, indicati dalle linee guida ACC/AHA, sono $< 125/75$ mmHg. L'ABPM viene eseguito con dispositivi automatici programmati per registrare automaticamente la pressione arteriosa a intervalli prelezionati per 24 ore in una normale giornata lavorativa, generalmente una misurazione ogni 20 minuti (10,12). I pazienti sono istruiti a tenere un diario delle loro attività, dei sintomi, pasti, tempi di assunzione di farmaci, del sonno o qualsiasi problema insolito. I valori medi di BP diurni, notturni e delle 24 ore sono forniti dal software del dispositivo, che fornisce anche i valori medi di BP nelle 24 ore. Numerose linee guida richiedono un minimo di 20 letture valide da svegli e 7 letture valide durante il sonno per una registrazione valida di 24 ore (12,20). Per limitare il rischio di ottenere una scarsa qualità dei dati raccolti, la procedura più appropriata è la misurazione ogni 20 minuti di giorno e 20 minuti di notte. In questo modo si evita di rendere più scarse le informazioni sulla BP prognosticamente più importante, ovvero quella notturna. Altri indici che si possono ricavare dall'ABPM sono la variabilità della BP nelle 24 ore e l'indice di rigidità arteriosa ambulatoriale. Sebbene siano stati identificati come valori prognostici indipendenti, hanno un significato ancora incerto, pertanto non sono utilizzati routinariamente nella pratica clinica.

La pressione centrale (aortica) può essere stabilita con metodo non invasivo attraverso la forma d'onda arteriosa periferica, usando un tonometro o un dispositivo dotato di cuffia e appositi algoritmi (10). L'interesse per la pressione centrale deriva dal fatto che:

- 1) È la pressione alla quale gli organi e i vasi esposti sviluppano aterosclerosi;
- 2) I valori tra pressione centrale e periferica sono diversi;
- 3) La differenza di pressione tra centro e periferia può essere ascrivibile agli effetti del trattamento.

Ad oggi però, si è visto che la misurazione della pressione arteriosa centrale non ha migliorato l'abilità di predire gli eventi cardiovascolari o la mortalità al di sopra della brachiale.

1.3 Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa, definita "Il killer silente" è la più comune malattia cardiovascolare caratterizzata da livelli di pressione superiori alla norma. Per definizione si parla di ipertensione in sede di misurazione in ambulatorio (office) quando la media di tre letture è ≥ 140 mmHg di sistolica (SBP) e/o ≥ 90 mmHg di diastolica (DBP).

In base all'aumento, singolo o reciproco, dei valori di sistolica e diastolica, si parla di ipertensione di grado I (SBP ≥ 140 mmHg e/o DBP ≥ 90 mmHg), di grado II, con valori più elevati di pressione, SBP ≥ 160 e/o DBP ≥ 100 mmHg e ipertensione di grado III con SBP ≥ 180 e/o DBP ≥ 110 mmHg.

Vi sono casi particolari:

- Ipertensione sistolica isolata (Systolic Hypertension, SH): condizione caratterizzata da SBP ≥ 140 mmHg e DBP < 90 mmHg. Pressoché tipica dei pazienti anziani, in cui il fattore tempo ha giocato un ruolo fondamentale nel favorire il processo di arteriosclerosi, ovvero il processo di perdita della componente elastica delle limitanti interne ed esterne arteriose e sostituzione con collagene. Ciò determina un indurimento della parete vasale, riscontrabile sia alla palpazione che al test ABI (ankle-brachial index), ed è un potente fattore di rischio cardiovascolare. Nel giovane è spesso dovuto al noto fenomeno di ipertensione da camice bianco, o presente anche in caso di circolo ipercinetico da anemia o tireotossicosi e insufficienza aortica.
- Ipertensione da camice bianco (White Coat Hypertension, WCH): situazione in cui si riscontrano valori pressori elevati, soprattutto durante la prima misurazione, a causa di una iperattivazione del sistema nervoso simpatico, con fenomeno di ansia e agitazione da parte del paziente, in previsione della procedura. Ciò può falsare il valore della misurazione e dare un valore particolarmente più alto nonostante il soggetto sia normoteso durante il resto della giornata.

Come è riportato dalle linee guida (10) tale effetto può essere eliminato o comunque ridotto lasciando il paziente solo e inosservato durante la misurazione con dispositivi automatici.

Ha una frequenza media complessiva del 30-40% e nei grandi anziani può superare il 50%. Tale condizione inoltre è più comune in donne non fumatrici e ansiose, mentre risulta meno riscontrabile nei pazienti ipertesi con danno d'organo, qualora vengano

effettuate più misurazioni o qualora il medico non partecipi al monitoraggio della pressione (10). Essa inoltre è riscontrabile in tutti i gradi di ipertensione, soprattutto il primo. Sembra determinare un lieve aumento rispetto alla popolazione generale del rischio cardiovascolare (Cardiovascular Risk, CVR) e della mortalità. E. Manios et Al. (21) hanno osservato come lo spessore medio-intimale carotideo sia aumentato nei soggetti con ipertensione da camice bianco rispetto ai soggetti normotesi. In particolare in coloro con ipertensione sistolica da camice bianco raggiunge valori simili a quelli riscontrati nei pazienti con SH (ipertensione sistolica isolata). Pertanto sulla base di questi dati i pazienti in cui viene identificata dovrebbero essere sottoposti ad ABPM, indice migliore del CVR effettivo.

- *Iipertensione mascherata (MH)*: Nonostante alla misurazione pressoria il soggetto abbia valori nel range di normalità, durante la maggior parte della giornata è sottoposto a situazioni di stress che lo rendono inconsapevolmente iperteso e di conseguenza esposto a un rischio cardiovascolare simile a quello dei soggetti con ipertensione conclamata. È riscontrabile più frequentemente nei soggetti giovani, maschi, fumatori, ansiosi, stressati, che svolgono attività fisica ad alti livelli e consumano alcool. Inoltre è più frequente in persone obese, dislipidemiche, diabetiche (10, 22). È altamente sottodiagnosticata dal momento che non è immediato pensare di sottoporre ad ABPM una persona i cui valori ottenuti durante la misurazione ambulatoriale siano nel range di normalità. Tuttavia da numerosi studi si evince che i soggetti che ne sono affetti presentano lo stesso rischio cardiovascolare e di mortalità di coloro in cui è stata diagnosticata un'ipertensione conclamata e pertanto come tale andrebbe trattata. Tra i vari studi a riguardo è interessante quello di E. Manios et Al. (23) in cui si dimostra come i soggetti con ipertensione mascherata sistolica o sisto-diastolica presentino un marcato aumento dello spessore medio-intimale carotideo e quindi un CVR nettamente aumentato.

1.3.1 Epidemiologia

L'ipertensione è il disturbo cardiovascolare più diffuso al mondo e, secondo l'OMS, colpisce 1,28 miliardi di adulti di età compresa tra i 30 e i 79 anni in tutto il mondo, due terzi dei quali vivono in Paesi a basso reddito. Nel 2019, la prevalenza media globale, standardizzata per età, dell'ipertensione negli adulti di età compresa tra i 30 e i 79 anni era riportata al 34% negli uomini e al 32% nelle donne. Nei paesi europei, la prevalenza è simile, con differenze tra i vari paesi e valori inferiori alla media nei paesi dell'Europa occidentale e superiori alla media nei paesi dell'Europa orientale. Nelle fasce di età <50 anni, l'ipertensione è più diffusa negli uomini, mentre l'aumento più marcato della pressione arteriosa sistolica (SBP) nelle donne a partire dalla terza decade di vita (e ancora di più dopo la menopausa) fa sì che la prevalenza dell'ipertensione nelle donne di età superiore (>65 anni). La SBP aumenta progressivamente con l'età, mentre la DBP aumenta solo fino all'età di 50-60 anni, seguita da un breve periodo di stagnazione e da una successiva lieve diminuzione. Ne consegue un aumento della pressione del polso (differenza tra SBP e DBP) con l'età (24).

1.3.2 Eziopatogenesi

L'ipertensione arteriosa viene classificata come essenziale (o primaria) e secondaria sulla base delle cause che ne hanno determinato l'insorgenza, che, come vedremo, possono essere note o non e corrette.

Circa il 95% dei pazienti ipertesi presenta una ipertensione definita primaria o essenziale, il cui background è una complessa integrazione di genetica, fattori ambientali e processi legati all'invecchiamento. Le principali alterazioni operano verso i sistemi che regolano la pressione arteriosa, specialmente l'aumento di attività del RAS e dell'aumento di resistenze periferiche (24).

1.3.3 Classificazione:

- **Essenziale:** Non vi è una causa ben definita. È in genere familiare e data da un "calderone multifattoriale" che ne favorisce l'insorgenza. Ricordiamo: una complessa predisposizione poligenica mirata alla ritenzione idrosalina, l'eccessivo introito di sodio con l'alimentazione, e/o il deficit di potassio, l'eccessivo introito calorico e di zuccheri con l'alimentazione, il sovrappeso e in

generale l'eccesso di adipe, difetti congeniti renali e la perdita di elasticità arteriosa. L'aumentata ritenzione di sodio comporta un aumento delle resistenze periferiche dato dallo scambio Na/Ca a livello della tonaca muscolare delle arteriole.

Per quanto riguarda i fattori di rischio ambientali i più importanti da considerare, come indicato dalle linee guida AHA/ASC 2017 e ESH 2023 (10, 25), sono:

- 1) Dieta: sono predisposti a sviluppare una patologia ipertensiva i soggetti che assumono sale ed alcool in eccesso e una quantità troppo scarsa di frutta e verdura, potassio, magnesio, calcio, proteine (soprattutto vegetali) e pesce. In particolare mentre l'eccesso di assunzione di sodio è correlato positivamente allo sviluppo di ipertensione e ad un aumento del rischio cardiovascolare (in particolare di ictus) l'assunzione di potassio esercita un effetto protettivo nei confronti degli stessi fenomeni. Occorre inoltre considerare che esistono soggetti che presentano ipersensibilità al sale, condizione per cui ad un incremento dell'introito di sodio si accompagna un incremento sproporzionato della pressione. Tale tratto è presente soprattutto nei soggetti neri, anziani, che presentano una pressione classificabile come normale-alta o comorbidità come CKD, DM o sindrome metabolica. Per quanto riguarda l'alcool esiste una relazione diretta tra il suo consumo e l'incremento della pressione;
- 2) Inattività fisica e sedentarietà;
- 3) Sovrappeso ed obesità: il valore di BMI è correlato in maniera diretta, lineare con l'ipertensione e i fattori di rischio associati. Esiste una forte relazione tra obesità infantile e rischio di sviluppare la patologia ipertensiva in età adulta.
- 4) Sindrome metabolica: condizione, secondo i criteri WHO, caratterizzata da alterata tolleranza al glucosio, alterata glicemia a digiuno (glicemia superiore a 100mg/dl lontano dai pasti) o insulino-resistenza più almeno due tra: ipertensione (BP $\geq 140/90$ mmHg); trigliceridi elevati (≥ 150 mg/dl); HDL ≤ 35 mg/dl nell'uomo o ≤ 39 mg/dl nella donna; obesità centrale (waist-to-hip ratio $> 0,9$ nell'uomo o $> 0,85$ nella donna o BMI > 30 kg/m²); microalbuminuria (escrezione urinaria di albumina ≥ 20 μg/min o rapporto albumina-creatinina ≥ 30 μg/g) (26).

- Secondaria: Rappresenta circa il 5-10% di tutte le forme di ipertensione arteriosa. L'ipertensione arteriosa secondaria comprende tutte le forme delle quali è nota la causa, è singola, identificabile e spesso correggibile. È generalmente caratterizzata da esordio in età giovanile (<40 anni), insorgenza improvvisa, causa primaria riconosciuta, resistenza ad una triplice terapia farmacologica che includa un diuretico. Inoltre, vi è la presenza di ipertensione maligna in cui esitano le ipertensioni non trattate, caratterizzate da una diastolica ≥ 110 mmHg, danno renale, ischemia glomerulo-tubulare, ialinosi, necrosi fibrinoide della media delle arteriole e microangiopatia trombotica. (17).

Le principali forme sono:

➤ RENALI:

- 1) Nefrovascolare è determinata da stenosi emodinamicamente significativa ($> 70\%$), mono o bilaterale, dell'arteria renale, o di sue diramazioni, con conseguente ipoperfusione renale. In genere le cause sono riconducibili a: placca aterosclerotica, compressione ab estrinseco da massa o da displasia fibro-muscolare, patologia che interessa le arterie di medio calibro, con morfologia tipica a "collana di perle"; è frequente nelle giovani donne.
- 2) La forma nefroparenchimale rappresenta l'evoluzione di un'ipertensione essenziale o nefrovascolare non trattata. Il glomerulo renale, sottoposto per anni ad elevate pressioni di filtrazione, va in sclerosi, prima focale poi segmentale, che esita nella perdita di nefroni, e di conseguenza della funzione renale, con insorgenza o progressione del quadro di ipertensione. Si instaura un circolo vizioso di nefropatia cronica, dettato dalla necessità da parte del rene di sopperire alla mancanza di nefroni aumentando l'attività dei rimanenti, andando così ad estendere anche ad essi il danno.

Il meccanismo di base esita nell'espansione del volume plasmatico, riduzione della capacità escretiva di sodio e acqua, esaltazione delle vie vasocostrittrici, a discapito delle vasodilatatrici, e progressivo calo della velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Essendo i valori di pressione sistolica

riconducibili a gittata sistolica, volume plasmatico e resistenze periferiche, inizialmente si assiste ad un aumento della pressione sistolica isolata, nel lungo termine poi, dato che l'aumento della rigidità dei vasi arteriosi conferisce una diminuzione delle resistenze, si instaura un quadro di aumento della pressione differenziale.

- ENDOCRINE: la più comune causa di ipertensione su base endocrina è l'iperaldosteronismo primario, sia idiopatico che da adenoma (adenoma di Conn), è dato da un eccesso di aldosterone in circolo che viene prodotto in maniera non regolata (anche nell'obeso l'aldosterone è aumentato ma lì la differenza la fa la renina che è aumentata mentre nell'iperaldosteronismo primario è soppressa).

- VASCOLARI E POLMONARI:
 - 1) Coartazione dell'aorta: malformazione congenita, caratterizzata da una stenosi della porzione discendente dell'arco aortico (post istmica), subito dopo il legamento arterioso di Botallo e l'emergenza dei vasi epiaortici che portano il sangue ad encefalo e arti superiori. Nel tentativo di bypassare la stenosi, e garantire un'adeguata vascolarizzazione anche agli arti inferiori, si vengono a formare dei circoli collaterali attraverso l'a. ascellare, la toracica interna e le aa. intercostali. L'aumento del flusso, e quindi della pulsatilità, determina il caratteristico solco sottocostale visibile alla radiografia del torace. Il quadro clinico si caratterizza per ipertensione arteriosa brachiale e calo della pressione arteriosa femorale e relativi polsi iposfigmici.
 - 2) Sindrome delle apnee ostruttive (OSAS): disturbo caratterizzato da collasso totale (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree durante il sonno. È una delle principali cause di ipertensione resistente al trattamento, la patogenesi di fondo risiede nell'attivazione del sistema ortosimpatico, contrariamente al

fisiologico calo che dovrebbe verificarsi di notte, in risposta ad uno stato di ipossia, sia centrale che periferico.

3) Middle aortic syndrome (MAS): ipoplasia e rigidità dell'aorta e delle arterie renali, che appaiono filiformi ma comunque attraversate da flusso all'eco-doppler. Le complicanze possono essere cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa.

➤ **MONOGENICHE:** Sono forme di ipertensione arteriosa causate da mutazioni a geni coinvolti nella regolazione del sodio. Si trasmettono secondo le leggi di Mendel e determinano patologie a insorgenza precoce (solitamente sono pazienti che riferiscono di aver avuto ictus ed eventi cardiovascolari in giovane età). Anche qui dieta e fattori ambientali giocano un ruolo fondamentale sulla gravità della patologia. La principale è la sindrome di Liddle.

Conosciuta anche come “pseudo-iperaldosteronismo”, è una rara forma monogenica di ipertensione, a trasmissione autosomica dominante, causata da una mutazione con guadagno di funzione del gene che codifica per le subunità regolatorie $\gamma\beta$ dei canali ENaC. I canali rimangono espressi sulla membrana apicale per più tempo, di pari passo si assiste ad un aumentato riassorbimento di Na (e acqua per osmosi), con aumento dell'escrezione di potassio. Si caratterizza così un quadro di ipervolemia, ipertensione, ipokaliemia e soppressione dell'attività reninica e dell'aldosterone. È facilmente correggibile con dieta iposodica e supplementi di potassio. Si menzionano altre forme quali: la sindrome GRA (aldosteronismo glucocorticoide rimediabile), o iperaldosteronismo familiare di tipo 1, consiste nella formazione di un gene dato dalla fusione della subunità regolatoria al 5' di CYP11B1 che conferisce la responsività all'ACTH e della sequenza distale CYP11B2, codificante l'aldosterone. Comporta quindi un incremento del riassorbimento di sodio, ritenzione idrica e ipertensione. La sindrome di Gordon, o Pseudoipoaldosteronismo di tipo II, è una forma autosomica dominante di ipertensione associata ad iperkaliemia, acidosi metabolica senza gap anionico. La sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi, data da assente o ridotta attività

della 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi, comporta una spiccata attività mineralcorticoide da parte dei glucocorticoidi. Ciò esita in ipertensione, ipokaliemia e alcalosi metabolica. A seguire anche la sindrome di Bilginturan, iperaldosteronismo familiare di tipo II, etc...

- IATROGENE E FARMACOLOGICHE
- GRAVIDICHE: dovute a difettoso processo di placentazione attorno alla 20a settimana, non si assiste alla “slaminamento” delle arterie spirali, con mancata caduta delle resistenze periferiche e mantenimento di basso flusso placentare.
- NEUROLOGICHE
- DA STRESS ACUTO
- DA AUMENTO DEL VOLUME INTRAVASCOLARE

1.3.4. Danno d'organo (HMOD)

L'ipertensione arteriosa è un chiaro fattore di rischio, sia indipendente che cumulativo, di danno d'organo (HMOD). Anni e anni di esposizione comportano un danno endoteliale del distretto arterioso, che si manifesta in una serie di segni e sintomi multi-organo.

- VASI: Per quanto riguarda le arterie di grosso e medio calibro l'elevata pressione cui sono sottoposte determina un incremento del rischio di aterosclerosi, la cui fase precoce si identifica con ispessimento di parete. Il rimaneggiamento di parete nei vari distretti può condurre poi ad evento più o meno acuto. Se sono interessati i vasi epiaortici si acquisisce una predisposizione ad eventi cerebrovascolari, quali icuts e TIA. Altresì, lo stesso processo a carico delle coronarie determina un aumento del rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica di grado e gravità variabile, dall'angina stabile all'infarto miocardico acuto, e dunque alle sue conseguenze, e alla morte cardiaca improvvisa. Come riportano Sirous et Al.(28), con l'ultrasonorografia è possibile valutare le arterie carotidi e trarne informazioni riguardo l'ispessimento mio-intimale (IMT), sia della carotide comune che della carotide interna, la presenza di placche, definite come IMT locale di 1.5 mm (range tra 12 e 19 mm) o l'ispessimento locale di parete pari o

superiore al 50 % dell'area circostante, il loro volume, il restringimento luminale e lo stress di parete. Sebbene nella pratica clinica vi è un largo ricorso all'indagine ecografica della biforcazione carotidea, è invece emerso che sembra essere la carotide interna ad avere una maggiore correlazione con la patologia coronarica (coronary artery disease, CAD). Dunque questa indagine, facilmente eseguibile e di basso costo, può aiutare ad individuare la CAD sin dagli stadi iniziali e predire il rischio di futuro stroke (ictus) o eventi cardiovascolari. Per quanto riguarda le arteriole e le piccole arterie, sottoposte a anni di pressioni elevate, vanno incontro ad iperplasia dell'endotelio e ipertrofia della tonaca muscolare, fino alla sclerosi e rarefazione arteriolare, responsabile di un aumento importante delle resistenze periferiche (le tipiche conseguenze sono disfunzione erettile, necrosi asettica della testa del femore e ictus lacunari).

- CUORE: sia per l'aumento delle resistenze periferiche dovuta alla vasocostrizione,, e quindi del postcarico, che per l'esposizione ad alti livelli di angiotensina II, il miocardio ventricolare sinistro si adatta all'aumento pressorio andando incontro a rimodellamento e successivamente ad ipertrofia concentrica. Nell'ipertrofia però l'ispessimento di parete non si accompagna ad un aumento del volume della cavità ventricolare, così come nel rimodellamento, all'aumento della massa cardiaca (impalcatura di sarcomeri in parallelo), a discapito della camera ventricolare, non vi è consensuale aumento della rete vascolare, quanto della fibrosi interstiziale. Ciò comporta in cronico un ridotto rilasciamento, quindi disfunzione diastolica, con diminuzione della perfusione coronarica in diastole e conseguenziale aumento del rischio ischemico. Col tempo si possono avere gravi complicanze come scompenso cardiaco sinistro, scompenso cardiaco congestizio e infarto del miocardio. Guanhua Su et Al. (29) sottolineano come un'altra alterazione cardiaca frequente, soprattutto nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata e/o sindrome metabolica, sia la dilatazione dell'atrio sinistro.
- RENE: Fotoula Babatsikou e Assimina Zavitsanou definiscono l'ipertensione come causa e conseguenza del danno renale. (30). La genesi e il progressivo deterioramento del danno renale sono riconducibili a variazioni della pressione arteriosa, all'emodinamica glomerulare e alla alterata produzione e degradazione della matrice mesangiale, a loro volta tutti fattori influenzati dall'angiotensina II

(41-44). Nel tentativo di arginare la perdita di nefroni, subentrano meccanismi adattativi in grado di facilitare il mantenimento della funzione renale (31). I cambiamenti includono l'incremento delle dimensioni renali, della pressione sistemica e intraglomerulare (41, 42). Uno dei fattori coinvolti nella progressione del danno renale è legato all'accumulo di matrice extracellulare. Si è visto che l'angiotensina II forza e stressa i glomeruli, i quali rispondono con l'espansione della matrice extracellulare e l'espressione del collagene di tipo 1 e 3, che esita in sclerosi glomerulare. L'accumulo di matrice si verifica sia per l'aumento di produzione che per deficit di degradazione.

In aggiunta alla vasocostrizione dell'arteriola (prevalentemente) efferente, l'angiotensina II aumenta la pressione colloidale-osmotica, migliorando la forza motrice che guida il riassorbimento di sodio e acqua. Il danno al microcircolo è responsabile della nefropatia ipertensiva, caratterizzata morfologicamente da ialinosi, nefroangiosclerosi ialina, atrofia tubulare e infiammazione interstiziale. Inizialmente il rene perde la capacità di autoregolazione del flusso. Questa comporta dapprima ipertensione glomerulare, successivamente sclerosi dei glomeruli e quindi perdita di nefroni. Il tutto si traduce in una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare fino alla comparsa di insufficienza renale cronica, fattore prognostico sfavorevole per mortalità ed eventi cardiovascolari. La proteinuria è variabile, talvolta massiva.

Il deterioramento della funzione renale può essere individuato attraverso indagini laboratoristiche, avvalendosi di formule standardizzate per la stima del filtrato glomerulare (VFG) basate su una serie di valori, che differiscono in base alla formula utilizzata, ma che hanno tutte come dato principale la creatinina sierica. Ancora, un parametro di forte rilevanza nel determinare presenza ed entità del danno renale è la microalbuminuria. Le elevate pressioni intraglomerulari possono causare microalbuminuria (definita come escrezione urinaria di albumina di 30-300 mg/die, o 20-200 µg/min) grazie all'aumento della pressione di filtrazione glomerulare, è a tutti gli effetti un marker precoce di danno renale (45), Oltre ad essere un fattore di rischio indipendente per stroke/ictus, infarto miocardico e scompenso cardiaco è anche spesso associata alla sindrome metabolica, all'insulino-resistenza, all'obesità, ipertensione e dislipidemia.

- RETINA: è uno degli organi più sensibili al danno mediato da ipertensione, difatti, numerosi studi hanno confermato la forte associazione tra la presenza di segni di retinopatia ipertensiva e pressioni arteriose elevate (32). Insieme al diabete mellito, l'ipertensione si configura come causa principale acquisita di retinopatia. Le lesioni retiniche di riscontro sono:
 - Vascolari, le arterie vengono “stirate”, cui rispondono contraendosi e opponendo resistenza, fino allo sfiancamento, diventando filiformi e dalla alterata permeabilità;
 - Extravascolari, il cui danno è legato prevalentemente all'emorragia, all'edema retinico e maculare, agli essudati duri e al danno assonale.

Vi sono quattro gradi di retinopatia ipertensiva:

- 1) Lieve assottigliamento generalizzato;
- 2) Marcati assottigliamenti focali, arterie filiformi, aspetto delle pareti arteriose a filo di rame e segno di Salus (deflessione venosa allo scavalcamento arterioso);
- 3) Ectasie venose e segno di Bonnet (piccole emorragie e essudati duri da aumentata permeabilità endoteliale), segno di “*macular star*”(disposizione di essudati duri e cotonosi);
- 4) Aggravamento del terzo stadio, è il gradino più grave e si manifesta con papilledema (segno soprattutto in acuto di ipertensione maligna), e segno della baionetta (l'arteria sembra “tranciare” la vena, scompare e riappare fuori asse).

Il danno retinico dei primi due gradi, caratterizzato dalla presenza focale o diffusa di restringimento del lume arteriolare e/o nicking arteriolare, risulta poco specifico e difficilmente distinguibile, di conseguenza ha scarso valore predittivo. Al pari di altri distretti arteriolari, quello retinico rappresenta un utile indicatore del rimodellamento del microcircolo.

È importante sottolineare come il danno ipertensivo retinico si possa manifestare anche con occlusioni venose retiniche o di branca (in cui le venule sono spesso intaccate dal processo di rimodellamento fibrotico che interessa le arteriole), occlusioni arteriose e neuropatia ottica ischemica. Necessarie per la diagnosi l'anamnesi, l'esame del *fundus* e l'oftalmoscopia diretta.

- ENCEFALO: L'ipertensione è un fattore di rischio non solo per l'evento cerebrale acuto ma anche cronico asintomatico o paucisintomatico. A livello encefalico il danno vascolare può comportare ictus, TIA, demenza multifartuale (demenza dovuta a numerosi ictus lacunari che si sono verificati col tempo a carico di piccole arterie perforanti, con conseguente depauperamento neuronale), emorragie subaracnoidee, accumulo e diminuzione della rimozione di materiale extracellulare a causa di lipoalinosi a livello dei vasi e grovigli neurofibrillari in corrispondenza delle lacune. In particolare gli ictus emorragici/emorragie cerebrali profonde, dette "a sede tipica", causati dalla rottura delle arterie penetranti, interessano gangli della base, putamen, talamo e tronco encefalico: sono le zone più frequentemente colpite dall'ipertensione arteriosa anche per il vigente gradiente pressorio maggiore alla base rispetto alla volta. La presenza di microemorragie nelle lacune spesso risulta associata ad una maggiore severità degli ictus lacunari (di dimensioni tra 2-20 nm di diametro) (33). Inoltre una emergenza ipertensiva può essere responsabile della cosiddetta encefalopatia ipertensiva, caratterizzata dalla perdita dell'autoregolazione cerebrale, fenomeno per cui il calibro delle arterie encefaliche si adegua alle variazioni pressorie affinché il flusso sanguigno resti costante. Ciò comporta una trasudazione di plasma con conseguente sviluppo di edema cerebrale. L'encefalopatia ipertensiva rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo importante per lo sviluppo di ictus negli anni successivi (34). Il segno patognomonico di encefalopatia ipertensiva è il papilledema.

1.3.5 Diagnosi

La diagnosi di ipertensione si pone per i seguenti valori pressori nei vari setting clinici:

- OBPM: SBP \geq 140 mmHg e/o DBP \geq 90 mmHg
- HBPM: SBP \geq 135 mmHg e/o DBP 85 mmHg
- ABPM: va in base a 1) la media delle letture pressorie giornaliere e notturne, con valori di SBP \geq 130 mmHg e/o DBP \geq 80 mmHg, 2) la media delle letture giornaliere, SBP \geq 135 mmHg e/o DBP \geq 85 mmHg, 3) la media delle letture notturne, SBP \geq 120 mmHg e/o DBP \geq 70 mmHg.

Sebbene già descritte singolarmente, è doveroso precisare che le succitate forme di misurazione della pressione arteriosa sottendono a precise indicazioni, in particolar modo l'esecuzione del monitoraggio pressorio domiciliare (HBPM) e delle 24 ore (ABPM). Stando a quanto riportano le linee guida ESH 2023 e 2018 (10, 22) ABPM e HBPM sono procedure che condividono numerose indicazioni e sono in grado di identificare casi di:

- ipertensione da camice bianco (e.g. ipertensione di grado 1 alla OBPM o BP marcatamente elevata senza danno d'organo/HMOD);
- ipertensione mascherata (pressione office normale-alto pressione office normale in pazienti con danno d'organo p alto rischio CV);
- in pazienti sotto trattamento per: confermare fenomeni di ipertensione non controllata e vera ipertensione resistente, valutare la pressione nell'arco delle 24 ore nei pazienti ad alto rischio, valutazione di sintomi indicativi di ipotensione (specie nei pazienti anziani);
- sospetta ipotensione posturale o postprandiale in pazienti in trattamento;
- esagerata risposta pressoria all'esercizio fisico;
- variabilità sostanziale alle misurazioni in office.

In aggiunta vi sono indicazioni mutuamente specifiche per:

- ABPM: valutazione della PB notturna e del dipping status (OSAS, CKD, diabete, ipertensione su base endocrina o disfunzione autonoma), paziente non in grado di eseguire una HBPM, o fenomeno ansioso-reattivo all'auto-misurazione, e gravidanza. Nello studio OXIMAPA (35) viene confermata l'associazione tra OSAS e lo scarso controllo dei valori pressori soprattutto notturni rilevati tramite ABPM
- HBPM: Follow up a lungo termine del trattamento per migliorare l'aderenza al trattamento stesso e il controllo pressorio, pazienti non in grado di eseguire una ABPM o discomfort non trascurabile durante la procedura.
- Ripetere la valutazione non ambulatoriale (non OBPM): conferma di effetto camice bianco o ipertensione mascherata in pazienti trattati e non.

- Misurazione della pressione arteriosa:

È già stato visto come la diagnosi di ipertensione passi per un'adeguata misurazione, dall'esecuzione materiale, all'individuazione di fattori in grado di alterare i valori ottenuti, alle metodiche a nostra disposizione e relative indicazioni, in particolare per ABPM e HBPM.

In sintesi quest'ultime due metodiche sono indicate per la conferma diagnostica di ipertensione, il follow up e la valutazione del controllo pressorio nel paziente iperteso con diagnosi confermata. A causa dei numerosi fattori che la alterano i valori ottenuti dalla misurazione, per quanto durante l'esecuzione ci si attenga alle raccomandazioni, la sola OBPM non è sufficiente.

Nei soggetti anziani, diabetici e in altre condizioni che predispongono allo sviluppo di ipotensione ortostatica è utile misurare la pressione sia in clinostatismo che ortostatismo. Si parla di ipotensione ortostatica se il soggetto presenta una caduta della SBP ≥ 20 mmHg o della DBP ≥ 10 mmHg entro 3 minuti dall'assunzione della posizione eretta. In questi pazienti si ha una prognosi peggiore per mortalità ed eventi cardiovascolari. Jerome L. Fleg et Al. (36) durante l'esecuzione dello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) in particolare sottolineano l'aumento del rischio di andare incontro a scompenso cardiaco, ospedalizzazione e morte nei soggetti con questa condizione. Stephen B. Juraschek et Al. (37) dimostrano come inoltre l'ipotensione ortostatica comporti un notevole aumento del rischio di cadute e quindi di traumi e fratture non solo nei soggetti anziani, ma anche in quelli di mezza età.

Bisogna poi sempre associare la misurazione della frequenza cardiaca alla misurazione della pressione dal momento che rappresenta un fattore predittivo indipendente di morbilità e mortalità in alcune condizioni patologiche come l'ipertensione.

Inoltre, come scritto nelle linee guida ESC/EHA 2018 e ESH 2023 (10,22) è di crescente interesse la *misurazione della pressione arteriosa centrale* in quanto rappresenta il vero carico imposto a cuore, encefalo, reni e grandi arterie (come riportato successivamente).

▪ Anamnesi

Come riportato sulle linee guida ACC/AHA 2017 (25) è necessario indagare all'anamnesi:

- Fisiologica: lo stile di vita del soggetto, abitudini alimentari, attività fisica, abitudine tabagica, il ricorso a sostanze stupefacenti, impiego lavorativo e alcol;
- Familiare: malattie ereditarie, ipertensione arteriosa, diabete ed eventi cardiovascolari prematuri e non (10);
- Patologica remota: il riscontro di elevati valori pressori in precedenza e, se presente, la terapia antipertensiva intrapresa. Inoltre è utile conoscere l'eventuale presenza di patologie e condizioni che possono essere causa di ipertensione secondaria come ad esempio il morbo di Cushing, eventuali patologie renali come la malattia del rene policistico (Polycystic Kidney Disease, PKD), forme di iperaldosteronismo, patologie tiroidee, feocromocitoma, abuso di farmaci / sostanze come contraccettivi orali, FANS, steroidi, cocaina o liquirizia. Nelle donne bisogna ricercare una storia di ipertensione correlata alla gravidanza, o l'uso di contraccettivi ormonali. Di fondamentale importanza è la conoscenza di precedenti eventi cardiovascolari (cardiopatía ischemica, ictus/TIA), scompenso cardiaco, diabete, dislipidemie al fine di stratificare correttamente il rischio CV globale (10);
- Patologica prossima: vanno studiati i motivi che hanno condotto il soggetto dal medico, come ad esempio visione alterata, mal di testa, deficit sensitivi o motori, dolore toracico, cardiopalmo, dispnea, edemi declivi, sete, poliuria, nicturia, ematuria, *claudicatio intermittens*, estremità fredde, apnee durante il sonno e deficit cognitivo (10,22).

▪ Esame obiettivo

L'esecuzione di un esame obiettivo accurato è utile sia per l'inquadramento della patologia ipertensiva che per l'identificazione di segni e sintomi di danno d'organo. Come riportano le linee guida ESC/ESH 2018 (22) e le più recenti linee guida ESH 2023 (10), oltre alla corretta misurazione della pressione, di cui si è ampiamente

parlato nei paragrafi precedenti, è utile misurare i dati antropometrici quali altezza, peso, BMI, circonferenza vita, collo, fianchi per identificare una condizione di obesità, comorbidità comune e importante fattore di rischio CV.

All'*ispezione* vanno ricercati segni suggestivi di ipertensione secondaria: il gibbo, le strie rubre e la redistribuzione del grasso con obesità tronculare associata a assottigliamento degli arti, quale spia di morbo di Cushing. Ancora, l'ispessimento cutaneo, la diradazione pilifera, alopecia, ispessimento ungueale, possono suggerire un ipotiroidismo.

Con la *palpazione* è importante studiare i polsi arteriosi. Una loro asimmetria in ampiezza tra braccio destro e braccio sinistro potrebbe essere dovuta ad una stenosi della succlavia, mentre un polso iposfigmico a livello di entrambe le arterie femorali associato alla registrazione di pressione bassa a questo livello, ed elevata a livello radiale, è fortemente indicativo di coartazione aortica o, se presente un riscontro di estremità fredde, di arteriopatia obliterante degli arti inferiori (se bilaterale, e clinica peculiare di accompagnamento, si pensa alla sindrome di Leriche).

Un polso molto irregolare, aritmico e diseguale in ampiezza, invece è fortemente indicativo di fibrillazione atriale, importante fattore di rischio per TIA, ictus e arteriopatia obliterante periferica (AOP). La palpazione andrebbe eseguita anche ai fianchi per rilevare eventuali masse renali, qualora siano apprezzabili (10, 22). Se quest'ultimo reperto è presente va approfondito con ulteriori esami in quanto potrebbe suggerire la presenza di policistosi renale, possibile causa di ipertensione secondaria.

L'*auscultazione* deve essere effettuata a livello di cuore, carotidi, arterie renali e aorta. A livello cardiaco il riscontro di un aumento della frequenza indica un aumento del rischio di cardiopatia, dato il maggiore lavoro cardiaco. Inoltre è importante indagare la presenza di III o IV tono, indicativi di scompenso cardiaco, e di soffi. Un soffio aortico in sistole è ragionevole ipotizzare la presenza di ipertrofia miocardica. Soffi a livello delle arterie renali e/o delle carotidi suggeriscono la presenza di placche aterosclerotiche emodinamicamente significative e, nel primo caso, una forma di ipertensione nefrovascolare, mentre nel secondo caso un aumento del rischio di eventi cerebrovascolari.

Un altro esame utile è il *fundus oculi*: come riportato in precedenza alterazioni dei vasi retinici sono correlate con un aumento del rischio di sviluppare cardiopatie che quindi possono essere prevenute.

- Esami di laboratorio

Come riportato nelle linee guida ACC/AHA 2017 (25), le linee guida europee 2018 (22) e 2023 (10), le indagini di laboratorio sono utili per valutare o meno la presenza di fattori di rischio aggiuntivi, ricercare cause secondarie di ipertensione e il danno d'organo ed ottenere informazioni di base per impostare una terapia adeguata.

Di routine andrebbero eseguite:

- *Emoglobina e ematocrito*: l'anemia è sicuramente un fattore di rischio aggiuntivo per eventi cardiovascolari, mentre il riscontro di ipertensione ed ematocrito superiore alla norma sono suggestivi di policitemia
- *Elettroliti*: Sodiemia e potassiemia sono esami fondamentali per impostare il dosaggio corretto di ACE inibitori, sartani e diuretici. Inoltre il riscontro di ipernatriemia e ipokaliemia alla prima diagnosi di ipertensione potrebbe suggerire la presenza di un iperaldosteronismo che quindi va indagato con ulteriormente;
- *Glicemia a digiuno*: se >100 mg/dl occorre effettuare test aggiuntivi per diagnosticare un eventuale diabete, o alterazione della sensibilità insulinica sottostante, importante fattore di rischio CV;
- *Profilo lipidico*: colesterolemia totale, colesterolo HDL, trigliceridi. Il colesterolo LDL viene calcolato per evitare sottostime. La formula usata è la Friedewald: colesterolo LDL = colesterolo Tot – (colesterolo HDL + 1/5 trigliceridi). Tale formula è consigliata per valori di trigliceridi fino a 400 mg/dl, al di sopra (fino a 800 mg/dl) si può calcolare il colesterolo LDL con altre formule o misurarlo direttamente (38). Nella Friedewald si divide per 1/5 perché si è visto che nelle lipoproteine che trasportano trigliceridi (VLDL) il rapporto in mg tra trigliceridi trasportati e colesterolo è 5:1, quindi per 5 mg di trigliceridi trasportati c'è 1 mg di colesterolo trasportato. In questo modo abbiamo la stima di quanto colesterolo è trasportato dalle lipoproteine aterogene che non sono LDL. Per una stima del colesterolo LDL ancora più precisa, si sottolinea che,

per valori di trigliceridi ≥ 200 mg/dl, è bene avvalersi del metodo Martin/Hopkins, una semplice tabella che si basa su colesterolo non-HDL e sui livelli di trigliceridi. Essendo la dislipidemia un fattore di rischio aggiuntivo, va cercata, identificata e, se presente, trattata;

- *Creatinina sierica, eGFR(o VFG), esame urine (esame microscopico, stick per proteinuria, test per microalbuminuria)*: sono tests utili per studiare la funzione renale e l'eventuale presenza di insufficienza renale cronica (IRA). In particolare una diminuzione della funzione renale è suggerita da aumento della creatinina, riduzione della velocità di filtrazione glomerulare e riscontro di proteinuria;
- *Uricemia*: l'iperuricemia correla con una riduzione di flusso renale e con la nefrosclerosi.
- *TSH*: l'ipertiroidismo può determinare secondariamente ipertensione mentre l'ipotiroidismo può essere causa di dislipidemia secondaria.

Esami aggiuntivi che andrebbero eseguiti sulla base di anamnesi, esame obiettivo e risultati di quelli di routine sono:

- *HbA1c*: va effettuata se la glicemia a digiuno risulta superiore a 100 mg/dl o se il soggetto ha già una diagnosi precedente di diabete. Tale test è informativo riguardo all'andamento del controllo glicemico dell'ultimo mese, e i suoi target, nel paziente diabetico, vanno personalizzati sulla base dell'età e comorbidità del paziente (e.g. nel paziente anziano- grande anziano, sono accettabili valori di emoglobina glicata pari a 8%) (39);
- *Proteinuria quantitativa; sodiuria, potassiuria e loro rapporto; rapporto tra albuminuria e creatininemia*: offrono informazioni più dettagliate sulla funzione renale.

Se da anamnesi, esame obiettivo ed esito degli esami di laboratorio di routine e aggiuntivi nasce il sospetto di ipertensione secondaria se necessario occorre sottoporre il soggetto ad ulteriori indagini al fine di ricercarne la causa:

- *Iperaldosteronismo primario*: attività reninica plasmatica, aldosterone plasmatico, rapporto aldosterone-renina; test di conferma (carico orale di sodio, soluzione salina, soppressione di fludrocortisone, test al captopril);

- *Feocromocitoma*: misurazione di metanefrine frazionate urinarie o di metanefrine plasmatiche
- *Morbo di Cushing*: cortisolo urinario delle 24 ore e test da soppressione con desametasone.

- Indagini strumentali e di imaging

Le metodiche di diagnostica per immagini ed ulteriori esami strumentali sono importanti per la ricerca del danno d'organo e in alcuni casi per confermare il sospetto di ipertensione secondaria.

Come si evince dalle linee guida ESH/ESC 2018 (22), dalle linee guida americane ACC/AHA 2017 (25) e dalle linee guida ESH 2023 (10), gli esami più importanti per la ricerca del danno d'organo sono:

- *ECG a 12 derivazioni*: è utile per identificare l'HMOD, ovvero il danno indotto da ipertensione, come l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), quadri di sovraccarico ventricolare o *strain*, ischemia miocardica, anomalie di conduzione, dilatazione atriale sinistra e aritmie, prima tra tutte la fibrillazione atriale (FA).

La LVH può essere diagnostica con l'indice:

- Sokolw-Lyon voltage: $SV1+RV5$ (o $V6$) $>3,5mV$;
- Cornell voltage: $RaVL + SV3 \geq 20$ mm per le donne e ≥ 28 mm per gli uomini;
- Cornell duration: $(RaVL + SV3) \times$ durata del QRS ≥ 2440 mm x ms (+8 mm se uomini).

L'ECG andrebbe eseguito in tutti i soggetti di età superiore a 55 anni. Tuttavia c'è da ricordare che la sensibilità di questa metodica per la diagnosi di LVH, che rappresenta un fattore di rischio indipendente, è piuttosto bassa. Peter M. Okin et Al. (40) hanno studiato come la positività sia dell'indice di Sokolow-Lyon che del prodotto tra il Cornell's Voltage per la durata del QRS sia associata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e mortalità 4,70-5,80 volte in più rispetto alla presenza di uno solo dei due criteri.

Se vi è il sospetto di aritmie o episodi ischemici vi è l'indicazione a eseguire un ECG holter delle 24 ore. La FA è un fattore di rischio importante di eventi CV, in particolare di ictus.

- *Ecocardiografia*: metodica più sensibile dell'ECG nella diagnosi di LVH e quindi risulta molto utile per la stratificazione del rischio CV. I limiti usati come cut-off per parlare di LVH sono fissati a 95 g/m^2 (si indicizza la massa ventricolare per la superficie corporea o per l'altezza elevata alla 1.7 nei pazienti obesi) per le donne e a 115 g/m^2 per gli uomini, sebbene il rischio CV aumenti linearmente al crescere della massa del ventricolo (LVM). La misurazione dello spessore relativo di parete o il rapporto parete/raggio ($2 \times$ spessore di parete posteriore / diametro telediastolico) permette di capire la geometria della LVH. In particolare si parla di LVH concentrica se lo spessore parietale relativo è $>0,42$ si ha ipertrofia ventricolare, detta concentrica, o mista (sia concentrica che eccentrica) se coesistono un aumento della LVM, dilatazione e uno spessore di parete relativo $> 0,42$; rimodellamento eccentrico se uno spessore parietale relativo $< 0,32$ si accompagna a dilatazione e ad una normale LVM. Tutte queste condizioni sono indicative di un rischio CV aumentato, ma in particolare lo è la LVH. Questa comporta una riduzione del rilasciamento e un deficit del riempimento del ventricolo sinistro e quindi una disfunzione diastolica, di comune riscontro negli ipertesi di lunga data. L'ipertrofia concentrica, rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo. Il Doppler transmitralico combinato con il Doppler pulsato dell'anulus mitralico determinano in misura maggiore la capacità di rilasciamento cardiaco, dunque sono utili a predire la comparsa di scompenso e la mortalità. La cardiopatia ipertensiva, si manifesta con la disfunzione diastolica, la quale viene misurata con il rapporto E/e' dove E è la velocità transmitralica precoce di riempimento e e' è la velocità di rilasciamento, sempre in fase precoce. La riduzione della velocità di rilasciamento (e') è abbastanza caratteristica della cardiopatia ipertensiva, ne consegue un aumento del rapporto E/e' , al di sopra del valore cut-off >9 . Il volume indicizzato atrio sinistro o LAVi fornisce informazioni sulla dilatazione atriale sinistra. In particolare se esso risulta $\geq 0,34 \text{ mL/m}^2$

(valore cut-off) rappresenta un fattore di rischio per scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, ictus ischemico e mortalità. La dilatazione dell'atrio sinistro, specie in assenza di fibrillazione atriale o difetti valvolari, riflette, in cronico, le elevate pressioni di riempimento ventricolare.

L'ecocardiografia va ripetuta nel tempo dal momento che la regressione dei reperti patologici, evento possibile con un'adeguata terapia, determina una riduzione del rischio di eventi CV.

- *Risonanza magnetica cardiaca*: utile quando l'ecocardiografia non sia eseguibile e quando un ritardo diagnostico avrebbe conseguenze terapeutiche. Amy E. Bourchell et Al. (46) hanno evidenziato la superiorità della risonanza magnetica rispetto a ECG ed ecocardiografia in termini di sensibilità e specificità nel rilevare la LVH. Essa inoltre è in grado di identificare la fibrosi miocardica che si può riscontrare nei soggetti ipertesi da molto tempo.
- *Tomografia computerizzata*: Può essere impiegata in pazienti ipertesi per ottenere una angiografia coronarica non invasiva, specie per escludere patologia coronarica con sintomi atipici e quando i risultati di altre indagini sono ambigui.
- *Test da sforzo cardiaco*: va effettuato nel sospetto di ischemia miocardica. Le alterazioni della cinesi cardiaca indotte dallo sforzo sono specifiche di stenosi coronarica.
- *Ecocolordoppler carotideo*: permette di valutare l'ispessimento intimo-mediale (IMT) e l'eventuale presenza di placche. È quindi in grado di prevedere lo sviluppo di ictus e infarto miocardico. Vi è una forte relazione tra IMT e rischio CV. La presenza di placche è definita da un $IMT \geq 1,5$ o da un ispessimento focale di 0,5mm o almeno del 50% del valore dell'IMT delle regioni adiacenti. Athanasios Kolyviras et Al. (47) hanno studiato come esista una correlazione tra la variabilità della pressione diastolica notturna e il numero, la sede e le caratteristiche delle placche. Inoltre sempre nello stesso lavoro, è riportato che minore è la variabilità della pressione sistolica durante le 24 ore, maggiore è l'ecogenicità e quindi la stabilità delle formazioni ateromasiche.

- *Velocità dell'onda pulsatoria (PWV)*: correla con la rigidità dei vasi arteriosi. La rigidità aortica è un fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità. Non di usuale ricorso nella pratica clinica.
- *Indice caviglia-braccio (ABI)*: se esso $<0,9$ rappresenta un indice di arteriopatia periferica (PAD) e quindi di aterosclerosi avanzata. Eduardo D. E. Papa et Al. (36) dimostrano che gli individui che un $ABI > 0,9$ hanno un rischio raddoppiato per lo sviluppo di CAD e triplicato per la mortalità.
- *MRI encefalo*: permette di identificare il danno cerebrale asintomatico. Esso è caratterizzato da lesioni iperintense della materia bianca nelle T2 pesate e FLAIR, infarti lacunari e micro-emorragie (10, 22). Il riscontro di tali reperti è associato ad un aumento del rischio di ictus, decadimento cognitivo e demenza.

Nel caso vi sia il sospetto di una causa nefroparenchimale o nefrovascolare di ipertensione è utile eseguire *ecografia e doppler renale* al fine di valutare il flusso attraverso l'arteria, morfologia e dimensioni del rene.

1.3.6 Valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso

Le malattie cardiovascolari riconoscono un'eziologia multifattoriale, ovvero più fattori di rischio che, se non trattati, si sommano negli anni fino a rappresentare vere e proprie patologie e comorbidità.

In generale i fattori di rischio si classificano come:

- **Modificabili**: ipertensione, fumo, diabete, dislipidemie, obesità (BMI), sostanze stupefacenti, vita sedentaria e dieta;
- **Non modificabili**: età, sesso maschile, genetica (suggerita da eventi cardiovascolari precoci in famiglia), etnia.
- **Pregressi**: ictus, infarti, angina, arteriopatia ostruttiva acuta.

Per stimare adeguatamente il rischio cardiovascolare è necessario utilizzare un'appropriata metodologia.

Bisogna considerare un iter improntato sulla ricerca e l'individuazione dei fattori di rischio modificabili e non, con anamnesi, esame obiettivo, analisi di laboratorio e imaging.

Secondo le linee guida ESC per la valutazione del rischio cardiovascolare 2021 (38) si avanza per step, con l'obiettivo di individuare persone ad alto rischio e che beneficerebbero maggiormente di strategie di prevenzione. L'algoritmo comunemente impiegato è lo SCORE2, il quale stima il rischio CV a 10 anni, fatale e non, in pazienti europei senza precedenti eventi o diabete e di età compresa tra 40 – 69 anni (48). L'algoritmo SCORE2-OP stima il rischio di eventi CV fatali e non a 5 e 10 anni (infarto miocardico, ictus), in pazienti apparentemente sani di età ≥ 70 anni (49).

Le classi di rischio sono state modificate dalle precedenti linee guida, il rischio è stratificato in: basso-moderato, alto, molto alto.

Table 5 Cardiovascular disease risk categories based on SCORE2 and SCORE2-OP in apparently healthy people according to age

	<50 years	50 – 69 years	≥ 70 years ^a
Low-to-moderate CVD risk: risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
High CVD risk: risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
Very high CVD risk: risk factor treatment generally recommended ^a	$\geq 7.5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 15\%$

© ESC 2021

CVD = cardiovascular disease.

^aIn apparently healthy people ≥ 70 years old, the treatment recommendation for lipid-lowering drugs is Class IIb ('may be considered').

The division of the population into three distinct age groups (<50, 50–69, and ≥ 70 years) results in a discontinuous increase in risk thresholds for low-to-moderate, high, and very high risk. In reality, age is obviously continuous, and a sensible application of the thresholds in clinical practice would require some flexibility in handling these risk thresholds as patients move towards the next age group, or recently passed the age cut-off. Figure 5 illustrates how a continuous increase in age relates to increasing risk thresholds, and may be used as a guide for daily practice.

Gli elementi comuni che definiscono le carte SCORE2 e SCORE2-OP sono: valori di pressione sistolica, sesso, fumo, età, colesterolo non-HDL espresso in mmol/L. Si ricorda inoltre che le carte SCORE2-OP, a differenza delle SCORE2, sono dedicate a pazienti con età superiore a 70 anni e con una valutazione del rischio a 5 e 10 anni. Le carte del rischio europee sono stratificate sulla base del rischio CV attraverso l'analisi di dati provenienti da studi epidemiologici condotti tra il 1990 e il 2009 (38).

Vi sono poi fattori potenziali in grado di modificare il rischio CV. Sono fattori individuali che possono modificare e migliorare la predizione del rischio data dalle carte SCORE2/SCORE2-OP: etnia, fattori psicosociali, imaging (es. coronary artery calcium, CAC), fragilità (vedi Clinial Frailty Scale), genetica, storia familiare, determinanti socioeconomici, esposizione ad inquinanti ambientali, marcatori sierici e urinari, BMI (38).

Nella pratica clinica possono essere utilizzati appositi calcolatori del rischio come la ESC CVD Risk Calculation App (50) e la web-app www.humetelemed.it (51).

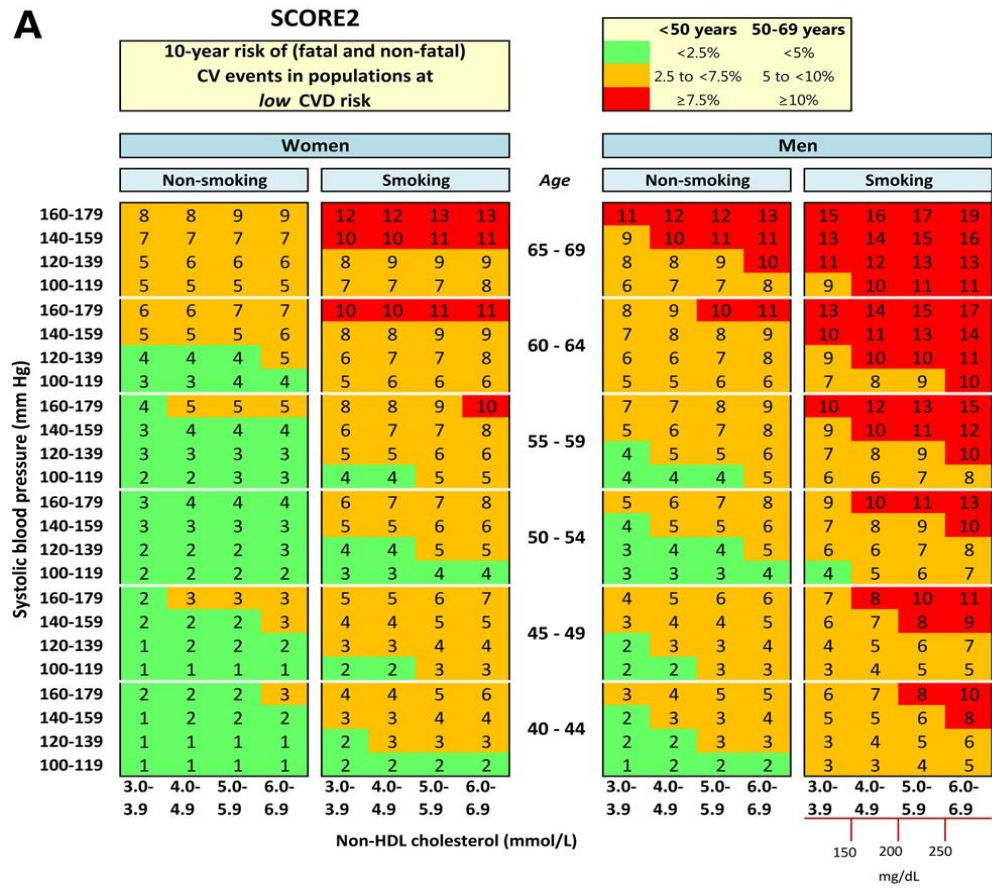
Di seguito le carte SCORE2 E SCORE2-OP (a 5 e 10 anni).

Figure A, B, C, D dello SCORE2, pagg. 42,43.

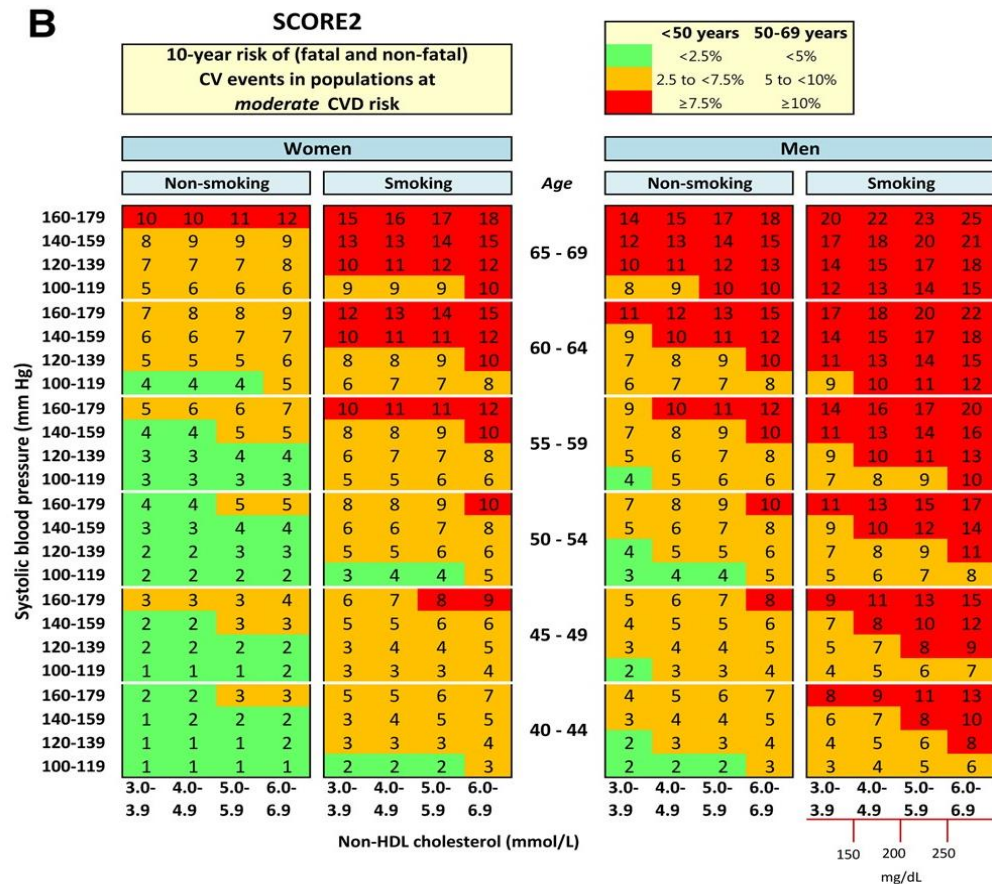
Figure SCORE-OP2 a 5 anni, rischio basso, moderato, alto e molto alto, pagg.44,45.

Figure SCORE-OP2 a 10 anni, rischio basso, moderato, alto e molto alto, pagg.46-49.

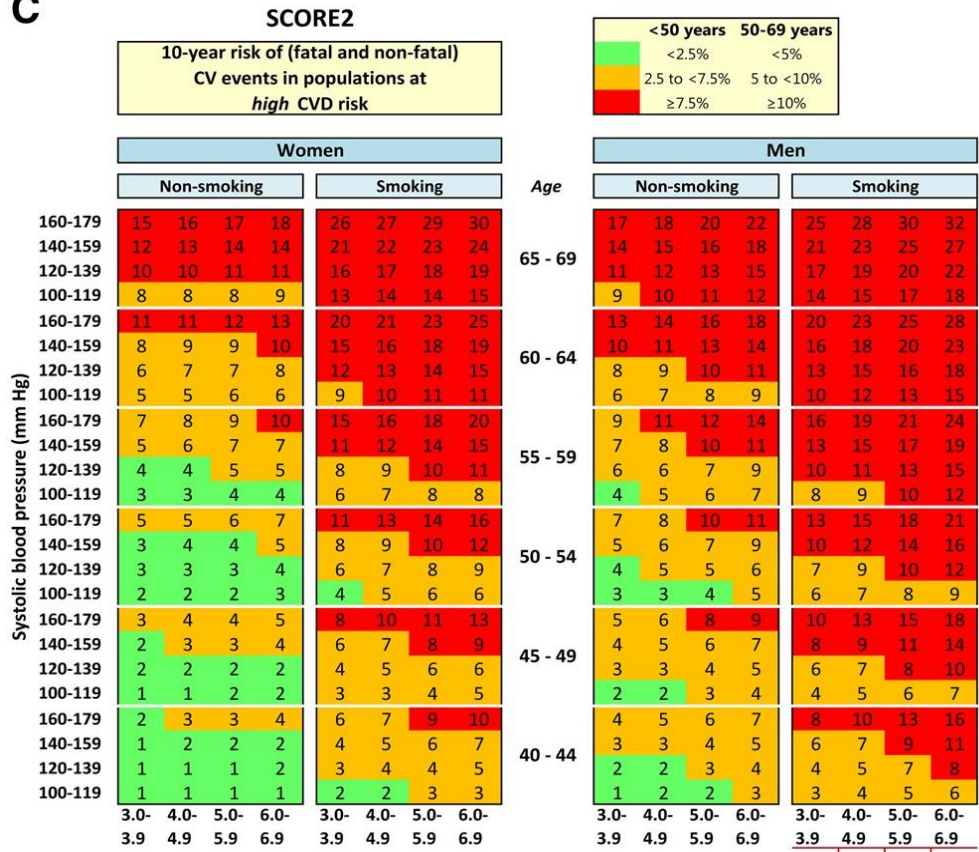
A



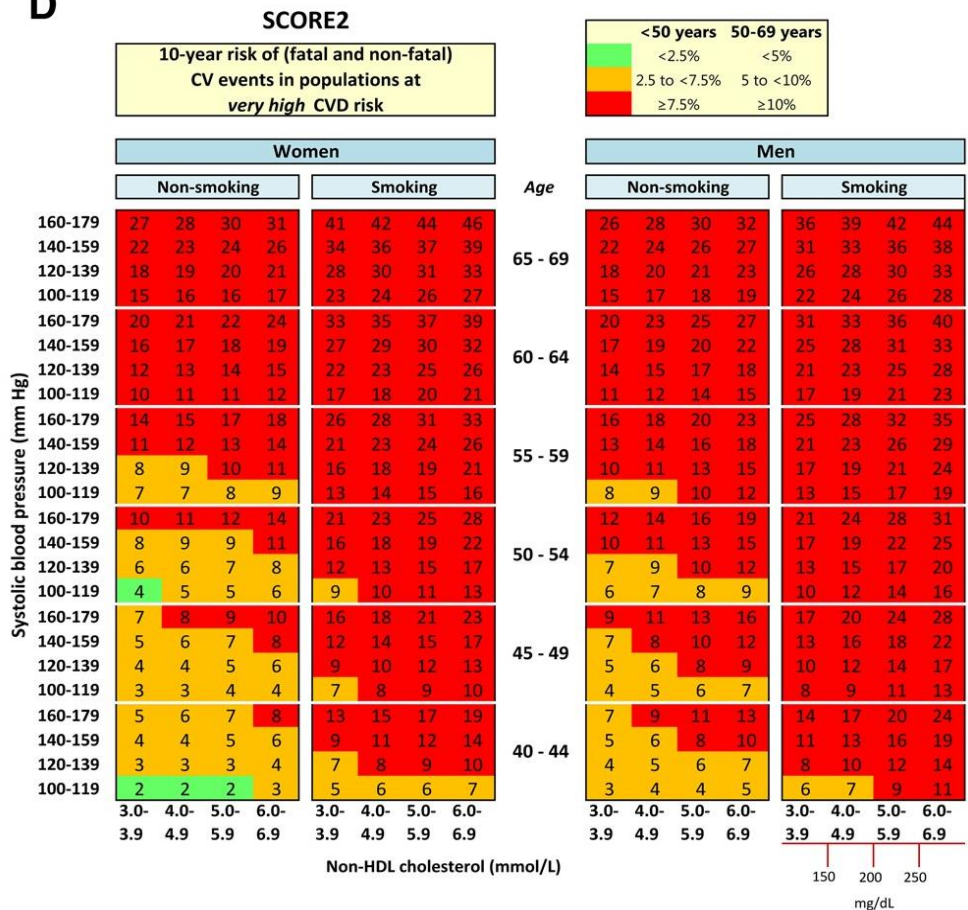
B



C



D

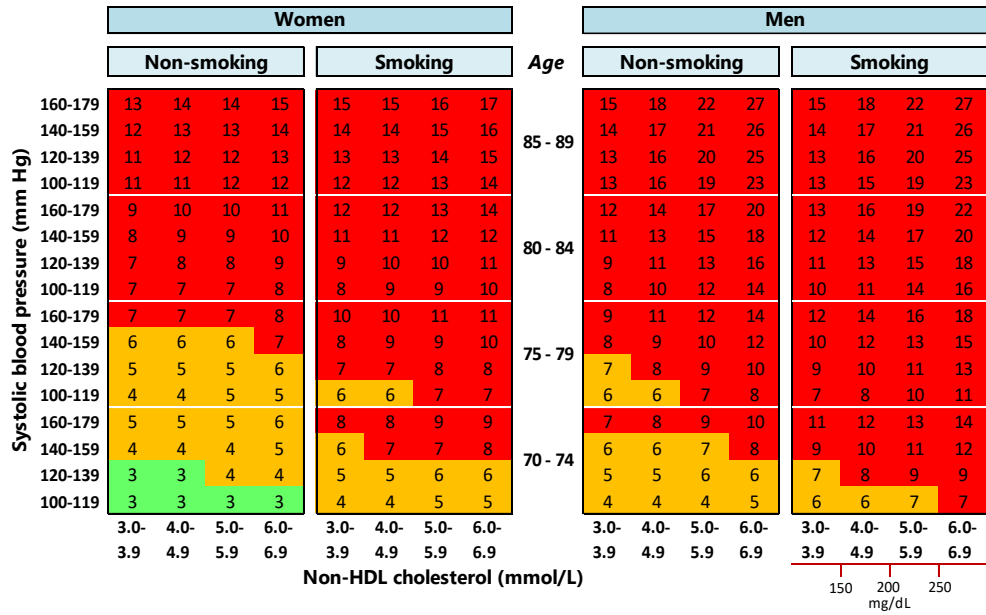


SCORE-OP2

5-year risk of CV events in older persons in populations at low CVD risk

Coloring according to 10-year risk level

- <7.5%
- 7.5 to <15%
- ≥15%

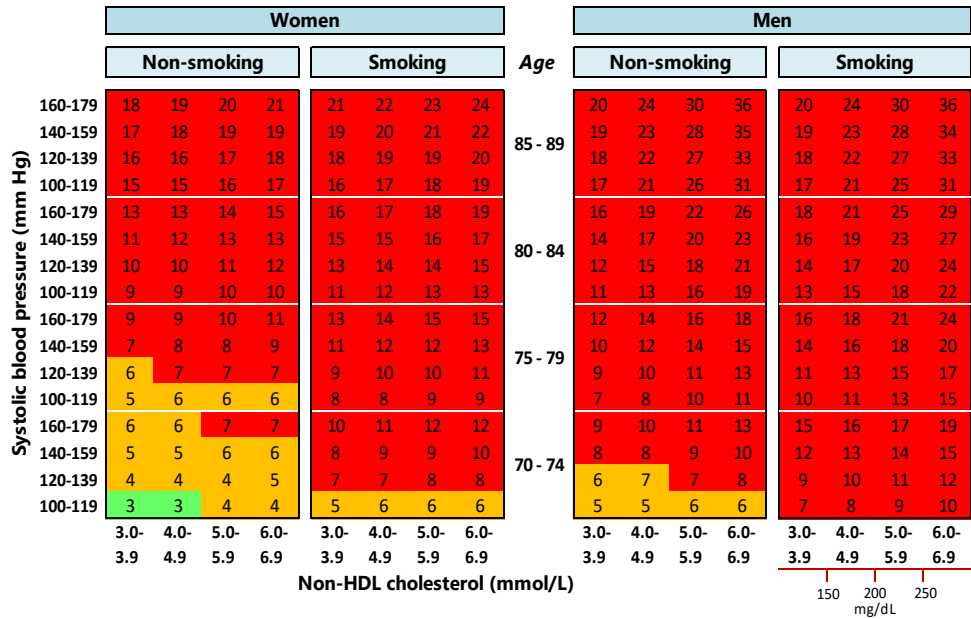


SCORE-OP2

5-year risk of CV events in older persons in populations at moderate CVD risk

Coloring according to 10-year risk level

- <7.5%
- 7.5 to <15%
- ≥15%



SCORE-OP2

5-year risk of CV events in older persons in populations at high CVD risk

Coloring according to 10-year risk level

- <7.5%
- 7.5 to <15%
- ≥15%

		Women								Men							
		Non-smoking				Smoking				Non-smoking				Smoking			
Systolic blood pressure (mm Hg)	Age																
		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
160-179	85 - 89	28 29 30 32				31 33 34 35				22 27 33 39				22 27 32 39			
		26 27 28 30				29 30 32 33				21 26 31 37				21 26 31 37			
		24 25 26 28				27 28 30 31				20 25 30 35				20 24 29 35			
		23 24 25 26				25 26 28 29				19 23 28 34				19 23 28 34			
	80 - 84	20 21 22 23				25 27 28 29				18 21 25 29				20 24 28 32			
		18 19 20 21				23 24 25 26				16 19 22 26				18 22 25 29			
		16 17 17 18				20 21 22 23				15 17 20 24				17 19 23 27			
		14 15 15 16				18 19 20 21				13 16 18 21				15 18 21 24			
	75 - 79	14 15 16 17				20 21 23 24				14 16 18 21				19 21 24 27			
		12 13 13 14				17 18 19 20				12 14 16 18				16 18 20 23			
		10 11 11 12				15 16 16 17				11 12 14 15				14 15 17 20			
		8 9 9 10				12 13 14 15				9 10 12 13				12 13 15 17			
70 - 74	10 10 11 12				16 17 18 19				11 12 14 15				17 18 20 22				
	8 8 9 9				13 14 15 16				9 10 11 12				14 15 16 18				
	6 7 7 8				11 11 12 13				7 8 9 10				11 12 13 15				
	5 5 6 6				9 9 10 10				6 7 7 8				9 10 11 12				

SCORE-OP2

5-year risk of CV events in older persons in populations at very high CVD risk

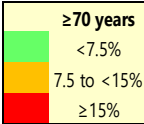
Coloring according to 10-year risk level

- <7.5%
- 7.5 to <15%
- ≥15%

		Women								Men							
		Non-smoking				Smoking				Non-smoking				Smoking			
Systolic blood pressure (mm Hg)	Age																
		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
160-179	85 - 89	34 35 36 37				37 37 38 39				27 31 34 38				27 31 34 38			
		33 34 35 35				35 36 37 38				27 30 33 37				26 30 33 37			
		31 32 33 34				34 34 35 36				26 29 32 36				26 29 32 36			
		30 31 32 33				32 33 34 35				25 28 31 35				25 28 31 35			
	80 - 84	28 29 30 31				32 33 34 35				24 26 29 32				26 28 31 34			
		26 27 28 28				30 31 32 33				23 25 27 30				24 27 29 32			
		24 25 26 27				28 29 30 31				21 23 26 28				23 25 28 30			
		22 23 24 25				26 27 28 29				20 22 24 27				22 24 26 29			
	75 - 79	23 23 24 25				28 29 30 31				21 23 24 26				25 26 28 30			
		20 21 22 23				26 27 27 28				19 21 22 24				22 24 26 28			
		18 19 20 20				23 24 25 26				18 19 20 22				20 22 24 25			
		17 17 18 18				21 22 23 23				16 17 19 20				19 20 22 23			
70 - 74	18 19 20 20				25 26 27 28				18 19 20 22				23 24 26 27				
	16 17 17 18				22 23 23 24				16 17 18 19				21 22 23 24				
	14 14 15 16				19 20 21 21				14 15 16 17				18 19 20 21				
	12 13 13 14				17 17 18 19				13 13 14 15				16 17 18 19				

SCORE-OP2

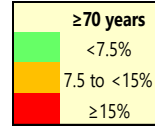
10-year risk of CV events in older persons
in populations at low CVD risk



		Women				Men												
		Non-smoking		Smoking		Age	Non-smoking		Smoking									
Systolic blood pressure (mm Hg)	160-179	28 23-64	29 23-37	30 12-36	31 6-37	31 19-81	32 19-52	33 10-51	34 5-52	29 18-44	35 25-47	42 29-56	49 31-69	29 13-56	35 18-59	42 21-69	49 23-81	
	140-159	26 23-57	27 24-32	28 13-31	29 6-32	29 19-74	30 20-46	31 10-45	32 5-46	28 20-38	33 27-41	40 31-50	47 34-62	27 14-49	33 20-53	40 23-62	47 25-75	
	120-139	24 20-58	25 21-33	26 11-32	27 5-33	27 16-76	28 17-47	29 9-46	30 4-47	26 17-40	32 23-44	38 26-53	45 29-65	26 12-52	32 16-56	38 19-66	45 21-78	
	100-119	23 17-60	24 17-34	25 9-32	26 4-33	25 14-77	26 14-48	27 7-47	28 3-48	25 14-43	30 19-46	36 22-56	43 24-69	25 10-55	30 14-59	36 16-69	43 18-81	
	160-179	20 17-39	21 18-26	22 12-26	23 7-27	25 17-56	26 18-39	28 12-39	29 7-41	23 17-32	27 21-34	32 24-41	37 26-50	26 15-44	31 19-47	36 22-54	41 23-65	
	140-159	18 17-33	19 18-21	20 12-21	21 7-23	23 17-49	24 17-33	25 11-33	26 7-35	21 16-27	25 21-29	29 24-34	34 26-43	24 15-37	28 19-40	33 22-47	38 23-57	
	120-139	16 14-32	17 15-21	18 10-21	19 6-22	20 14-48	21 15-32	22 9-32	23 6-34	19 14-27	22 17-29	26 20-34	31 21-42	22 14-27	25 16-40	30 18-47	34 19-56	
	100-119	15 12-31	15 12-20	16 8-20	17 5-21	18 11-46	19 12-31	20 8-31	21 5-33	17 11-26	20 14-28	24 16-34	28 18-42	19 10-37	23 13-40	27 15-47	31 16-56	
	160-179	15 13-21	15 14-17	16 12-18	17 9-19	21 16-34	22 17-28	23 14-29	24 11-31	19 15-23	21 18-24	24 20-28	27 21-33	24 17-34	27 20-36	31 22-41	34 24-47	
	140-159	13 12-17	13 13-14	14 11-15	15 9-16	18 14-28	19 15-23	20 13-24	21 10-26	16 14-19	18 16-20	21 18-23	23 20-27	21 15-28	23 18-30	26 20-34	30 22-40	
	120-139	11 10-16	11 10-13	12 9-13	13 7-14	15 12-26	16 13-21	17 10-22	18 8-23	14 11-17	15 13-18	18 15-21	20 16-25	18 12-25	20 15-27	23 16-31	26 18-37	
	100-119	9 8-14	10 8-11	10 7-12	11 6-13	13 9-23	14 10-19	15 8-20	15 7-21	12 9-15	13 11-16	15 12-19	17 13-23	15 10-23	17 12-25	19 13-29	22 14-34	
	160-179	10 9-11	11 11-12	12 11-13	12 11-14	17 14-20	18 15-20	19 16-22	20 16-25	15 13-17	16 15-17	18 16-19	19 17-22	22 18-26	24 20-28	26 22-31	28 23-34	
	140-159	9 8-9	9 9-9	10 9-10	10 10-11	14 12-16	15 13-16	16 14-18	16 14-20	12 11-13	13 13-14	14 14-15	16 14-17	18 15-21	19 17-22	21 19-24	23 20-27	
	120-139	7 6-8	7 7-8	8 7-9	8 8-10	11 9-13	12 10-14	13 11-15	14 11-17	10 9-11	11 10-11	12 11-13	13 11-14	14 12-18	16 13-19	17 14-21	19 15-23	
	100-119	6 5-6	6 6-7	6 6-7	7 6-8	9 7-11	10 8-12	10 9-13	11 9-15	8 7-9	8 8-9	9 8-11	10 9-12	12 9-15	13 10-16	14 11-17	15 12-20	
			3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
			Non-HDL cholesterol (mmol/L)								150 200 250 mg/dL							

SCORE-OP2

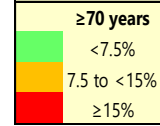
10-year risk of CV events in older persons
in populations at moderate CVD risk



		Women				Men											
		Non-smoking		Smoking		Age	Non-smoking		Smoking								
Systolic blood pressure (mm Hg)	160-179	37 30-80	39 31-49	40 16-48	42 7-49	41 25-93	43 25-68	44 13-66	46 6-68	37 24-55	45 32-59	53 37-69	62 40-82	37 17-69	45 23-73	53 27-82	61 30-92
	140-159	35 31-73	36 32-43	38 16-41	39 7-43	39 25-89	40 26-61	42 13-59	43 6-61	36 26-48	43 35-52	51 40-62	59 43-75	35 18-61	43 25-65	51 30-75	59 32-87
	120-139	32 26-75	34 27-44	35 14-42	37 6-44	36 21-90	38 22-62	39 11-60	41 5-62	34 22-51	41 29-55	49 34-66	57 37-78	34 15-65	41 21-69	48 25-79	57 27-89
	100-119	30 22-76	32 23-45	33 11-44	34 5-45	34 18-91	35 19-64	37 9-62	38 4-63	32 18-55	39 25-59	47 29-69	55 32-81	32 13-68	39 18-72	46 21-82	55 23-91
	160-179	27 23-52	28 24-34	30 15-34	31 9-36	34 23-72	35 24-52	37 15-52	39 9-54	30 21-41	35 28-44	41 31-52	47 34-62	34 19-56	40 25-59	46 28-67	53 30-78
	140-159	24 22-44	25 23-29	27 15-29	28 9-30	30 22-64	32 23-45	33 15-45	35 9-47	27 21-35	32 27-37	37 31-44	43 33-54	31 19-48	36 25-51	42 28-59	48 30-70
	120-139	21 18-43	22 19-28	24 12-28	25 7-29	27 18-63	28 19-43	30 12-43	31 7-45	25 17-34	29 23-37	34 26-44	40 28-54	28 16-48	33 20-51	38 23-59	44 25-69
	100-119	19 15-42	20 16-27	21 10-27	22 6-28	24 15-61	25 16-42	27 10-42	28 6-44	22 14-34	26 18-37	31 21-44	36 23-54	25 13-47	30 16-50	35 19-59	40 20-69
	160-179	19 17-28	20 18-23	21 15-24	23 12-26	27 21-45	29 22-38	30 18-39	32 15-42	24 19-30	27 23-32	31 26-36	35 28-43	31 22-43	35 26-46	39 29-52	44 31-60
	140-159	16 15-23	17 16-18	18 14-19	19 11-21	24 19-38	25 20-31	26 17-32	28 13-35	21 18-24	23 21-26	27 24-30	30 25-35	27 20-36	30 24-38	34 26-43	38 28-51
	120-139	14 12-21	15 13-16	15 11-17	16 9-19	20 15-34	21 16-28	22 13-29	24 11-31	17 14-22	20 17-23	23 19-27	26 20-32	16 16-33	19 19-35	23 21-40	33 23-47
	100-119	12 10-19	12 10-15	13 9-15	14 7-17	17 12-31	18 13-25	19 11-27	20 8-28	15 11-20	17 14-21	19 15-25	22 16-30	19 12-30	22 15-32	25 17-37	29 18-43
160-179	13 12-14	14 14-15	15 14-17	16 15-19	22 18-26	23 20-27	25 21-30	26 22-33	19 17-21	21 19-23	23 21-25	25 22-28	28 23-34	31 26-36	34 28-39	36 30-44	
140-159	11 10-11	11 11-12	12 12-13	13 12-15	18 15-21	19 17-21	20 18-24	22 18-27	15 12-18	17 16-17	18 18-19	20 18-22	23 20-27	25 22-29	28 24-31	30 25-35	
120-139	9 8-9	9 9-10	10 9-11	11 9-12	15 12-18	16 13-18	17 14-20	18 14-23	12 11-14	13 12-15	15 14-16	16 14-19	19 15-23	20 17-24	22 19-27	24 20-30	
100-119	7 6-8	7 7-8	8 7-9	8 7-10	12 9-15	13 10-15	13 11-17	14 11-19	10 8-11	11 10-12	12 10-14	13 11-15	15 12-19	16 13-20	18 14-22	20 15-25	
		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
		Non-HDL cholesterol (mmol/L)								150 200 250 mg/dL							

SCORE-OP2

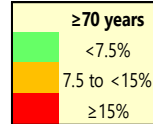
10-year risk of CV events in older persons
in populations at high CVD risk



		Women				Men												
		Non-smoking		Smoking		Age	Non-smoking		Smoking									
Systolic blood pressure (mm Hg)	160-179	53 44-93	55 46-67	57 25-65	58 11-66	58 37-99	59 38-84	61 20-83	63 9-84	42 28-59	49 36-62	57 41-72	65 44-83	41 20-71	49 27-75	56 31-83	65 34-92	
	140-159	50 46-88	52 47-60	54 26-58	55 12-59	55 38-97	56 39-78	58 21-76	60 9-78	85-89	40 30-52	47 39-56	55 44-65	63 47-77	40 22-65	47 29-68	54 34-77	62 36-87
	120-139	47 39-89	49 41-61	51 22-59	52 10-61	52 32-97	53 33-79	55 17-78	57 8-79		38 25-55	45 34-59	53 38-68	61 41-80	38 19-68	45 25-71	52 29-80	60 31-90
	100-119	44 34-90	46 35-62	48 18-60	50 8-62	49 28-98	51 28-80	52 14-79	54 6-80		36 22-58	43 29-62	51 33-71	58 36-83	36 16-71	43 21-74	50 25-83	58 27-91
	160-179	40 34-69	42 36-49	44 24-49	45 15-51	49 34-87	51 36-69	53 24-69	55 15-72	80-84	34 25-45	40 32-48	45 35-56	51 38-65	38 23-59	44 29-62	50 32-70	56 34-79
	140-159	36 33-61	38 35-42	39 23-42	41 14-44	44 33-81	46 35-62	48 23-62	50 14-64		31 25-39	36 31-41	42 35-48	47 38-58	35 23-52	40 29-55	46 32-62	52 34-72
	120-139	32 28-60	34 29-41	36 19-41	37 12-43	40 28-80	42 29-60	44 19-60	46 11-62		29 21-39	33 26-41	38 30-48	44 32-57	32 19-51	37 24-54	42 27-62	48 29-72
	100-119	29 23-58	31 24-40	32 16-40	34 9-42	36 23-78	38 24-59	40 16-59	41 9-61		26 17-38	30 22-41	35 25-48	40 27-57	29 16-51	34 20-54	39 23-62	44 24-72
	160-179	29 26-42	31 28-34	32 23-36	34 19-38	41 32-62	43 34-53	45 28-55	47 23-58	75-79	28 23-34	32 27-36	35 30-41	39 32-47	35 26-48	39 30-50	44 33-56	48 35-63
	140-159	25 24-34	27 25-28	28 21-29	29 17-31	35 29-54	37 31-45	39 26-47	41 21-50		24 21-28	27 25-30	31 28-34	34 29-40	31 23-40	34 28-42	38 30-48	43 32-54
	120-139	22 19-31	23 21-25	24 17-27	25 14-29	31 23-50	32 25-41	34 21-43	36 17-46		21 17-26	24 21-27	27 23-31	30 24-37	27 19-37	30 23-39	34 25-44	37 27-51
	100-119	18 15-28	19 17-23	20 14-24	22 11-26	26 19-46	28 20-38	29 17-39	31 13-42		18 14-24	20 17-25	23 18-29	26 20-34	23 15-34	26 19-36	29 20-41	33 22-47
160-179	21 19-23	22 21-23	24 22-26	25 23-29	33 28-39	35 31-40	37 32-44	39 33-48	70-74	23 21-25	25 23-26	27 25-29	29 26-32	33 27-38	35 31-40	38 33-44	41 34-48	
140-159	17 16-18	18 18-18	19 19-20	20 19-23	28 24-32	29 26-32	31 27-36	33 28-40		19 17-20	20 20-21	22 21-23	24 22-26	27 23-31	29 26-33	32 28-36	34 29-40	
120-139	14 12-15	15 14-15	16 15-17	17 15-19	23 19-27	24 21-28	26 22-31	27 22-34		15 14-17	17 16-18	18 17-20	20 18-22	22 19-27	24 21-28	26 22-31	28 23-34	
100-119	11 10-13	12 11-13	13 11-15	14 12-16	19 15-23	20 16-24	21 17-26	22 18-29		12 11-14	14 12-15	15 13-17	16 14-19	18 15-23	20 16-24	22 18-26	23 19-29	
		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	
		Non-HDL cholesterol (mmol/L)								150 200 250 mg/dL								

SCORE-OP2

10-year risk of CV events in older persons
in populations very at high CVD risk



		Women				Men											
		Non-smoking		Smoking		Non-smoking		Smoking									
		Age		Age		Age		Age									
Systolic blood pressure (mm Hg)	160-179	62 56-88	63 57-71	64 40-69	65 26-70	65 50-95	66 51-82	67 36-81	68 23-81	49 39-60	54 46-62	59 49-68	64 51-76	49 33-68	54 39-70	59 42-76	64 44-82
	140-159	60 57-84	61 58-66	62 41-65	63 26-66	63 51-92	64 52-78	65 36-77	66 23-77	48 41-56	53 48-58	58 51-64	63 53-72	48 35-64	53 41-66	58 44-72	63 46-79
	120-139	58 52-85	59 53-67	60 37-66	61 24-67	61 47-93	62 48-78	63 33-77	65 21-78	47 37-58	52 44-60	56 47-66	61 49-73	47 32-66	52 37-68	56 40-74	61 42-80
	100-119	56 48-86	57 49-68	58 34-67	60 21-67	59 43-93	60 44-79	61 30-78	63 19-79	46 34-60	50 40-62	55 43-68	60 45-75	46 29-68	50 34-70	55 37-75	60 39-82
	160-179	53 49-72	54 50-59	55 40-59	57 30-61	59 48-84	60 50-72	62 40-72	63 30-74	44 37-52	48 42-54	52 45-58	56 47-64	47 35-61	51 40-62	55 43-67	59 44-73
	140-159	50 48-67	51 49-54	52 39-54	54 29-56	56 48-80	57 49-67	59 39-67	60 29-69	42 37-48	46 42-49	49 45-54	53 47-60	45 35-56	49 40-58	52 43-63	56 44-68
	120-139	47 43-66	48 44-53	49 35-53	51 26-55	53 43-79	54 44-66	56 35-66	57 26-68	40 34-47	43 38-49	47 41-54	51 43-59	43 32-56	46 36-58	50 39-62	54 40-68
	100-119	44 39-65	45 40-53	47 31-53	48 23-54	50 39-78	51 40-65	53 31-65	54 23-67	38 30-47	41 35-49	45 37-53	48 39-59	40 29-56	44 33-57	48 35-62	51 37-68
	160-179	44 42-54	46 43-48	47 39-50	48 35-51	53 46-68	55 48-62	56 44-63	58 39-65	40 36-44	42 39-45	45 41-49	48 43-53	45 38-53	48 41-55	51 43-58	54 45-63
	140-159	41 39-49	42 41-43	43 37-44	45 33-46	49 44-62	51 46-57	52 41-58	53 37-60	37 34-40	39 37-41	42 39-44	44 41-48	42 36-48	44 39-50	47 41-53	50 43-58
	120-139	37 35-46	39 37-41	40 33-42	41 29-44	46 39-60	47 41-54	48 37-55	49 32-57	34 30-38	36 33-39	39 35-42	41 36-46	39 32-46	41 35-48	44 37-51	47 38-55
	100-119	34 31-44	35 32-39	36 29-40	37 25-41	42 35-57	43 36-51	44 33-52	46 29-54	31 27-36	33 30-37	36 31-40	38 33-44	36 28-44	38 31-46	41 33-49	43 34-53
160-179	37 35-38	38 37-39	39 38-41	41 38-44	48 43-52	49 46-53	51 47-56	52 47-59	35 33-37	37 36-38	39 37-40	40 38-43	43 39-47	45 42-48	47 43-51	49 44-54	
140-159	33 32-34	34 34-34	35 34-36	36 35-39	43 39-46	44 42-47	46 43-50	47 43-53	32 30-33	33 33-34	35 34-36	36 35-38	39 36-42	41 38-43	42 40-45	44 41-48	
120-139	29 27-30	30 29-31	31 30-33	32 31-35	39 34-42	40 37-43	41 38-46	43 38-48	28 27-30	30 28-31	31 30-33	33 31-35	35 31-39	36 34-40	38 35-42	40 36-44	
100-119	26 24-28	27 25-28	28 26-30	29 26-32	34 30-39	36 32-39	37 33-42	38 33-45	25 23-27	26 25-28	28 26-30	29 27-32	31 28-35	33 29-36	34 31-38	36 32-41	
		3.0- 3.9	4.0- 4.9	5.0- 5.9	6.0- 6.9	3.0- 3.9	4.0- 4.9	5.0- 5.9	6.0- 6.9	3.0- 3.9	4.0- 4.9	5.0- 5.9	6.0- 6.9	3.0- 3.9	4.0- 4.9	5.0- 5.9	6.0- 6.9
		Non-HDL cholesterol (mmol/L)								<div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> 150 200 250 </div> <div style="text-align: center;">mg/dL</div>							

1.4 Generalità del paziente anziano

Il paziente anziano, dal punto di vista anagrafico, si definisce come un individuo di età ≥ 65 anni. Da qui si diparte una classificazione di pazienti suddivisi per fascia d'età: tra 65 e 75 anni viene definito *young old*, tra 75 e 85 anni è il *middle old* e sopra gli 85 anni è *l'oldest old* (grande anziano).

Utile, specie nella pratica clinica, associare all'età anagrafica l'età biologica, ovvero la corrispondenza tra l'età anagrafica e l'età che si può attribuire ad un individuo sulla base delle sue condizioni morfologiche e funzionali (per patologie e qualità della vita), valutate rispetto a valori standard di riferimento.

Ad oggi, i dati aggiornati al 1 gennaio 2022 riportano un valore di anziani in Italia (pazienti con età ≥ 65 anni) del 23,8% e la stima per l'anno corrente 2023 è del 24,1% (52). Sostanzialmente, come ben noto un dato in crescita.

L'anziano viene valutato nella sua globalità con scale geriatriche apposite. Nel dettaglio la valutazione multidimensionale geriatrica, definita nel 1987 dalla AGS, consente di identificare le criticità dell'anziano e le capacità funzionali, stabilire una prognosi, la necessità di servizio assistenziale e di sviluppo di un piano di trattamento e cure individuale.

Attraverso una serie di scale di valutazione (es. MMSE, GDS, ADL e I-ADL, POMA, ecc...) e procedimenti clinici e laboratoristici, con la VMDG vengono valutati: stato di salute fisica, stato di salute psichica, stato funzionale e salute sociale. A beneficiare maggiormente della VMDG è l'anziano fragile.

La fragilità per definizione è *uno stato di fisiologica vulnerabilità legato all'invecchiamento, dovuto ad un'alterazione della capacità omeostatica e ad una ridotta capacità dell'organismo di far fronte ed eventi stressanti.*

Lo strumento comunemente utilizzato per la valutazione della fragilità è la Clinical Frailty Scale (53), una scala di classificazione, standardizzata e di rapida esecuzione, dei pazienti ultraottantenni secondo il loro livello di fragilità psico-fisica. I livelli sono nove, , ordinati per gravità crescente da 1 (*Very fit*) a 9 (*Terminally Ill*).

Questo strumento dovrebbe essere impiegato soprattutto prima dell'inizio del trattamento farmacologico e ripetuto annualmente in modo tale da valutare l'evoluzione delle funzioni/autonomia del paziente (10).

1.5 Ipertensione nel paziente anziano

Fino ad ora è stata descritta l'ipertensione arteriosa come fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Di fatto, è un potente indicatore prognostico per il rischio cardiovascolare, il danno e l'insufficienza renale, l'infarto miocardico, morbilità ed eventi cerebrovascolari quali ictus, TIA e deterioramento cognitivo, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata (30). Il quadro che ne deriva è quello di un paziente pluricomorbido, nel quale, con il passare degli anni, si sono sommati più fattori di rischio e patologie concomitanti (e.g. diabete, obesità, artralgie, malattie infiammatorie croniche...).

1.5.1. Epidemiologia

Sebbene l'ipertensione non debba essere considerata un aspetto normale dell'invecchiamento, è evidente che l'età comporta un aumento della pressione arteriosa e della prevalenza dell'ipertensione. Stando alla definizione di ipertensione – la media di tre letture ≥ 140 mmHg di sistolica e/o ≥ 90 mmHg di diastolica - la prevalenza complessiva nei pazienti di 65 anni o più è del 60%. Nelle donne con più di 75 anni la prevalenza supera l'80%. Quindi sia l'età che il genere sono fattori predisponenti l'insorgenza di ipertensione arteriosa nell'anziano.

1.5.2. Eziopatogenesi

Negli anziani vi sono numerose alterazioni sia funzionali che strutturali alla base dell'ipertensione arteriosa, quali cambiamenti nella meccanica dell'emodinamica, le disregolazioni autosomiche e neurormonali, il danno renale e l'aumentata ritenzione di sodio, alterazioni metaboliche, la disfunzione endoteliale, diminuita responsività recettoriale α e β -adrenergica e il rimodellamento fibrotico peri-vascolare.

Il danno endoteliale è dato da uno sbilanciamento tra la produzione di ossido nitrico (NO) a favore dell'endotelina-1 (una delle tre isoforme). Quest'ultima stimola, legando il recettore ET_A , la migrazione delle cellule del muscolo liscio verso l'intima dei vasi arteriosi, la vasocostrizione e la ritenzione di sodio (con conseguente aumento della pressione sanguigna) (54). Il legame con ET_B , presente principalmente a livello delle cellule endoteliali, stimola il rilascio dell'ossido nitrico (NO), mediando un effetto vasodilatatore e natriuretico. La vasocostrizione o la vasodilatazione dipendono quindi dalla salute del letto arterioso (54), Dunque la disfunzione endoteliale esita in aumento delle resistenze periferiche.

Si assiste anche alla riduzione di sensibilità barorecettoriale.

Ciò comporta: la necessità di pressioni più alte per avere la stessa attivazione del barocettore, e la conseguente risposta sulla frequenza cardiaca, sia l'insorgenza di ipotensione ortostatica.

Gli effetti legati all'invecchiamento si ripercuotono anche sul rene, specie sulla capacità di regolare il bilancio idrosalino, a sua volta correlato all'aumento pressorio grazie alla riduzione di flusso ematico renale e calo di filtrazione glomerulare, e una disregolazione del RAS. In pazienti anziani non è infrequente trovare bassi livelli di renina e alti di aldosterone (55).

Altresi, si hanno alterazioni del metabolismo sia lipidico che glicemico, favorendo in particolare l'insulino-resistenza, l'obesità, il grasso viscerale (identificato con misurazione della circonferenza a livello della vita), iperlipidemia e ipertensione, tutte condizioni tipiche della sindrome metabolica (56).

Disfunzione endoteliale e fibrosi peri-vascolare causano un aumento di rigidità vasale delle grandi arterie elastiche. Ciò che si verifica è un ispessimento intimale, associato ad un aumento di collagene e rigidità vascolare, e di conseguenza perdita di elasticità arteriosa che interessa l'intera parete fino all'avventizia.

L'*arterial stiffness* è la caratteristica principale per spiegare l'ipertensione nel paziente geriatrico (detta anche ipertensione breve), un tipo di ipertensione prevalentemente sistolica isolata con aumento della pressione differenziale.

L'indice impiegato per valutare la rigidità vascolare (*stiffness*) è la Pulse Wave Velocity (PWV, ovvero la velocità dell'onda di polso, meglio ancora velocità della sua propagazione), e dipende da:

- 1) Pressione arteriosa;
- 2) Rigidità vascolare/perdita di elasticità;
- 3) Spessore della parete arteriosa;
- 4) Densità del sangue;
- 5) Fattore tempo;
- 6) Raggio della sezione del vaso;
- 7) Volume ematico;

- 8) Velocità del circolo;
- 9) Caratteristiche di impedenza.

Il calcolo della PWV è fornito da algoritmi su cui si basano gli attuali sfigmografi. Se nei giovani, le cui arterie sono elastiche, complianti e che si modellano sulla base della gittata sistolica, è possibile avere una PWV di 8 m/s, peraltro il valore normale e spiega la lieve discrepanza temporale tra la percezione dell'onda a livello del polso radiale rispetto all'auscultazione del primo tono a livello cardiaco.

L'onda, una volta giunta in periferia o a livello delle biforcazioni, crea un'onda riflessa che fa sì che l'aspetto dell'onda a livello aortico sia la risultante tra l'onda centrifuga (onda che va in avanti, dall'aorta alla periferia) sommata all'onda centripeta (onda di rientro). Quest'ultima, normalmente, specie nei giovani e in chi ha arterie elastiche, rientra nella tarda sistole cardiaca successiva.

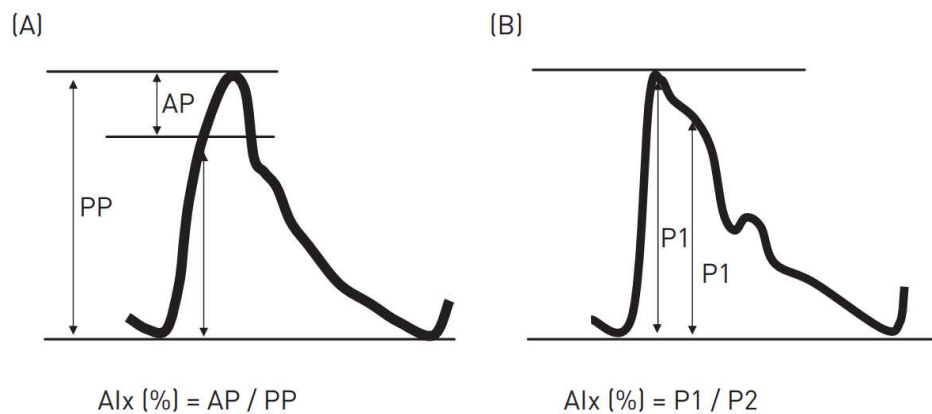
Nei pazienti con rigidità vasale, perlopiù anziani, data la scarsa compliance vasale, l'onda tende a tornare indietro all'inizio della sistole cardiaca successiva e non più nella tarda sistole. Tale sommazione determina un aumento della pressione aortica centrale, più evidente ancora in caso di bradicardia, e l'aumento della PWV fino a circa 12 m/s. L'onda riflessa ottenuta dalla somma delle due onde determina il cosiddetto Augmentation Index (AIx).

Murgo et al. [1980] hanno descritto per la prima volta lo schema di classificazione del contorno d'onda e il contributo delle onde riflesse alla forma d'onda della pressione arteriosa. Kelly et al.[1989] hanno semplificato e formalizzato la classificazione e hanno definito l'Augmentation Index come il rapporto tra la pressione centrale aumentata e la pressione centrale del polso (Figure A e B pag. 54) (57).

Le conseguenze di tutto ciò sono:

- 1) Aumento del post-carico vascolare;
- 2) Diminuzione della pressione di perfusione coronarica: la DBP è più bassa a causa sia del mancato ritorno elastico di aorta e grandi vasi, sia del ritorno precoce dell'onda sfigmica;
- 3) Aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio;
- 4) Aumento della disfunzione endoteliale e dell'aterogenesi.

Clinicamente la manifestazione corrispondente è l'aumento della pressione differenziale (o di pulsazione) rilevata con la misurazione a livello brachiale, e consiste in una pressione sistolica alta e bassa diastolica, cui consegue un flusso ematico periferico discontinuo e una minore perfusione tissutale.



Alx, augmentation index; AP, augmentation pressure; PP, pulse pressure
P1, the amplitude of the early systolic peak; P2, the amplitude of the late systolic peak

Figure 1. The Definition of Alx. (A) Aortic pressure pulse wave.
(B) Peripheral arterial pressure pulse wave.

1.5.3. Comorbidità associate

Fragilità e comorbidità sono manifestazioni cliniche di due processi distinti età-correlate, ovvero una diminuita riserva funzionale e l'accumulo di processi patologici. Tendono a sovrapporsi nell'anziano, comportando un peggioramento della qualità della vita e dello stato funzionale. Wong et al. (58) hanno recentemente dimostrato che tra gli anziani fragili residenti in comunità l'82% presenta comorbidità, il 29% presenta disabilità in almeno una attività della vita quotidiana (ADL) e il 93% ha una disabilità almeno in un'attività strumentale della vita quotidiana (IADL). Si pone il focus su:

- **METABOLISMO (59):** Con l'età si assiste ad una variazione dell'omeostasi e del metabolismo glucidico e della capacità secretiva insulinica, conducendo a insulino-resistenza. Il Baltimore Longitudinal Study of Aging ha dimostrato che, tenuto conto dell'influenza dell'obesità e distribuzione del tessuto adiposo, la secrezione insulinica, al carico di glucosio, diminuisce con l'età, con picco massimo a 85 anni.

Disregolazione dell'asse ipofisi-surrene con produzione di cortisolo, riduzione della massa muscolare, aumento del tessuto adiposo età correlata, riduzione dei recettori GLUT4, favoriscono uno stato di iperglicemia e un ridotto assorbimento di glucosio a livello muscolare.

Ridotta attività fisica, calo della funzionalità renale e uso di farmaci potenzialmente diabetogeni (diuretici, beta-adrenolitici, corticosteroidi, farmaci psicotropi, amiodarone) sono ulteriori fattori che promuovono la compromissione del metabolismo del glucosio e il diabete negli anziani.

- **OBESITÀ E SARCOPENIA (60)** sono le due facce della stessa medaglia con le quali l'anziano acquisisce la predisposizione alla fragilità, alla disabilità, alla perdita della stabilità e della funzionalità dell'apparato scheletrico, delle capacità nelle attività quotidiane e dunque perdita di indipendenza e autonomia.

Con l'invecchiamento si assiste anche ad una ridistribuzione della massa grassa, principalmente nella componente viscerale, e quindi addominale, e una tendenza al sovrappeso e obesità (rispettivamente $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)(61). Ciò rende la valutazione dell'obesità negli anziani più difficile, in quanto il BMI può sotto o sovrastimare la massa grassa corporea negli anziani. Si considera dunque

un metodo migliore di valutazione associare al BMI la misurazione della circonferenza della vita. (62)

La sarcopenia è definita come la perdita di massa muscolare, con conseguente fragilità, disabilità e perdita di indipendenza negli anziani.

Negli anziani obesi e con sarcopenia, si configura il fenotipo di obesità sarcopenica, con aumento del rischio di cadute, fratture e disabilità. A tali pazienti si raccomanda la perdita di peso, con deficit calorico di 200-500 kcal/die, meno restrittivo del solo paziente con obesità, e un programma di esercizio fisico aerobico, di resistenza e di isometria (63).

Tra i trattamenti farmacologici di supporto per il trattamento dell'obesità si menzionano: Semaglutide, Liraglutide, Naltrexone/Bupropione. (60)

- HF: Lo scompenso cardiaco, o insufficienza cardiaca, è definito come l'insieme delle alterazioni anatomico-funzionali in grado di alterare l'attività cardiaca sistolica di contrazione e rilasciamento. Secondo il Framingham Heart Study, circa il 59% di uomini e 45% delle donne muore a 5 anni dalla diagnosi di HF (58). Generalmente, più tipico dell'anziano con ipertensione non controllata da decenni, è lo scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF). Negli anni, si è venuta a manifestare una reazione fibrotica interstiziale di accompagnamento all'ipertrofia parietale, tale da indurre una diminuzione del volume della camera ventricolare, con conseguente aumento delle pressioni intraventricolari, e un alterato rilasciamento cardiaco. Uno dei fattori che è stato dimostrato essere predittore di ipertrofia ventricolare sinistra è l'anemia (64). Tutto ciò a sua volta pone le basi per altre due condizioni successive: congestione retrograda e ipertrofia atriale, con insorgenza di foci ectopici di depolarizzazione e quarto tono, dunque di fibrillazione atriale. Il circolo vizioso non solo se non trattato tende ad automantenersi, ma anche a progredire. La fibrillazione atriale a sua volta favorisce il tromboembolismo arterioso, con eventi acuti cerebrali e arteriosi periferici, e la congestione retrograda, prima polmonare (rantoli e dispnea) poi sistemica (edemi declivi, turgore delle giugulari, reflusso epato-giugulare, versamento pleurico, sintomi da malassorbimento intestinale, epatomegalia congestizia, ascite), predispone a molteplici segni e sintomi in grado di diminuire la qualità della vita di un paziente e limitare l'attività fisica e le attività basilari quotidiane.

- FA (61): Accomunate dagli stessi fattori di rischio, obesità e scompenso sono in grado di favorire l'insorgenza di fibrillazione atriale (FA). – ,la quale, a sua volta, può impattare sul corso della clinica dello scompenso cardiaco in anziani e grandi anziani.

La prevalenza aumenta con l'età, e interessa circa il 5% dei soggetti con età ≥ 65 anni e circa 1 su 10 di età ≥ 80 anni. Quasi tutti gli studi hanno dimostrato un peggioramento della qualità della vita nei pazienti con FA.

I sintomi che gravano sul paziente sono: palpitazioni, vertigini, affaticamento, dolore toracico, fiato corto. Inoltre, la più comune risposta ad alta frequenza, può associarsi ad un output cardiaco ridotto, esitando in una minore tolleranza allo sforzo e contribuendo allo sviluppo e alla progressione della fragilità (58).

In aggiunta, l'alta incidenza di stroke ischemico in FA può aggravare il quadro, con limitazione della mobilità, favorendo disabilità e menomazione cognitiva.

Gli interventi possibili volgono al ristabilimento della frequenza (*rate*) e del ritmo (*rhythm*).

Le strategie di rate-control si risolvono nella terapia farmacologica, nell'ablazione a radiofrequenza del nodo atrioventricolare e del fascio di His, e pacing.

Nel rhythm, terapia farmacologica con anti-aritmici, ablazione con catetere dei foci atriali e l'isolamento delle vene polmonari hanno dimostrato un miglioramento della qualità della vita (QoL), presumibilmente legato al sollievo sintomatologico (61).

Sebbene interventi sul controllo del ritmo e della frequenza cardiaca hanno dimostrato di poter migliorare la qualità della vita, in particolare, viene attribuito un maggior successo al controllo della frequenza, come si evince dallo studio AFFIRM (65).

- BPCO: Le patologie respiratorie sono estremamente comuni nel grande anziano. I pazienti con BPCO, si pensa ne sia affetta circa il 10 % della popolazione, di cui e circa il 50% forti fumatori.

Con il passare degli anni si assiste ad un cambiamento morfo-funzionale dell'apparato respiratorio, con riduzione della clearance muco-ciliare e una diminuzione del volume espiratorio forzato, specie se esposto ad inquinanti ambientali e fattori di rischio (66).

La diagnosi e classificazione di BPCO viene posta con la spirometria, i parametri di riferimenti sono l'indice di Tiffenau < 0.7 (rapporto FEV1/FVC) post broncodilatazione, e il FEV1 (%), che definisce la severità della limitazione al flusso aereo. (67).

I sintomi di BPCO nell'anziano sono spesso aspecifici. In genere vi è una storia di grandi fumatori, dispnea, fischi, tosse produttiva e limitazione delle attività. Tutti questi sintomi vanno in diagnosi differenziale con asma, scompenso cardiaco e altre patologie polmonari (66).

Spesso e volentieri la BPCO si iscrive in un quadro già caratterizzato da scompenso e anemia, andando così ad aggravare il complesso cardiopolmonare. L'iperinsufflazione polmonare, tipica della BPCO, si associa ad un incremento della massa ventricolare sx e ipertensione polmonare di gruppo 2, con cuore polmonare cronico dx. In aggiunta, sia l'anemia non trattata, che l'ipoventilazione da infiltrazione adiposa del diaframma, favorita dall'obesità, contribuiscono al peggioramento clinico, al decadimento fisico e alle esacerbazioni cardiopolmonari, con frequente ricorso a ospedalizzazione e istituzionalizzazione, esitando così in un costo sia in termini economici che sanitari.

Si ricordano gli interventi terapeutici suggeriti come: la cessazione del fumo, la vaccinazione (antinfluenzale, antipneumococcica e anti-Sars-Cov2), terapia farmacologica in base alla categoria ABE (67) antibiotici, riabilitazione e terapia di supporto, chirurgia e terapia palliativa (68).

- CKD: sebbene il danno renale, e la sua progressione, sia un evento età correlato, è provato che vi siano fattori in grado di accelerare il calo della GFR, come aterosclerosi, ipertensione e disfunzione ventricolare sx, intolleranza glucidica e diabete mellito, dieta, obesità, HF, fumo, ecc...

I marker di funzionalità renale sono la velocità di filtrazione e creatinina sierica (con attenzione alla massa muscolare e alla capacità escretiva renale), i cui valori di riferimento sono 0,8-1,3 mg/dl negli uomini e 0,6-1,0 mg/dl nelle donne. In virtù della diminuita massa muscolare, età-correlata, tali valori di riferimento potrebbero risultare eccessivamente inappropriati per i pazienti anziani.

Per il calcolo del GFR vi sono varie formule cui attingere, principalmente Cockcroft.Gault, MDRD e EPI-CKD. Tale calcolo ha però una forte limitazione:

quando la creatinina sierica aumenta al di sopra del range normale, il GFR è già diminuito di almeno il 40% nei soggetti più giovani, e ancor più nei pazienti anziani.(69). A sostegno della pluri-comorbidità nel paziente anziano, Sarnak (64) cita tre tipologie di patologie cardiovascolari che sono comuni nel paziente anziano con danno renale cronico, alterazione strutturale cardiaca con ipertrofia cardiaca sinistra, aterosclerosi e arteriosclerosi, ancora più spiccate nel paziente dializzato.

- ANEMIA: L'anemia è molto comune negli anziani e contribuisce enormemente a morbilità e mortalità. Ha inoltre un importante impatto sulla qualità di vita dell'anziano, ma nonostante ciò questa situazione viene spesso sottovalutata. Non c'è quindi una definizione specifica nell'anziano pertanto i limiti rimangono invariati:

- 12 g/dl di emoglobina nelle donne;
- 13 g/dl di emoglobina negli uomini;

Vi è uno studio (70) che evidenzia:

- già per valori normali bassi di emoglobina (13.7 per gli uomini e 12.6 per le donne) aumenta la mortalità nell'anziano;
- i valori ottimali sarebbero 13-15 g/dl per le donne e 14-17 g/dl per gli uomini

Le cause principali di anemia sono la carenza di ferro, sia assoluta sia funzionale (il ferro c'è ma non lo si riesce a sfruttare per l'emopoiesi), le carenze vitaminiche, la flogosi cronica, IRC, uso di ace inibitori e sartani (inibiscono lievemente l'eritropoiesi). Ossigenoterapia, testosterone vanno comunque considerate (64).

L'anemia è una ulteriore comorbidità che pesa sulla funzione d'organo, in particolare a livello cardiaco, la maggiore richiesta di ossigeno e il maggior carico di lavoro inducono e peggiorano la cardiopatia ischemica, dello scompenso (qualsiasi tipo) e a livello cognitivo.

Inoltre è una delle prime complicanze del danno renale cronico e si è anche dimostrato essere predittore di ipertrofia ventricolare sinistra. L'anemia, nell'ambito di un'elevata creatinina sierica, è stata associata a un rischio 3 volte aumentato di patologia coronarica (72).

È necessario inquadrare uno stato anemico perché con un minimo intervento si può risolvere tale problematica. È indispensabile individuare lo stato anemico e inquadrarne la tipologia, non solo per l'aumentato rischio di incidenza di eventi CV, ma anche perché con il minimo intervento si può sanare facilmente la causa. Vero anche che spesso vi è più di una causa, per cui al laboratorio si potrebbe non avere, apparentemente, variazioni apprezzabili.

Anche l'ansia, la depressione e l'ipoacusia giocano un ruolo nel deterioramento delle funzionalità e del *performance status* paziente, contribuendo a determinarne l'isolamento sociale.

- IPOACUSIA: sostenuta perlopiù dalla commistione di stress ossidativo e danno vascolare (71).
- DEMENZA (71): La *demenza* è un lento e progressivo declino della funzione mentale che include memoria, pensiero, giudizio e capacità di apprendimento. Sia l'incidenza che la prevalenza aumentano con l'età, specie dopo gli 80 anni, e nelle donne è superiore a quella degli uomini con tendenza al livellamento dopo gli 85 anni. Come già visto nel paragrafo dedicato al danno d'organo, è il danno vascolare e microvascolare, associato a perdita di sostanza neuronale ad accelerare e favorire l'atrofia cerebrale, la perdita neuronale, i processi assonali, le connessioni nervose e di conseguenza le facoltà intellettive superiori.
- ANSIA E DEPRESSIONE: L'ansia (73) è uno stato di iper-allerta in cui risulta un'eccessiva attivazione autonoma, frequente nel paziente anziano. Viene soggettivamente definita come un disagio o preoccupazione, paura e apprensione irrealistica, accompagnata da sintomi somatici, non riconducibili però ad alcuna alterazione su base organica. I sintomi oggettivi includono sudorazione, tensione muscolare, tachicardia, smorfie facciali e irrequietezza. Sembra che dal 10 al 20% degli anziani sperimenti sintomi clinicamente riconducibili all'ansia.

I fattori alla base della manifestazione ansiosa sono perlopiù riconducibili a condizioni mediche: ipertiroidismo, asma, BPCO, angina, farmaci, caffeina e alcol. Inoltre merita una menzione a parte il delirium, un cambiamento acuto dello stato di coscienza, con distorsione percettiva e un'associata sintomatologia ipocinetica, ipercinetica o mista, quale possibile prima e unica manifestazione di numerosi processi patologici (infarto, polmonite, sepsi, ecc...).

Tra le cause principali di depressione invece sembra esservi sia un rapporto di reciprocità con la disabilità, che un legame con il processo neurodegenerativo. Krishnan et al.(74) sostengono che leucoencefaloptia, malattie cerebrovascolari e degenerazione delle strutture sottocorticali siano associate allo sviluppo di depressione ad esordio tardivo. Ciò è stato dimostrato da Robinson et al. (75), esaminando i tassi metabolici del glucosio o le variazioni del flusso sanguigno in aree cerebrali regionali di pazienti con disturbi neurologici (inclusi ictus, morbo di Parkinson e corea di Huntington malattia) e la depressione. La gestione del paziente anziano con ansia e depressione prevede il trattamento delle cause scatenanti, il ricorso a benzodiazepine e farmaci antidepressivi, una maggiore attenzione alla dieta con controllo del peso, attività fisica e mantenimento delle interazioni sociali (73,74).

1.6 Trattamento ipertensione arteriosa

Terapia antipertensiva

Come riportano le linee guida ESH/ESC 2018 (22) nei pazienti ipertesi una riduzione della SBP di 10 mmHg e/o della DBP di 5 mmHg si associa ad un aumento dell'aspettativa di vita e ad una netta riduzione del rischio cardiovascolare globale, indipendentemente dai valori pressori precedenti, comorbidità (dislipidemie, diabete insufficienza renale), etnia, età, sesso e altri fattori aggiuntivi. Dalla metanalisi di Dena Ettehad et Al.(47) si evince come il controllo dei valori pressori riduca la mortalità e la probabilità di sviluppare infarto, ictus e scompenso cardiaco. Inoltre vi è evidenza che il danno d'organo, se si imposta precocemente una terapia efficace ed adeguata, è in parte reversibile e ciò può essere apprezzato con le metodiche di imaging in corso di follow up.

In riferimento all'OBPM, si consiglia di iniziare il trattamento antipertensivo in pazienti (10):

- Tra i 18 e 79 anni con valori di SBP di 140 mmHg e/o DBP di 90 mmHg
- ≥ 80 anni con valore soglia di SBP di 160 mmHg

In pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio basso-moderato e senza evidenza di HMOD, si consiglia di iniziare migliorando lo stile di vita che comprende: promozione dell'attività fisica, dieta e ulteriori accorgimenti come la cessazione dell'abitudine tabagica.

Se ciò non risultasse sufficiente allora si imposta successivamente una terapia farmacologica, comprendente l'utilizzo di uno o più farmaci.

È opportuno inoltre trattare le comorbidità, qualora presenti.

Durante la terapia il paziente andrà seguito al fine di valutarne l'efficacia. Ad ogni visita va ricontrrollata la pressione, ed eventualmente proposta l'ABPM. In aggiunta è necessario associare alla clinica dati di laboratorio e di imaging per valutare l'andamento della terapia, la funzionalità e/o ulteriori alterazioni degli organi interessati dalla patologia ipertensiva.

Tutto ciò ci consente di fare un bilancio tra rischi e benefici, sia della patologia che del trattamento, e di inserire, ad ogni controllo, il paziente in una categoria di rischio cardiovascolare e stabilire un nuovo management terapeutico.

I target pressori da raggiungere con il trattamento raccomandati dalle linee guida ESH 2023 (10), tuttora in larga parte in accordo con le linee guida ESC/ESH 2018 (22), facendo riferimento all'OBPM si attestano intorno a:

- <140/90 mmHg in tutti i pazienti e, se ben tollerato, si dovrebbe arrivare a <130/80mmHg (o addirittura meno) (valore condiviso anche dalle linee guida americane 2017)
- Range SBP 120-129 mmHg in pazienti con < 65 anni
- <140/80mmHg nei pazienti anziani (di età 65 – 79 anni). I valori di SBP non dovrebbero scendere al di sotto del 120 mmHg dal momento che al di sotto di tale valore i rischi sembrano essere maggiori dei benefici.
- SBP tra 140 – 150 mmHg e DBP < 80 mmHg nei pazienti ≥ 80 anni. La riduzione della SBP tra 130-139 mmHg è da considerarsi solo se ben tollerato.

In relazione all'ABPM, la SBP target da raggiungere, riferendosi alla pressione media, con trattamento antipertensivo, è < 130/80 mmHg.

1.6.1. Terapia non farmacologica

L'adozione di uno stile di vita sano è di fondamentale importanza per prevenire o ritardare l'insorgenza di ipertensione e i danni associati ad essa. È da considerarsi la

prima linea di trattamento, tenuto conto che in ogni caso, qualsiasi intervento sullo stile di vita, non deve ritardare l'inizio della terapia farmacologica, qualora vi sia necessità. Le linee guida europee 2023 (10) suggeriscono:

- **Attività fisica:** L'effetto pressorio acuto durante l'attività fisica non controindica l'esercizio regolare. L'attività fisica minima consigliata, per beneficiare degli effetti positivi sulla riduzione della BP, è di 150 minuti a settimana, divisi in attività di circa 30 minuti al giorno per almeno 5 giorni a settimana di attività aerobica. In alternativa si può ricorrere a esercizi di resistenza 2 o 3 volte a settimana.

L'attività fisica si è dimostrata utile sia a scopo terapeutico negli ipertesi che a scopo preventivo nei normotesi o con valori pressori nel range normale-alto. Inoltre anche tra gli anziani i soggetti attivi hanno una riduzione della mortalità (76).

- **Dieta:** Il controllo del peso è strettamente legato all'alimentazione. A scopo preventivo nei normotesi o con pressione normale-alta, e terapeutico negli ipertesi, vi sono accorgimenti di facile attuazione e di grande impatto, tali da considerarsi punti cardine della terapia dietetica:

- **Riduzione dell'intake di sodio:** una serie di studi osservazionali (10) suggerisce un'assunzione massima di sodio di circa 3,5 g /die. La restrizione sodica sembrerebbe essere maggiormente efficace nella SBP pertanto può rappresentare una misura terapeutica importante nei soggetti con ipertensione sistolica isolata (77).

Inoltre si raccomanda di limitare il consumo di carne rossa, di acidi grassi saturi e di evitare l'assunzione di bevande zuccherate in quanto associata allo sviluppo di sindrome metabolica, DM2 e alto rischio cardiovascolare (22). La dieta mediterranea presenta molte di queste caratteristiche e pertanto, se seguita, si associa a riduzione dei valori pressori, dei livelli glicemici e lipidici e del rischio CV, come anche illustrato dallo studio DIMERICA (78).

- **Incremento del consumo di potassio:** è stata recentemente descritta una relazione a "U" tra valori pressori e assunzione di potassio. Se è vero che un adeguato apporto di potassio favorisce un calo dei livelli di BP,

al contrario un eccesso dovrebbe essere evitato, e al contrario del sodio vi è una correlazione inversa con i valori pressori. Una recente metanalisi (79) suggerisce un intake di potassio giornaliero di circa 3,5g/die. Si consiglia una dieta variegata, ricca di frutta e verdura, pesci e carni di specie selezionate e noci.

- Riduzione del peso corporeo: Il sovrappeso e l'obesità correlano direttamente con l'ipertensione e si associano ad un incremento del rischio cardiovascolare, di morbilità e mortalità. Non è infrequente che in un paziente obeso coesistano ipertensione, diabete e disfunzione endoteliale (80). Neter et Al. (81) hanno condotto una metanalisi in cui dimostrano che per ogni chilogrammo di peso perso, sia la SBP che la DBP, diminuiscono di circa 1 mmHg.

È dunque fondamentale sostenere una perdita di peso, come abbiamo visto, da ottenersi con dieta ipocalorica e attività fisica, prevalentemente aerobica (22,25). Nei casi di obesità severa/resistente, in cui le misure precedenti non sono sufficienti, vi è indicazione alla terapia di supporto con bupropione/naltrexone e gli analoghi GLP-1, di cui beneficiano soprattutto pazienti con diabete e obesità. In caso di fallimento di tutte le strategie terapeutiche disponibili, come extrema ratio, si pone l'indicazione per la chirurgia bariatrica.

Le linee guida ESC/ESH 2018 (22) raccomandano il raggiungimento di

- BMI pari a 22-25 kg/m² nei soggetti di età inferiore a 60 anni (negli individui più anziani sono accettabili anche valori leggermente superiori);
- La circonferenza vita < 94 cm negli uomini e < 80 cm nelle donne.

- Limitazione consumo alcol: Precedenti dati osservazionali suggerivano una diminuzione delle malattie cardiovascolari, in particolare delle CAD, con il consumo leggero di alcol rispetto agli astemi (10,22) Tuttavia, questo potenziale effetto cardioprotettivo del consumo di alcol da basso a moderato sulla CAD sembra in gran parte dovuto ad uno stile di vita più sano (10). Inoltre, specie nel paziente anziano, si è visto che, nonostante l'uso moderato di alcol possa procurare benefici legati alla socializzazione, il significativo uso di farmaci in tale fascia d'età, può interagire con l'assunzione di alcol.

In più il consumo di bevande alcoliche può esacerbare il deterioramento cognitivo (83).

Per questi motivi si consiglia di non superare le 14 unità a settimana per gli uomini e le 8 unità a settimana per le donne. Un consumo eccessivo si associa in maniera lineare con incremento dei valori pressori e del rischio CV come si evince da trials ELSA (82)

- Cessazione abitudine tabagica: L'abitudine tabagica è la più prevenibile causa conosciuta di decesso e più importante fattore di rischio cardiovascolare dopo l'ipertensione (22).

Più di un quarto degli Europei fumano e un terzo dei fumatori ha tra i 25 e 39 anni. Ci sono circa 12 milioni di fumatori in Italia, perlopiù uomini, anche se le donne fumatrici sono diventate circa un milione nel 2016 (84).

A differenza dei non fumatori, nei fumatori vi è rilievo di ipertensione mascherata, documentata da una pressione office normale e da una aumentata pressione giornaliera all'ABPM (10). Questo effetto è promosso sia dall'attività del sistema nervoso simpatico, indotta dal fumo di sigaretta, che dalla compromissione dell'effetto antipertensivo di determinati farmaci. Il tutto si traduce in una maggiore probabilità, rispetto ai non fumatori, di andare incontro a vasculopatia aterosclerotica, ictus e infarto miocardico.

La nicotina agisce come un agonista adrenergico, mediando il rilascio locale e sistemico di catecolamine e un possibile rilascio di vasopressina. Ciò determina un incremento acuto della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, di conseguenza un aumentato lavoro cardiaco. Tale risposta sembra inoltre essere associata all'insorgenza di ipertensione maligna¹ (85).

La stimolazione del sistema ortosimpatico, inoltre, si traduce in un peggioramento del riflesso barocettivo.

In ambito clinico è fondamentale indagare l'abitudine tabagica attraverso il modello delle "5 A"(84):

- *Ask*, chiedere da quanto tempo fuma e quante sigarette al giorno;
- *Advice*, consigliare di smettere di fumare, in modo chiaro, deciso e personalizzato. Da ripetere e sottolineare ad ogni visita;
- *Assess*, valutare la volontà di smettere.

¹ Ipertensione maligna: ipertensione caratterizzata da livelli di DBP \geq 110 mmHg, generalmente è l'esito delle ipertensioni non trattate.

- *Assist*, assistere il paziente nel tentativo di smettere, fornendo consulenza o strategie terapeutiche farmacologiche (terapia sostitutiva con nicotina NRT, bupropione, vareniclina, ansiolitici e altri antidepressivi);
- *Arrange*, organizzare il follow up, dunque i contatti successivi.

Alla luce di ciò si comprende come sia importante la cessazione dell'abitudine tabagica sia come misura preventiva che terapeutica.

1.6.2. Terapia farmacologica

Secondo le linee guida ESC/ESH 2018 (22) l'utilizzo dei farmaci antipertensivi deve essere iniziato immediatamente insieme alle misure sullo stile di vita:

- Nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3;
- Nei pazienti con ipertensione di grado 1 ad elevato rischio cardiovascolare, con insufficienza renale o con presenza di danno d'organo.

Nei soggetti con ipertensione di grado 1 a rischio basso o moderato, con una funzione renale adeguata e senza danno d'organo, è sufficiente adottare inizialmente le misure sullo stile di vita senza iniziare la terapia farmacologica. È opportuno ricontrollarli poi dopo 3-6 mesi e se a questo punto la pressione continua a non scendere, dopo aver verificato l'aderenza ai trattamenti non farmacologici, è necessario intraprendere la terapia con antipertensivi.

A conferma di ciò, dai risultati del trial HOPE-3 (86) si evince che tra i soggetti in trattamento farmacologico, rispetto a quelli cui è stato somministrato il placebo, il tasso di insorgenza di eventi cardiovascolari sia minore nei pazienti con ipertensione di grado 1 rispetto ai pazienti con pressione normale-alta.

Secondo le linee guida ESC/ESH 2018 (22), il trattamento può essere considerato anche nelle persone con pressione normale-alta che siano ad alto rischio, ovvero che abbiano già avuto eventi cardiovascolari, in particolare coronaropatia (Coronary Arterial Disease, CAD). L'esito dello studio SPRINT (87) conferma la validità di tale approccio. In questo trial sono stati inclusi nello studio pazienti adulti e anziani con pressione sistolica ≥ 130 mmHg e ad elevato rischio CV. Sono poi stati suddivisi in due gruppi: un gruppo riceve un trattamento a maggiore intensità, per raggiungere un target di PAS < 120 mmHg, l'altro invece ha come obiettivo mantenere la PAS al di

sotto di 140 mmHg. Il risultato è stato una più importante riduzione del rischio e della mortalità nel braccio con target di pressione sistolica inferiore rispetto all'altro, nonostante in questo gruppo si sia riscontrata un'incidenza piuttosto elevata di eventi avversi, soprattutto renali.

Vi sono cinque classi principali di farmaci antipertensivi (22, 25, 88): ACE inibitori, sartani, diuretici tiazidici o tiazidico-simili, beta-bloccanti e calcio-antagonisti. A questi vanno aggiunte due nuove classi di farmaci: iSGLT1 e gli MRA non steroidei, i cui effetti antipertensivi possono essere meno pronunciati, ma hanno forti evidenze a favore della riduzione del RCV e danno renale, sia nei diabetici, specie con iSGLT2, che i non diabetici (10).

1) Bloccanti del RAS: ACE inibitori e sartani

Tali categorie di farmaci vengono trattate insieme in quanto condividono l'azione inibente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. I primi inibiscono l'enzima ACE impedendo così la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, mentre i secondi sono antagonisti dei recettori AT1 e AT2 (88). Di conseguenza entrambe le categorie riducono l'effetto vasocostrittore dell'angiotensina II, lo stimolo sulla corticale surrenalica alla secrezione di aldosterone, e quindi del riassorbimento di cloruro di sodio a livello renale, e riducono l'attività simpatica e l'induzione al rilascio di vasopressina.

Uno degli effetti collaterali degli ACE-inibitori è la tosse stizzosa o secca: si riduce la degradazione delle bradichinine, promossa invece dall'enzima ACE, e di conseguenza può comportare tosse e forme di edema angioneurotico che ne controindica l'utilizzo.

Entrambe le categorie possono comportare effetti collaterali come ipotensione e iperkaliemia, in virtù del loro meccanismo di azione, e la potenziale teratogenicità. Per queste ragioni, entrambe le categorie di farmaci, sono controindicate nei soggetti iperkaliemici, nelle donne in gravidanza e nei pazienti con documentata stenosi bilaterale dell'arteria renale (in questo caso un eccessivo abbassamento pressorio causerebbe una marcata ipoperfusione dei reni e di conseguenza un danno renale acuto, detto AKI).

Nonostante tutto, se somministrati al giusto dosaggio, sono farmaci efficaci e relativamente sicuri e ad oggi sono i più utilizzati nella terapia antipertensiva. Sono inoltre le uniche categorie di antipertensivi per cui esistono evidenze di effetti benefici nel contrastare la riduzione della funzione renale (90), manifestando pari efficacia anche nei soggetti dializzati (91), e nel ridurre la proteinuria nei soggetti con insufficienza renale diabetica (92) e non diabetica (93). Tali farmaci hanno dimostrato di saper prevenire e ridurre il danno d'organo, in particolare l'ipertrofia ventricolare sinistra (89). Rappresentano inoltre un presidio utile nella terapia dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata e dell'infarto (94), complicanze frequenti nell'iperteso di lunga data. Due recenti metanalisi descrivono come gli ACE inibitori si associno a maggiori effetti benefici sul sistema cardiovascolare rispetto agli ARBs (95) e pertanto siano da preferire a quest'ultimi nei pazienti diabetici (96).

L'uso di un ACE inibitore e di un sartano in combinazione non è indicato in quanto non si associa a benefici ulteriori e per di più comporta un rischio maggiore di insorgenza di effetti collaterali. (99)

Esempi di ACE inibitori sono perindopril, lisinopril, elanapril, captopril, mentre tra i sartani sono da ricordare valsartan, olmesartan, irbesartan, telmisartan, losartan e candesartan.

2) Diuretici tiazidici e tiazidico-simili

Anch'essi sono usati molto frequentemente nel trattamento dell'ipertensione.

Essi agiscono inibendo il cotrasportatore Na^+/Cl^- a livello del tubulo contorto distale, e di conseguenza il riassorbimento di acqua e sodio, e facilitando l'escrezione di potassio e idrogenioni (88, 112). In virtù di tale meccanismo si comprende come tali farmaci possano causare l'insorgenza di ipokaliemia. Altri effetti collaterali sono: iponatriemia, ipomagnesemia, alcalosi metabolica, disfunzione erettile, smascheramento di un diabete latente, reazione di ipersensibilità alle sulfonamidi (per via della simile struttura chimica), ipoperfusione placentare, ototossicità e diarrea (99).

Essi risultano controindicati in caso di gotta e in maniera relativa in caso di sindrome metabolica, intolleranza glucidica, ipokaliemia, ipercalcemia e in gravidanza (22).

L'ipokaliemia e l'intolleranza glucidica possono essere prevenuti o contrastati associando al tiazidico o tiazidico-simile un diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride (100, 101). Nonostante gli effetti collaterali e le controindicazioni sia i tiazidici che i tiazidico-simili si sono rilevati più efficaci degli altri farmaci nel prevenire lo scompenso cardiaco negli ipertesi (89).

Tra i diuretici più efficaci si menzionano indapamide e clortalidone, ma il più utilizzato risulta l'idroclorotiazide.

3) Beta-bloccanti

Tali farmaci sono antagonisti *modulanti* dei recettori β .

In base alla selettività vengono distinti i β_1 selettivi (es. nebivololo, bisoprololo, e metoprololo) e β_1 non selettivi (es. carvedilolo e labetalolo), che possono quindi legare anche i recettori α_1 . Essi comportano l'abbassamento della pressione riducendo l'attività del sistema ortosimpatico, sia centrale che periferico, con diminuzione della frequenza e della contrattilità cardiaca, inibendo la sintesi di renina, alterando la sensibilità barocettoriale e incrementando la sintesi di prostaciline (88).

Sono particolarmente indicati nei pazienti con pregresso infarto, angina, disturbi della frequenza, con scompenso cardiaco e, in alternativa a ACE inibitori o sartani, nelle donne con ipertensione gravidica.

Sono controindicati nei soggetti che soffrono di asma bronchiale (i β_1 non selettivi), in caso di blocchi AV, disfunzione del nodo seno-atriale e bradicardia <60bpm.

4) Calcio-antagonisti (CCB)

I calcio-antagonisti agiscono legando i canali L del calcio a livello delle cellule muscolari impedendone così l'ingresso. Senza l'ingresso di calcio non si ha la contrazione muscolare, ciò si traduce in vasodilatazione. Tale azione è esplicata soprattutto dai calcio-antagonisti diidropiridinici come l'amlodipina, la nifedipina e la lecanidipina, ovvero i CCB maggiormente utilizzati nella terapia antipertensiva. A livello pressorio, sebbene non ugualmente efficaci, possono essere impiegati anche i non-diidropiridinici. Appartengono difatti alla IV classe di farmaci antiaritmici, esercitano il controllo della frequenza e dell'eccitabilità di NSA e NAV. Gli effetti

sono: ritardano la conduzione atrioventricolare e riducono la frequenza in pazienti con ritmo sinusale. Possono quindi essere impiegati come farmaci per il controllo della frequenza cardiaca come alternativa ai beta bloccanti in pazienti con fibrillazione atriale ma hanno una scarsa attività sulle resistenze vascolari (88).

Tra gli effetti collaterali il più frequente sicuramente è l'edema peri-malleolare, determinato da eccessiva vasodilatazione che può essere responsabile anche di flushing e cefalea.

L'effetto farmacologico a livello cardiaco può determinare l'insorgenza di disturbi come bradicardia marcata, blocchi atrioventricolari o blocchi di branca. Di conseguenza i calcio-antagonisti, soprattutto i non diidropiridinici, sono controindicati nei soggetti con severa insufficienza cardiaca (FE<40%) o che già prima di intraprendere la terapia antipertensiva presentavano blocchi AV o bradicardia <60bpm (10, 22).

5) MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi

Spirolattone e eplerenone sono MRA steroidei che agiscono come farmaci diuretici. La loro tendenza a dare iperkaliemia ne ha ristretto l'uso nell'ipertensione a condizioni come specifiche come iperaldosteronismo o ipertensione resistente (10). Una meta-analisi condotta su 1655 pazienti, ha stimato l'effetto dello spironolattone nel trattamento dell'ipertensione comparato ad altre terapie o placebo (113) ed è stata dimostrata una significativa capacità dello spironolattone nel ridurre la BP, dato confermato anche dallo studio PATHWAY-2 (114). Sono utilizzati come trattamento consolidato nell'HFrEF.

Un MRA non steroideo, il finrenone, si è dimostrato capace di abbassare la pressione arteriosa se paragonato al placebo (115) e di ridurre eventi cardiaci e renali nella stragrande maggioranza dei pazienti ipertesi con nefropatia diabetica (10).

6) Altri farmaci antipertensivi

Altri farmaci non di prima scelta e utilizzabili solo in casi particolari sono:

- Alfa-litici (es doxazosina): Trovano indicazione nei pazienti ipertesi con iperplasia prostatica. Un solo alfa-litico può avere effetti positivi per entrambe le problematiche (102). Vanno evitati negli anziani in quanto si associano al rischio di ipotensione ortostatica e quindi di cadute, specie se il paziente assume già altri antipertensivi (103). Vi può essere anche un incremento del rischio di ictus ischemico durante il periodo iniziale della terapia con alfa-litici (104). La doxazosina può inoltre essere utilizzata in caso di ipertensione resistente (ipertensione non controllata dalla combinazione di 3 o più farmaci) (22);
- Diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide): avendo una durata d'azione molto breve non trovano indicazione nel trattamento dell'ipertensione in cronico. Tuttavia possono essere presi in considerazione nei soggetti con ESRD in cui i diuretici tiazidici e tiazidico-simili risultano meno efficaci (105);
- Diuretici risparmiatori di potassio (es. canrenone, amiloride, spironolattone): L'amiloride inibisce il canale del sodio epiteliale (ENaC) sul versante luminale del tubulo contorto distale del rene, ed è considerato un diuretico risparmiatore di potassio. È impiegato in stati edematosi e nel risparmio di potassio, in combinazione con un tiazidico e diuretico dell'ansa, nell'ipertensione o nello scompenso cardiaco.
- iSGLT2: sono farmaci comunemente definiti *misti*, non solo per le proprietà diuretiche dettate dall'attività glicosurica, ma sono farmaci anche ipertensivi, antidiabetici e nefroprotettori. Agiscono inibendo il cotrasportatore (di Na e glucosio) SGLT2 sul versante luminale delle cellule del tubulo contorto prossimale. Gli effetti si esplicano nella perdita urinaria di sodio e glucosio che non sono stati riassorbiti, determinando un miglior controllo glicemico, una mancata attivazione del RAS, dovuto ad un aumentato carico di sodio rilevato dalla macula densa, assicurando così un calo pressorio dettato dalla perdita di liquidi per effetto osmotico, e un conseguente calo dell'iperfiltrazione glomerulare. Si pongono dunque come farmaci cardiometabolici. Inoltre, gli

iSGLT2 sembrano giocare un ruolo fondamentale nel migliorare il metabolismo dei cardiomiociti, hanno effetti anti-fibrosanti e anti-infiammatori (116);

- Aliskiren: un bloccante del RAS che agisce legando sia la renina che il suo precursore, la prorenina, determinando così una riduzione dell'attività reninica plasmatica e quindi della sintesi di angiotensina I (88).
- Schemi di trattamento: monoterapia e terapie di associazione

Le raccomandazioni per la gestione terapeutica vari pazienti sono le seguenti (10, 22, 15):

- 1) In molti pazienti il trattamento dovrebbe essere iniziato con una combinazione di due farmaci per migliorare il controllo pressorio.

Mentre le precedenti linee guida raccomandavano la terapia di associazione con due farmaci, ACEi o ARB + CCB o tiazidico/tiazidico-simile, fin da subito nei pazienti ad alto rischio e con valori pressori molto elevati (110) oggi questa è indicata per la maggior parte dei soggetti (10, 22). Essa infatti permette di ottenere un controllo migliore e più rapido della pressione arteriosa, è gravata da meno effetti collaterali ed ha un impatto migliore rispetto ad una monoterapia ad alto dosaggio come dimostrato da diversi studi (107, 108, 109). Un'eccezione è rappresentata dai pazienti anziani cosiddetti *fragili* (vedi punto 4).

Le duplici terapie più usate sono:

- ACE inibitore / sartano + diuretico tiazidico/tiazidico-simile o calcio-antagonista (CCB)
 - Beta-bloccante + diuretico;
- 2) Anche se possono essere impiegate svariate duplici combinazioni, è preferibile iniziare con un bloccante del RAS con un CCB o tiazidico/tiazidico-simile (in base alle caratteristiche del paziente, se obeso si preferisce il diuretico, se alta DBP è da prediligere il CCB);
 - 3) Si può aggiungere un beta bloccante ad ogni step di combinazione o in condizioni specifiche (come sindrome coronarica acuta e cronica, terapia anti-ischemica, nel periodo post- infartuale, aritmie, angina, fibrillazione atriale, HFrEF e HFpEF, se presente ischemia cardiaca, disordini ipertensivi in gravidanza...);

4) La monoterapia iniziale è raccomandata dalle linee guida europee 2018 e 2023 (10, 22) anche in caso di:

- Pressione normale-alta e rischio cardiovascolare elevato;
- Ipertensione di grado 1 e basso rischio (se la BP ha valori di SBP <150 mmHg e DBP < 95 mmHg);
- Paziente è fragile e/o di età avanzata (10). Tale tipologia di paziente, a causa anche dell'aumentato rischio di ipotensione da minore sensibilità barorecettoriale, necessita di una minore riduzione della pressione, che può essere ottenuta anche con una monoterapia, generalmente un ACEi o sartano.

Il vantaggio rispetto alla terapia di associazione consiste nella maggiore facilità di valutazione dell'efficacia e degli effetti collaterali. Se la pressione non risulta sotto controllo è possibile o incrementare il dosaggio del farmaco assunto considerando la maggiore probabilità di effetti avversi o associarne un secondo;

5) Se la pressione non risulta sotto controllo neanche in seguito all'utilizzo di due farmaci, si può o aumentare i dosaggi di uno o entrambi i principi attivi oppure aggiungerne un terzo.

La triplice terapia, o terapia di associazione di tre farmaci, comprende l'impiego di: bloccanti del RAS+ CCB + tiazidico/tiazidico-simile. Tale combinazione dovrebbe essere usata se una duplice terapia non raggiunge il controllo pressorio (al massimo della dose tollerata) e un beta bloccante non è indicato.

6) Se neanche con la triplice terapia si ottiene un abbassamento apprezzabile allora si parla di ipertensione resistente. In questo caso è opportuno:

- Verificare che il paziente si attenga effettivamente alla terapia;
- Escludere con i tests opportuni la presenza di una forma secondaria di ipertensione che potrebbe richiedere trattamenti specifici;
- Sottoporre il soggetto ad ABPM o HBPM per indagare l'eventuale presenza del fenomeno "camice bianco" che come si è detto in precedenza influenza spesso negativamente l'esito dell'OBPM;
- Accertarsi che il bracciale con cui vengono effettuate le misurazioni non sia troppo piccolo comportando una sovrastima dei valori pressori effettivi.
- Verificare che i farmaci non siano somministrati a dosaggi inadeguati o in combinazioni irrazionali e, se così fosse, aggiustare la terapia;

- Considerare che l'età avanzata (≥ 75 anni), la presenza di danno d'organo avanzato, l'obesità, la sindrome metabolica, l'OSAS e l'eccessiva assunzione di sodio o il consumo di sostanze d'abuso, può causare resistenza alla terapia antipertensiva.

Dopo aver escluso le cause ipertensione pseudo-resistente andranno incrementate le misure volte alla modifica dello stile di vita e se ciò non è sufficiente si aggiunge un quarto farmaco. La prima scelta ricade generalmente sullo spironolattone, ma qualora esso sia controindicato o non tollerato può essere preso in considerazione l'uso di altri diuretici, come l'amiloride, ad alte dosi, di un beta-bloccante o di un alfa-litico (22, 106);

- 7) Indipendentemente dalla scelta del trattamento iniziale, la maggior parte dei pazienti dovrebbe essere trattata con una terapia di combinazione

Le linee guida del 2018 e 2023 (10, 22) raccomandano inoltre il ricorso alla polipillola, una formulazione in cui più principi attivi sono associati in un'unica compressa (119). Una formulazione nota è il Tripliam, in cui sono presenti tutti i principi in una sola pillola: ACEi + diuretico tiazidico-simile + CCB. Tale combinazione è piuttosto sicura e garantisce un buon controllo della pressione nell'80% dei soggetti trattati (117, 118).

È un concetto di terapia standardizzata, il contrario della terapia personalizzata per tipologia di paziente, comorbidità, categoria di farmaco e dosaggio, ma che avvalle l'aderenza terapeutica da parte del paziente e che si riflette in un miglior controllo pressorio. Vi sono però dei limiti che la rendono poco fruibile. Uno di questi è la dose fissa: se è necessaria la titolazione della dose, la terapia di combinazione a dose fissa può essere poco flessibile, specie se il dosaggio appropriato non è disponibile sotto forma di polipillola. Ciò potrebbe portare all'esposizione dei pazienti a terapie non necessarie e persino a effetti avversi senza benefici aggiuntivi (120). Inoltre, se si verificano effetti avversi, non è possibile per il paziente determinare quale dei componenti li causa (121). Un altro possibile problema è il costo maggiore rispetto alla terapia con farmaci assunti singolarmente (122-124). Da ciò la possibilità che le somministrazioni separate, che permettono una maggiore regolazione dei dosaggi, mantengano una loro validità nel risolvere la difficoltosa gestione tra scarso controllo pressorio e aderenza terapeutica.

Terapia antipertensiva nell'anziano

Per impostare una terapia antipertensiva nel paziente ultraottantenne si dovrebbe cominciare con l'impiego delle CFS e ADL scale, questo perché in base al fenotipo e le comorbidità associate si può stabilire sia la tipologia di farmaco che l'intensità del trattamento. Ad esempio, nel paziente *fit*² con score ADL³ (*Activities Daily Living*) di 5/6, assenza di demenza clinicamente rilevante e capacità di camminare autonomamente, le strategie terapeutiche dovrebbero essere simile ai pazienti che rientrano nella fascia di età di 65-79 anni. Per i pazienti con stato funzionale intermedio, compromissione e parziale perdita dell'autonomia, il trattamento antipertensivo dovrebbe essere più conservativo (e.g. se la SBP > 160 mmHg il target sarà tra 140 e 150 mmHg). La progressiva riduzione del trattamento antipertensivo può essere considerata se la SBP < 120 mmHg o in presenza di ipotensione ortostatica⁴. In pazienti con perdita severa delle capacità autonome con ADL≤2, demenza grave, allettati o a fine vita, l'indicazione al trattamento dovrebbe essere considerata secondo i sintomi, le comorbidità e la polifarmacoterapia. La progressiva de-prescrizione dovrebbe essere considerata se la SBP è < 130 mmHg o in presenza di ipotensione ortostatica (10).

1.6.3. Trattamento non farmacologico:

Come visto in precedenza, vi sono accorgimenti essenziali per quanto riguarda lo stile di vita, imprescindibili per qualsiasi eventuale trattamento farmacologico, e che devono essere incoraggiati per prevenire lo sviluppo, o limitare i danni, provocati dall'ipertensione.

Le attuali linee guida 2023 (10) raccomandano un'attività fisica regolare, il controllo del peso, la cessazione del fumo, la riduzione dello stress e la limitazione dell'assunzione eccessiva di alcolici.

² Paziente *fit*: Soggetto robusto, attivo, energetico e motivato, svolge regolarmente esercizio fisico ed è tra i più in forma per la sua età.

³ ADL: Scala di valutazione della capacità di svolgere le funzioni quotidiane, va da 0, completamente dipendente, a 6, completamente autonomo. Questa scala comprende: igiene personale, il vestirsi, l'uso corretto dei servizi igienici, la nutrizione, lo spostamento e la continenza.

⁴ L'ipotensione ortostatica è un disturbo caratterizzato da calo pressorio nel passaggio dal clino all'ortostatismo nell'arco di 3 minuti, e con riduzione di SBP > 20 mmHg e/o DBP > 10 mmHg.

Inoltre, è necessario ridurre l'apporto di sodio, integrare il potassio (da 1500 a >3000 mg), se necessario assumere integratori di calcio, consumare fibre, frutta secca, aumentare l'apporto proteico, consumare aglio e cioccolato fondente.

È necessario affrontare anche le co-morbilità che contribuiscono al danno, come la sindrome delle apnee notturne (OSAS), la stenosi dell'arteria renale, il prostatismo e l'iperaldosteronismo primario.

È importante indagare l'assetto farmacologico per assicurarsi che il paziente non stia assumendo farmaci come antinfiammatori non steroidei (FANS), steroidi, inibitori dell'angiogenesi, inibitori della tirosin-chinasi, antipsicotici atipici, antidepressivi, anfetamine, terapia ormonale sostitutiva, immunosoppressori e decongestionanti, che possono causare ipertensione (125). Si deve anche indagare l'uso di droghe ricreative, caffeina, tè e integratori a base di erbe e liquirizia.

Il trial TONE ha dimostrato come la riduzione dell'apporto di sodio (circa 1000 mg al giorno) e la perdita di peso costituiscono metodi efficaci e sicuri per migliorare la pressione arteriosa (126).

È noto inoltre che l'invecchiamento provoca un declino della forza e della potenza muscolare (127), per cui è fondamentale promuovere nel paziente anziano l'attività fisica, in particolar modo l'esercizio aerobico (90-150 minuti alla settimana con il raggiungimento del 65%-75% della frequenza cardiaca), la resistenza dinamica (90-150 minuti alla settimana) o la resistenza isometrica (3 sessioni alla settimana) (128).

Dolan et al. (129) hanno sottolineato l'importanza del monitoraggio ambulatoriale domiciliare della BP rispetto alla misurazione della BP in ambulatorio per prevedere la mortalità. Nella pratica clinica, il monitoraggio ambulatoriale domiciliare è uno strumento migliore per la diagnosi e per la titolazione dei farmaci (133).

L'uso della telemedicina per seguire i nostri pazienti è uno strumento moderno che migliorerà la gestione delle persone anziane che necessitano di aggiustamenti periodici, by-passando gli ostacoli del trasporto, della deambulazione e dei tempi di attesa per sottoporsi a una visita clinica (130).

1.6.4. Trattamento farmacologico:

Quando gli accorgimenti sullo stile di vita non risultano sufficienti, e dunque l'ipertensione non risulta controllata, si passa ad un trattamento farmacologico.

I fattori da considerare prima di scegliere un farmaco includono le comorbidità (e.g. sindrome coronarica acuta o cronica, HF, fibrillazione atriale, disturbi del ritmo, sincope, ipotensione ortostatica, ecc...), la fragilità del paziente, la capacità di seguire le istruzioni, la complessità del quadro vigente e l'assistenza di supporto (ad esempio, coniugi e familiari) (131).

Inoltre, l'inizio della terapia farmacologica deve avvenire con la valutazione della funzione renale (per individuare eventuali aumenti della creatinina sierica e riduzioni della VFG) e degli elettroliti, in particolar modo la kaliemia. L'iperkaliemia è un effetto collaterale dei bloccanti del RAS, mentre l'ipokaliemia è un importante effetto collaterale dei diuretici che deve essere monitorato (92).

I farmaci che più hanno dimostrato beneficio sugli eventi CV nei pazienti anziani sono i diuretici tiazidici, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi), i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB/sartani) e i calcio-antagonisti (CCB).

A meno che non sia clinicamente indicato dalle comorbidità (vedi paragrafo dei beta-bloccanti), i beta-bloccanti non dovrebbero essere usati come farmaci di prima linea perché possono peggiorare gli esiti di CVD nei pazienti di età superiore ai 60 anni.11

Anche i diuretici dell'ansa e gli alfa-bloccanti dovrebbero essere evitati data la loro associazione con le cadute (84).

Nei pazienti con ipertensione isolata, le linee guida ESH/ESC (22) raccomandano un calcio antagonista o un diuretico nei pazienti anziani. Ciò è supportato dalle evidenze dello studio ALLHAT (134), che ha suggerito che il clortalidone a basso dosaggio giornaliero è il più efficace nella popolazione, e anche il trial ASCOT-BPLA, che ha mostrato un significativo beneficio in termini di mortalità complessiva nei soggetti di età superiore ai 60 anni quando veniva somministrata una combinazione di CCB e ACE-i (135).

Spesso la BP rimane incontrollata con la monoterapia ed è necessaria una combinazione di diversi principi attivi per ottenere un adeguato controllo della BP. I bloccanti del RAS e i CCB/tiazidici sono la combinazione preferita (10,22,136).

È possibile utilizzare una polipillola, qualora disponibile, come indicato dalle linee guida 2018 e 2023 (10, 22), con l'ulteriore vantaggio di migliorare la compliance all'assunzione dei farmaci (131). I farmaci devono poi essere titolati, iniziando con un basso dosaggio fino ad arrivare alla massima dose tollerata e aggiustati in base alla funzionalità renale, per raggiungere il target di BP.

Per comprendere come direzionare la gestione del trattamento antipertensivo bisogna indirizzarsi ai dati disponibili.

Generalmente, in numerosi trial per il trattamento antipertensivo nell'anziano, i pazienti studiati hanno un'età compresa tra 65-79 anni e una pressione sistolica di base ≥ 160 mmHg (criterio di inclusione).

Invece, le evidenze del trattamento antipertensivo nei pazienti di età ≥ 80 anni sono molto scarse, tanto che l'effetto benefico della riduzione della SBP è stato documentato solo dal trial HYVET (137).

In questo trial, il cui obiettivo era portare la pressione sotto a 150/80 mmHg, sono stati randomizzati 3845 pazienti di età ≥ 80 anni e con SBP ≥ 160 mmHg in un gruppo di trattamento attivo con indapamide 1.5 mg, e perindopril 2 o 4 mg in aggiunta al mancato raggiungimento del target pressorio 150/80 mmHg, e in un gruppo placebo.

Il trial HYVET si stabilisce che il trattamento antipertensivo è raccomandato a pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 e che, rispetto al placebo, il trattamento comporta una riduzione degli eventi cardiovascolari (in questo studio l'endpoint primario era lo stroke/ictus fatale e non) (137).

Ciò si applica anche ai pazienti di età pari o superiore a 80 anni di più con ipertensione sistolica isolata (ISH), perché in questa fascia di età avanzata, un aumento selettivo o prevalente della pressione sistolica coinvolge la maggior parte dei pazienti.

Inoltre, un sottostudio di SPRINT limitato a pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni (media 80 anni) sono stati osservati con riduzioni della pressione sistolica rispetto ai valori iniziali ben al di sotto di 160 mmHg (138).

Tuttavia, sebbene non siano disponibili informazioni dirette dai trial, per il trattamento farmacologico può essere considerata anche una PAS inferiore, cioè 150 mmHg di PAS (o raramente 100 mmHg di PAD), sulla base dell'estrapolazione dai dati HYVET che i benefici correlati al trattamento sono stati osservati con valori di PAS <150/80 mmHg.

Un'importante raccomandazione è che nei pazienti ultraottantenni che tollerano il trattamento, quest'ultimo dovrebbe essere continuato in cronico, poiché vi è evidenza che negli ottuagenari ipertesi, la sospensione dei farmaci antipertensivi è associata a peggioramento degli *outcome* dovuto all'effetto *rebound* (137). Anche questo è stato dimostrato dallo studio HYVET, in cui al momento della randomizzazione i pazienti passati al placebo (139) ha interrotto il trattamento e in questi pazienti è risultato un rischio maggiore di eventi rispetto ai pazienti nel gruppo del trattamento attivo.

Un'eccezione alla raccomandazione di proseguire il trattamento antipertensivo negli ottantenni è rappresentata dai pazienti molto anziani con bassi valori di PAS (120 mmHg o meno) o con grave ipotensione ortostatica, postprandiale e non, soprattutto in presenza di polifarmacoterapia e di elevata fragilità.

In questi casi si dovrebbe prendere in considerazione la riduzione progressiva del trattamento farmacologico, ma dovrebbe essere effettuata con cautela perché mancano ancora dati sull'efficacia di questa procedura.

Le presenti linee guida 2023 (10) e lo stesso studio HYVET (137) supportano fortemente il concetto che l'età non dovrebbe costituire un ostacolo al trattamento farmacologico antipertensivo.

Una limitazione è che nello studio HYVET l'età dei pazienti era vicina agli 80 anni (media 83 anni) e che, quindi, non è disponibile alcuna evidenza sul beneficio del trattamento nei pazienti ipertesi vicini o superiori ai 90 anni, una categoria in espansione in Europa (137).

Inoltre, è ampiamente riconosciuto che le evidenze sono gravemente limitate nei pazienti anziani fisicamente e mentalmente fragili, e assenti nei pazienti istituzionalizzati, perché questi pazienti vengono solitamente esclusi dai trial sull'ipertensione.

Tuttavia, sono necessari studi randomizzati specificatamente dedicati ai pazienti anziani fragili per ottenere prove solide sull'effetto protettivo antipertensivo-dipendente nonché sui valori di soglia (e target) appropriati della pressione arteriosa per il trattamento.

Un trattamento troppo “aggressivo” e poco graduale inoltre favorisce fenomeni di ipotensione ortostatica e sincope, spesso associate a cadute, traumi e fratture (56).

2. SCOPO DELLA TESI

Sono già state valutate nel dettaglio l'eziopatogenesi dell'ipertensione, le varie strategie terapeutiche impiegate nel paziente anziano, i target terapeutici e le principali comorbidità associate. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se vi è un'associazione tra controllo pressorio, stabilito con ABPM, e caratteristiche e comorbidità associate ai pazienti ipertesi, ultraottantenni, afferenti al Centro Ipertensione.

3. MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio cross-sectional retrospettivo riguardante la popolazione ultraottantenne ipertesa afferente al Centro di Riferimento per l'ipertensione arteriosa e le Malattie Cardiovascolari della Regione Marche della Clinica Medica e Geriatrica (IRCCS INRCA, Ancona), nel periodo compreso tra aprile 2019 e agosto 2022.

I dati dei pazienti di interesse per lo studio sono stati estratti da: database di refertazione clinica del Centro Ipertensione, dal software Cardiogest e Alchymia, intervista telefonica ai singoli pazienti o parenti degli stessi, ed inseriti in un apposito foglio di lavoro Excel. I pazienti reclutati sono 125, di età ≥ 80 anni e che sono stati sottoposti a procedura di ABPM presso gli ambulatori del Centro Ipertensione.

I dati presi in considerazione sono sesso, età, dati antropometrici (altezza, peso e BMI) e dati anamnestici in merito alla storia clinica, nel dettaglio: precedente infarto miocardico, scompenso cardiaco congestizio, vasculopatia periferica, danno cerebrovascolare, eventi cerebrovascolari, demenza, malattia polmonare cronica, patologia reumatologica, diabete, diabete con danno cronico, danno renale da moderato a severo, danno epatico moderato, danno epatico da moderato a severo, tumore senza metastasi, tumore con metastasi.

Inoltre, sono stati considerati gli esami di laboratorio eseguiti in prossimità della valutazione, quali albumina, creatinina e profilo lipidico completo con colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL calcolato con formula di Friedewald.

Infine, sono stati raccolti dati riguardanti il momento di esecuzione dell'ABPM, se il paziente era quindi ricoverato o faceva accesso ambulatoriale, la terapia farmacologica per il trattamento dell'ipertensione alla data di ABPM, il risultato della procedura (controllo pressorio delle 24 ore, diurno e notturno, pattern pressorio dipping).

Le informazioni sullo stato di salute e fragilità dei pazienti alla data del monitoraggio, sono state raccolte nei punteggi ricavati dal Cinical Frailty Scale (già descritto in precedenza) e il Charlson Comorbidity Index.

Il Charlson Comorbidity Index è un indice creato con l'obiettivo di sviluppare uno strumento prognostico per le comorbidità che, singolarmente o in combinazione, potrebbero influenzare il rischio di mortalità a breve termine dei pazienti inclusi negli studi di ricerca.

L'indice è composto da 19 condizioni cliniche catalogate in quattro gruppi in base al peso assegnato a ciascuna malattia:

MI	1	Hemiplegia	2
CHF	1	Moderate or severe renal disease.....	2
Peripheral vascular disease	1	Diabetes with end organ damage	2
Cerebrovascular disease	1	Any tumor without metastasis	2
Dementia	1	Leukemia	2
Chronic pulmonary disease	1	Lymphoma	2
Connective tissue disease	1		
Ulcer disease	1		
Mild liver disease	1		
Diabetes	1		
Moderate or severe liver disease.....	3	Metastatic solid tumor	6
		AIDS	6

Le informazioni mediche possono essere ottenute attraverso cartelle cliniche, banche dati medico-amministrative e interviste.

Il punteggio totale è la somma di tutte le entità cliniche presentate dal paziente valutato che comporta il rischio relativo di mortalità (tabella 1).

Nel 1994 Charlson et al. (141) hanno validato l'uso combinato di comorbidità ed età, basato su una coorte di pazienti con ipertensione o diabete in fase di trattamento alla chirurgia elettiva dal luglio 1982 al settembre 1985.

Successivamente hanno concluso gli autori che è utile, tuttavia, migliorarne la validità predittiva eliminando la sindrome di immunodeficienza acquisita (a causa della sua frequenza anche basso in questa popolazione), l'indice può essere completato con alcune altre entità più frequenti negli adulti importanti, come malattia valvolare, deficit visivo, disturbi dell'udito e problemi urinari.(142, 143)

Le comorbidità del Charlson Comorbidity Index (CCI) considerate in questa analisi sono: infarto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio, vasculopatia periferica, danno cerebrovascolare, evento cerebrovascolare, diabete, demenza, malattie polmonari croniche, patologie reumatologiche, danno epatico moderato, danno renale da moderato a severo, diabete con danno cronico, tumore senza metastasi, danno epatico da moderato a severo e tumore solido metastatico.

3.1. Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software Statistical Package for Social Science versione 13 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ed è stato scelto un livello di significatività (2-tailed) pari ad una $p < 0,5$. Le variabili scalari sono state espresse come media \pm deviazione Standard. Le variabili categoriche sono state espresse come percentuale o come prevalenza. E' stato utilizzato il T-test per campioni indipendenti, il test di Wilcoxon per valutare le differenze tra le variabili scalari ed il test del χ^2 per valutare le differenze tra variabili categoriche. Il modello di regressione logistica è stato utilizzato per aggiustare le associazioni trovate in base alle covariate:

4. RISULTATI

4.1. Generalità nei pazienti analizzati

I risultati che vengono riportati si focalizzano sulle generalità della coorte di pazienti analizzati.

Come si evince dal grafico sottostante (Figura 1) la maggior parte dei pazienti analizzata era di sesso femminile, 51,6%, contro il 48,4% dei pazienti maschi.

L'età media dei pazienti era di $83,3 \pm 3,3$ anni, con un'età massima di 95 anni.

Il valore medio di BMI $25,5 \pm 3,8$ kg/m² suggerisce una lieve tendenza al sovrappeso (BMI 25-29,9 kg/m²).

Dei 125 pazienti analizzati è stato definito il carico di comorbilità secondo il Charlson Comorbidity Index (Figura n.2).

Figura n.1

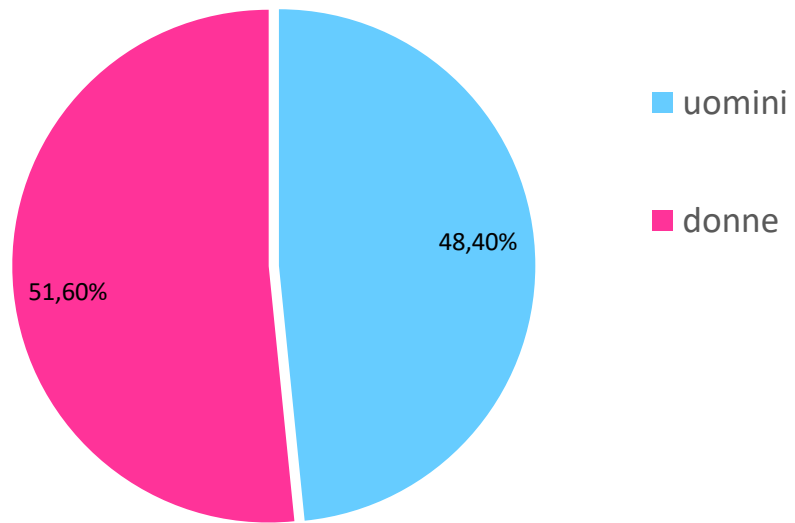
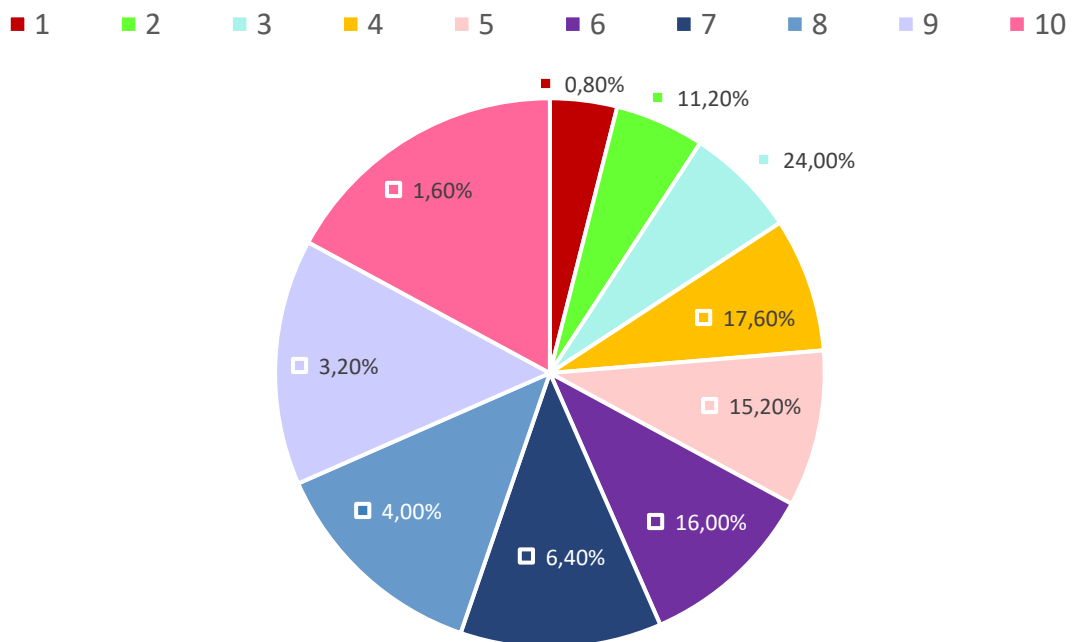


Figura n.2



Ogni valutazione clinica del singolo paziente si è conclusa con il Clinical Frailty Scale, come già descritto in precedenza, un punteggio con il quale è stato definito il paziente nei limiti dello stato di salute e di fragilità (Tabella n.1).

Il valore medio ottenuto è stato di $3,8 \pm 1,5$, con valori di minimo e di massimo rispettivamente di 1,0 e 8,0.

Tabella n.1 CLINICA CCI

Precedente infarto del miocardio	12,80%
Scompenso cardiaco congestizio	18,40%
Vasculopatia periferica	53,60%
Danno cerebrovascolare	20,80%
Eventi cerebrovascolari	12%
Demenza	12%
Malattia polmonare cronica	18,40%
Patologia reumatologica	39,20%
Danno epatico moderato	9,60%
Diabete	15,20%
Danno renale da moderato a severo	11,20%
Tumori senza metastasi	16%
Tumore solido metastatico	2,40%

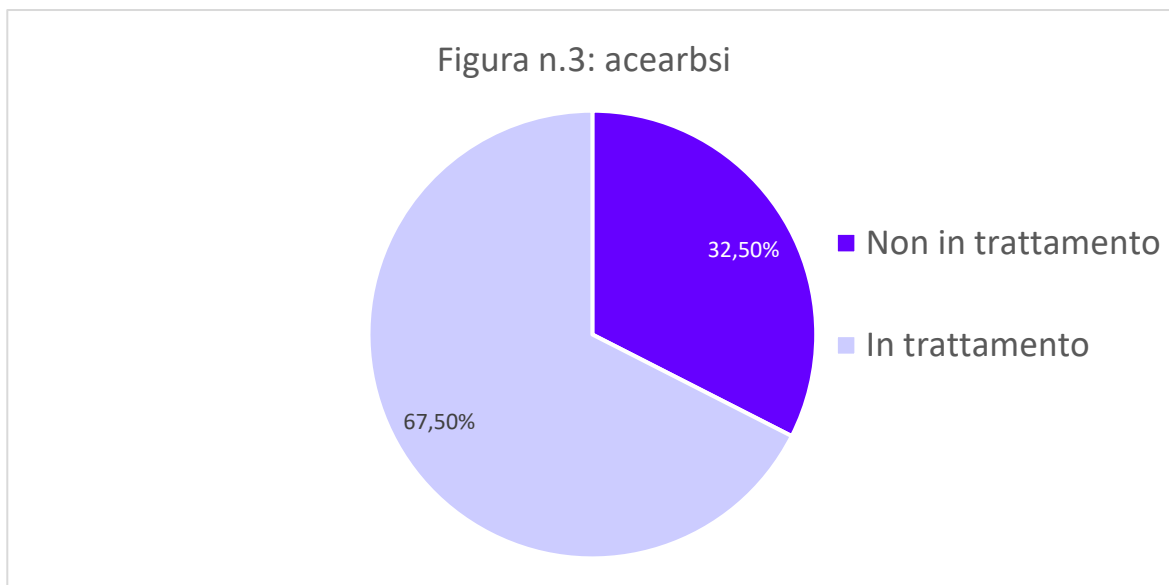
Altri dati che sono stati analizzati nel paziente ultraottantenne sono i valori di laboratorio: Albumina, profilo lipidico (TOT-c, HDL-c, TG), LDL-c calcolato, creatinina e derivazione del filtrato glomerulare eGFR o VFG (Tabella n.2).

Tabella n.2 Dati di laboratorio	Valore medio	Deviazione Standard
Albumina	3,7	$\pm 0,4$
TOT_c	163,3	$\pm 41,4$
TG	95,6	$\pm 39,6$
LDLc (calcolato)	87,2	± 37
HDLc	54,5	$\pm 15,5$
eGFR	66,4	$\pm 21,5$

TOT-c= colesterolo totale; TG= trigliceridi; LDL-c= colesterolo LDL; HDL-c= colesterolo HDL; eGFR= Estimated Glomerular Filtration Rate

I pazienti in trattamento risultavano essere l'88%, e le classi di farmaci antipertensivi impiegate: ACEi, sartani (ARB), calcio antagonisti (CCB), diuretici (diurs1), beta bloccanti (BB) e α -litici. Queste terapie possono essere assunte in mono, bisomministrazione, singolarmente o in combinazione.

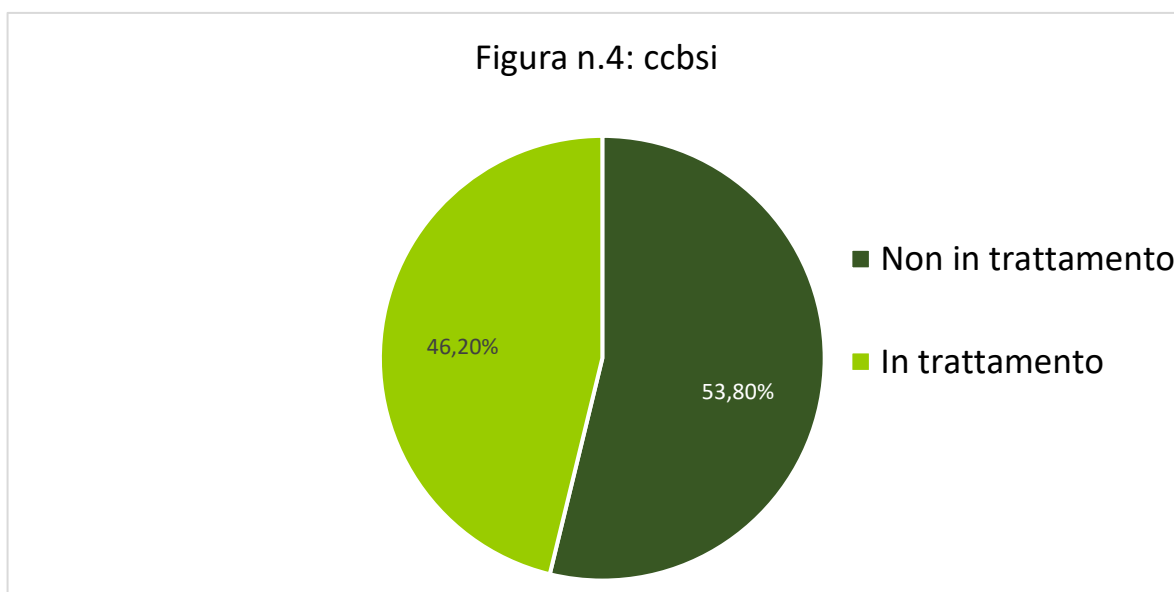
La prevalenza dei pazienti in trattamento con ACEi/ARB è stata del 67,5% (Figura 3).



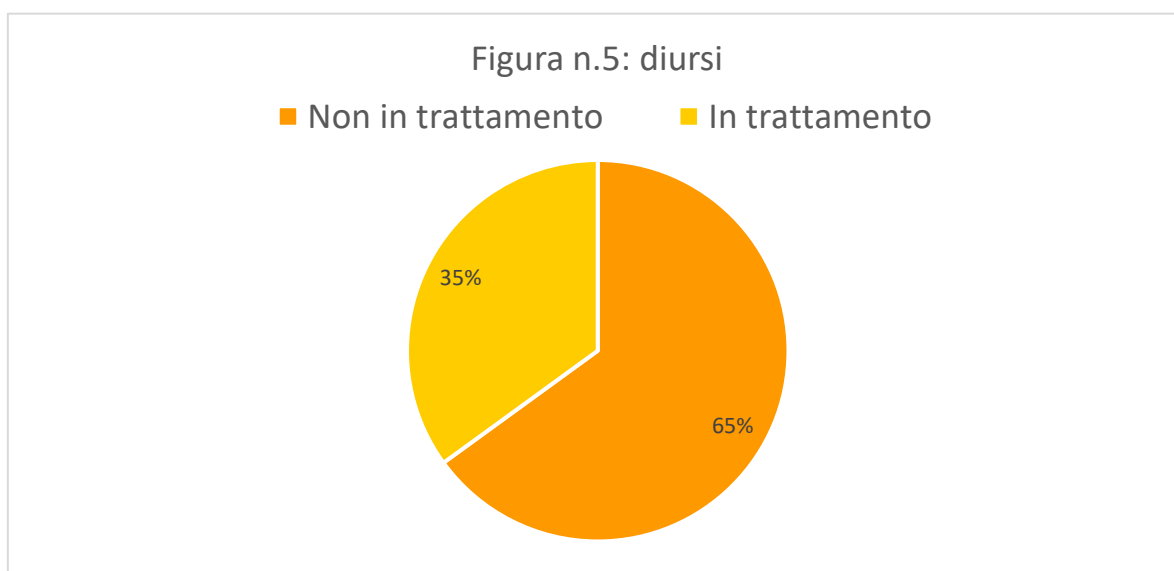
Di questi pazienti sono state individuate le diverse molecole impiegate, sia per gli ACEi che per i sartani:

- ACEi: il 50% faceva Perindopril, il 25% Ramipril, il 21,40% il Zofenopril e il 3,60% l'Enalapril.
- Sartani: il 51% faceva Olmesartan, il 13,70% Telmisartan e Losartan, 9,80% Irbesartan e 5,90% fa Valsartan e Candesartan.

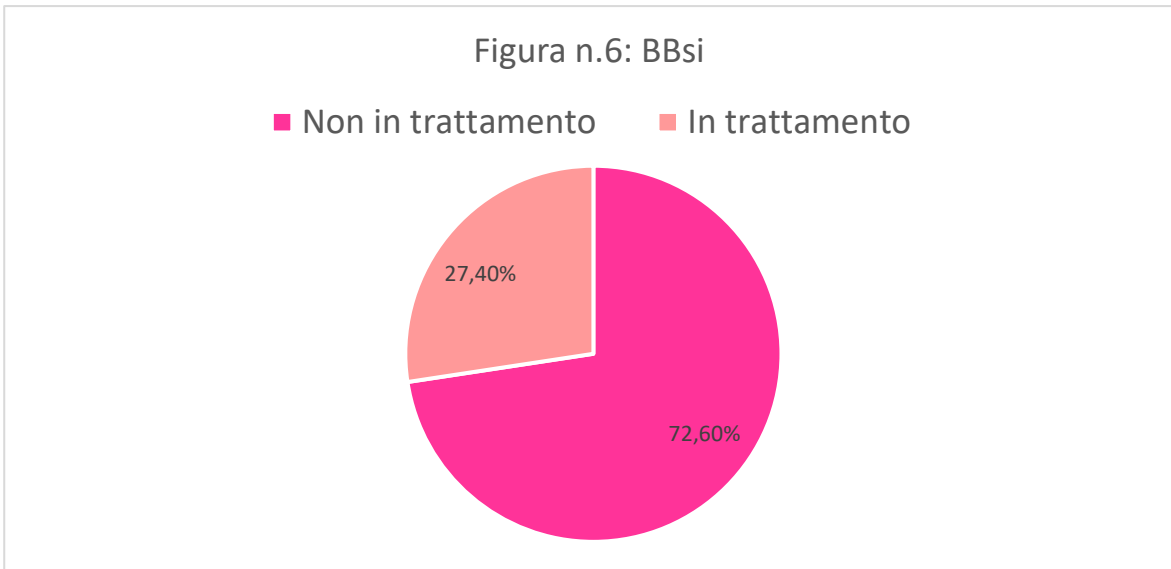
La prevalenza dei pazienti in trattamento con calcio antagonisti (CCB) è stata del 46,2% (Figura n.4). Di questi il 68,6% faceva amlodipina, il 15,70% barnidipina, il 13,70% lecanidipina e il 2% da nimodipina.



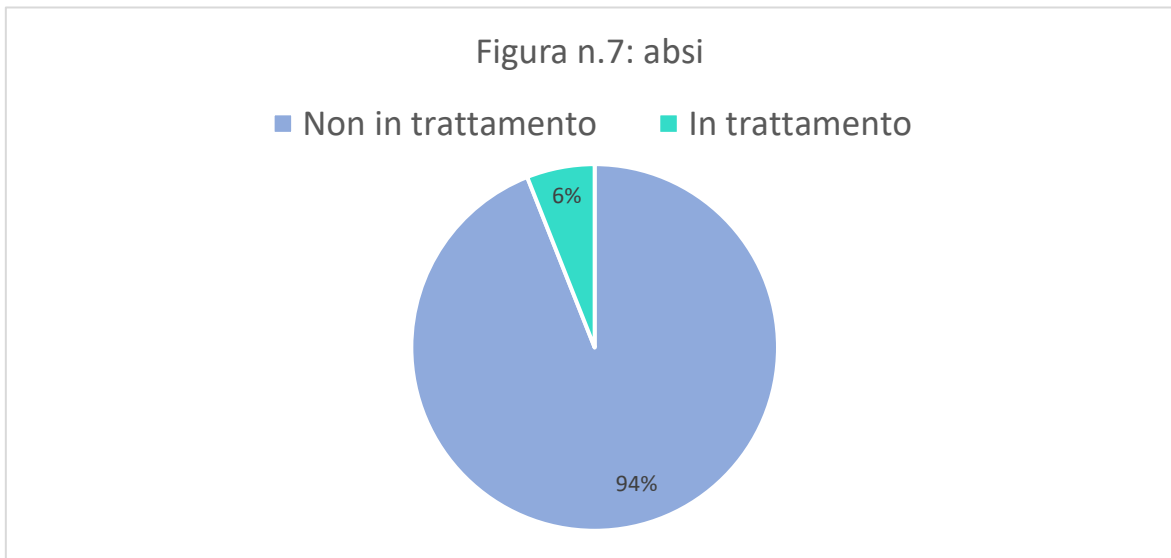
La prevalenza dei pazienti trattati con diuretici è stata del 35% (Figura n.5). Di questi si sono individuate quattro molecole: il 39,50% era in trattamento con idroclorotiazide, il 34,20% indapamide, il 23,70% faceva furosemide e il 2,60% canrenone.



La prevalenza dei pazienti trattati con beta bloccanti (BBs) è stata del 27,40 % (Figura n.6). Di questi si sono individuate tre molecole di trattamento, in particolare i beta-1 selettivi: a pari merito il 48,40% era in trattamento con nebivololo e bisoprololo, mentre il restante 3,20% faceva metoprololo.



Infine, la prevalenza dei pazienti trattati con alfa-litici (AB) è stata del 6 % (Figura n.7). Di questa tipologia di farmaco è stata individuata una sola molecola, la doxazosina.



Per quanto riguarda le somministrazioni giornaliere sono così suddivise:

- ACEi: il 96,4% faceva una singola somministrazione a fronte del 3,6% con due somministrazioni;
- Sartani: il 98% faceva una somministrazione e il 2% due somministrazioni al giorno;
- CCB: il 100% dei pazienti faceva una somministrazione al giorno;
- Diuretici: l'86% faceva una somministrazione, l'11,1% due somministrazioni e il 2,8% faceva tre somministrazioni;
- BBs: il 96,9% fa una somministrazione a fronte delle due somministrazioni nel 3,1% dei pazienti;
- AB: il 100% dei pazienti faceva una somministrazione di alfa-litici al giorno.

Inoltre, vi è una prevalenza del 35% di pazienti che faceva una combinazione di farmaci. La media dunque delle somministrazioni giornaliere è risultata di $1,9 \pm 1,2$.

4.2. Associazioni con monitoraggio pressorio

4.2.1. Associazione ABPM – Pressione arteriosa 24h

Le associazioni statisticamente significative sono riconducibili al filtrato glomerulare, con eGFR (p-value = 0,009) che è risultato maggiore nei pazienti più controllati, con un valore medio di $70,78 \pm 19,35$, rispetto al valore medio nei non controllati, di $58,92 \pm 23$ (Figura n.8).

Per quanto riguarda la distinzione tra i sessi, in maschi e femmine non vi è stata una differenza statisticamente significativa (p-value = 0,863), difatti la prevalenza, dei pazienti non controllati, tra i maschi è risultata del 44,4% e nelle femmine del 46%.

Per tutti i farmaci analizzati, non vi è stata nessuna associazione tra il controllo pressorio nelle 24 ore e la terapia assunta, sia per quanto riguarda la classe farmacologica che la singola molecola.

La valutazione clinica per comorbidità e CCI non ha dimostrato nessuna significatività rilevante, si pone però l'attenzione sul paziente con scompenso cardiaco congestizio.

Pur non risultando statisticamente significativo (p-value = 0.091), vi è emerso un trend di rilevanza, dato il valore comunque tendente al limite. Si è osservato che i pazienti ipertesi con scompenso cardiaco (61,9%) risultavano meno controllati dei pazienti puramente ipertesi senza scompenso (41,7%) (Figura n.9).

Come per lo scompenso cardiaco, si segue lo stesso ragionamento per il diabete mellito. Anche qui il p-value è risultato al di sopra del limite posto a 0.05 (p-value = 0,082), risulta infatti che la prevalenza nei pazienti diabetici con ipertensione non controllata è stata del 64,7%, rispetto al 42% dei pazienti ipertesi non controllati e non diabetici (Figura n. 10).

4.2.2. Associazione ABPM – Pressione arteriosa diurna

Come visto nel sottoparagrafo precedente, si è ottenuta significatività statistica nella fascia diurna per i valori di filtrato glomerulare, con eGFR (p-value = 0,007) che è risultato maggiore nei pazienti più controllati, con un valore medio di $71,05 \pm 19,45$, rispetto al valore medio nei non controllati, di $58,87 \pm 22,71$ (Figura n.11).

Per quanto riguarda la distinzione tra i sessi, in maschi e femmine non è risultata una differenza statisticamente significativa (p-value = 0,819). La prevalenza dei pazienti non controllati, sul totale è stata del 47%, tra i maschi del 48,1% e nelle femmine del 46%.

Anche qui non vi è stata nessuna associazione tra il controllo pressorio diurno e la terapia assunta, sia per quanto riguarda la classe farmacologica che la singola molecola.

La valutazione clinica per comorbidità e CCI non ha dimostrato nessuna significatività rilevante.

Nuovamente si è focalizzata l'attenzione sul paziente con scompenso cardiaco congestizio perché, pur non risultando statisticamente significativo (p-value = 0.131), si è visto un trend di rilevanza. È stato osservato che i pazienti ipertesi con scompenso cardiaco (61,9%) risultavano meno controllati dei pazienti puramente ipertesi senza scompenso (43,8%) (Figura n.12).

Pur sempre non statisticamente significativo, ma con rilevanza clinica, è il danno cerebrovascolare. Il p-value ottenuto è stato di 0.151 con prevalenza percentuale del 34,6% dei pazienti non controllati da terapia in atto nella fascia diurna e con danno cerebrovascolare, a fronte del 50,5% dei pazienti non controllati senza danno cerebrovascolare (Figura n. 13).

Anche sotto il profilo diurna è interessante il paziente diabetico. Con p-value = 0,114, non è statisticamente significativo, ma dall'indagine risulta che vi era prevalenza del 64,7% dei pazienti diabetici ipertesi non controllati e una prevalenza del 44% di pazienti ipertesi non diabetici e non controllati (Figura n.14).

4.2.3. Associazione ABPM – Pressione arteriosa notturna

Come per il monitoraggio diurno e delle 24 ore, si è ottenuta significatività statistica per eGFR (p-value = 0,041), in cui è risultato un filtrato maggiore nei pazienti ipertesi più controllati, con un valore medio di $71,25 \pm 19,52$, rispetto al valore medio nei non controllati, di 61 ± 23 (Figura n.15).

Nella distinzione tra i sessi, in maschi e femmine non vi è stata una differenza statisticamente significativa (p-value = 0,291). La prevalenza dei pazienti non controllati di notte, sul totale è stata del 52,1%, tra i maschi del 57,4% e nelle femmine del 47,6%.

La valutazione clinica per singole comorbidità e CCI non ha dimostrato nessuna significatività rilevante.

Analizzando il paziente diabetico anche sotto il profilo notturno si è evinto che non vi è significatività statistica (p-value = 0,099), ma anche qui si è avuta maggiore prevalenza di pazienti diabetici ipertesi non controllati, 70,6%, rispetto alla prevalenza di pazienti ipertesi non diabetici non controllati, 49% (figura n.16).

Per quanto riguarda l'associazione tra il controllo pressorio notturno e la terapia in atto, seppur non statisticamente significativa (p-value = 0,067), si è notato che i pazienti ipertesi non controllati da terapia con alfa-litici (unica classe analizzata doxazosina) sono risultati meno dei pazienti ipertesi non controllati in chi non faceva alfa-litici. La prevalenza è stata rispettivamente del 50% e 85,7% (Figura n.17).

Nulla viene riportato per le altre classi farmacologiche analizzate.

4.2.4. Associazione ABPM – Dipping pattern

In questo sottoparagrafo si sottolinea che nell'ambito del dipping sono state accorpate le categorie di paziente “non dipper” e “reverse dipper”.

La prevalenza sul totale della coorte di pazienti ipertesi analizzati, e non controllati, con $p\text{-value} = 0,283$, quindi non statisticamente significativa, è stata del 41%, con una differenza tra maschi e femmine rispettivamente del 46,3% e del 36,5%.

Come già sostenuto in precedenza non vi è stata significatività tra associazione tra il controllo pressorio, clinica e terapia in atto.

Vi sono però due dati clinici risultanti statisticamente significativi nel dipping notturno: demenze e eventi cerebrovascolari.

Si è notato un $p\text{-value} = 0.031$, quindi un risultato statisticamente significativo, con una maggiore prevalenza tra i pazienti ipertesi non controllati con demenza, 66,7%, contro la prevalenza di pazienti ipertesi non controllati senza demenza, 37,3% (Figura n.18). Inoltre risultava un Odds Ratio = 3,4.

In aggiunta, vi è stata significatività anche negli eventi cerebrovascolari ($p\text{-value} = 0,031$), con una maggiore prevalenza di pazienti ipertesi non dipper, e dunque non controllati, con eventi cerebrovascolari del 66,7%, rispetto alla prevalenza di pazienti ipertesi non dipper senza eventi cerebrovascolari del 37,3% (Figura n.19). Anche qui, è stato ricavato l'Odds Ratio = 3,4.

Nelle pagine seguenti sono raccolte le figure dalla n.8 alla n.19:

Figura n.8

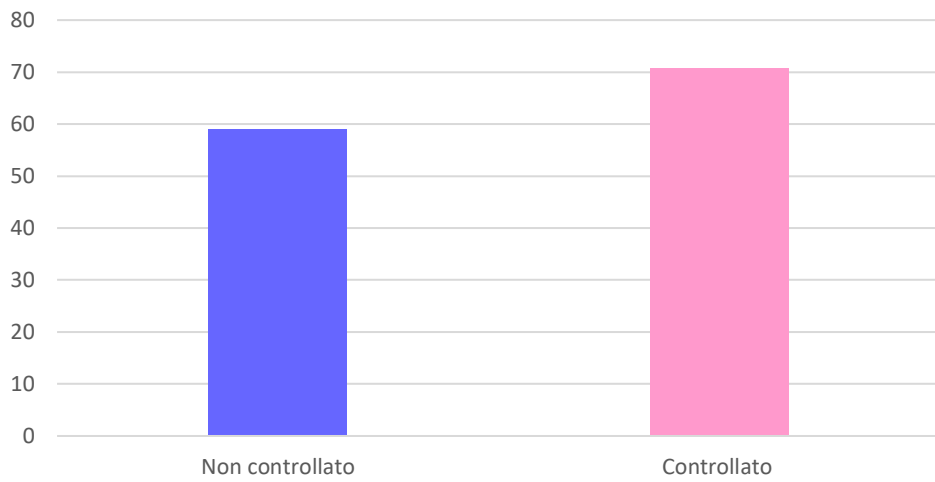


Figura n.9

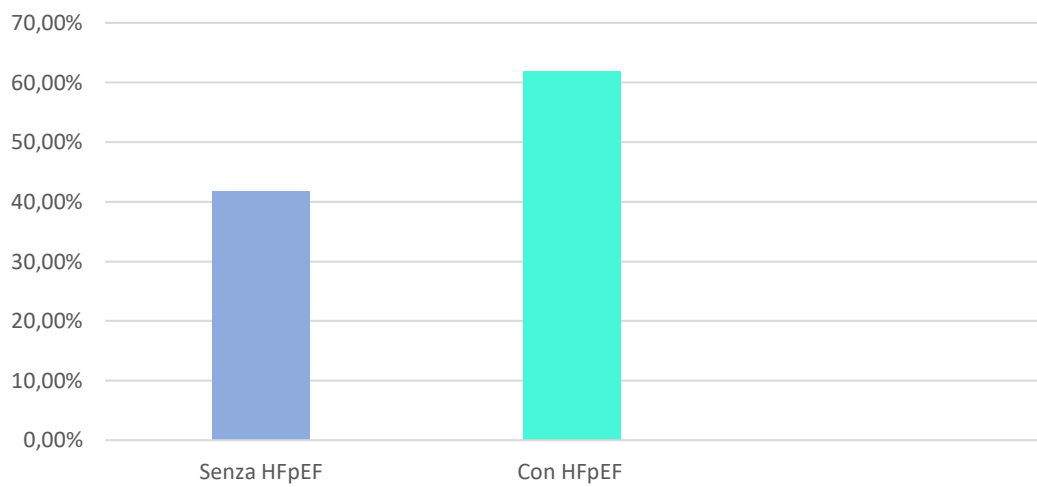
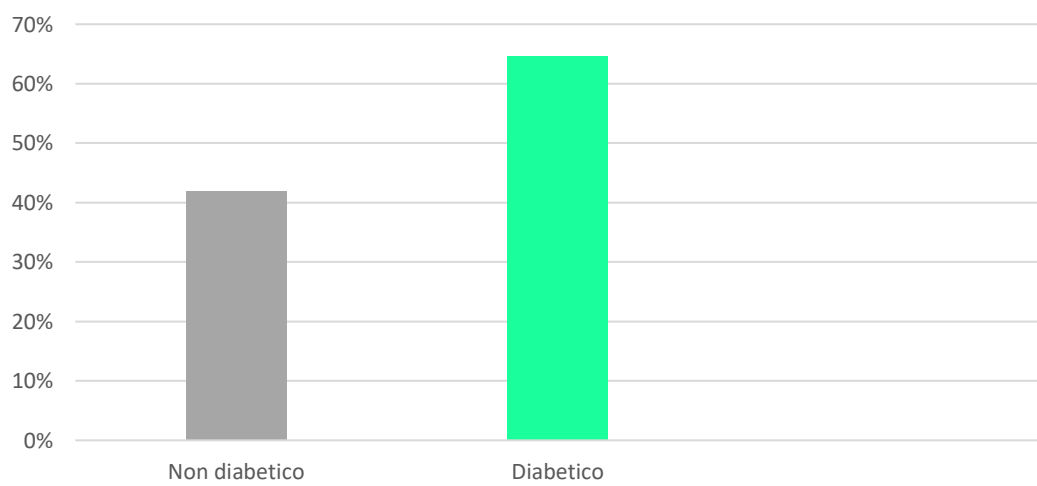
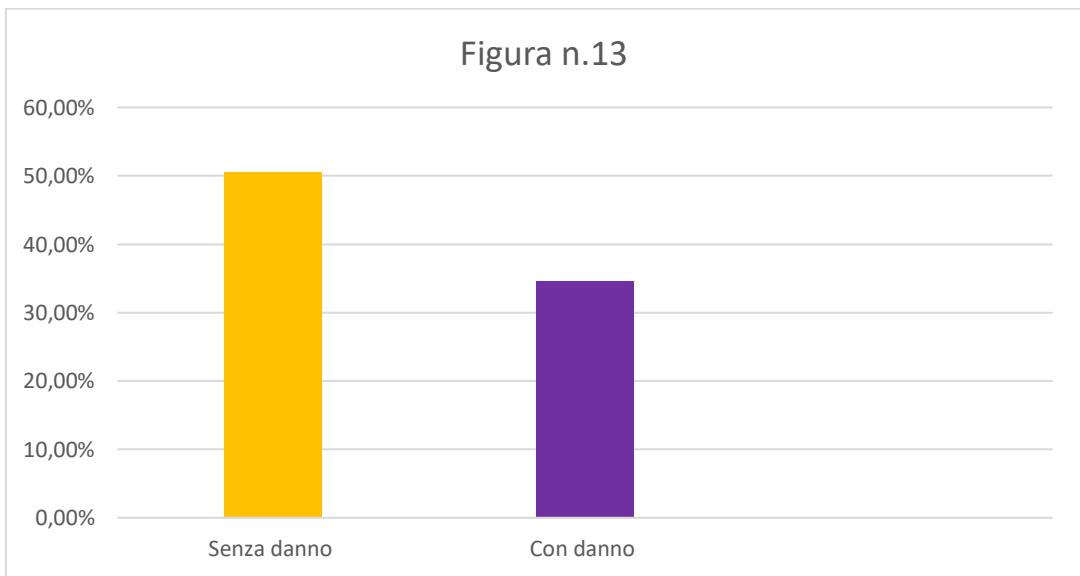
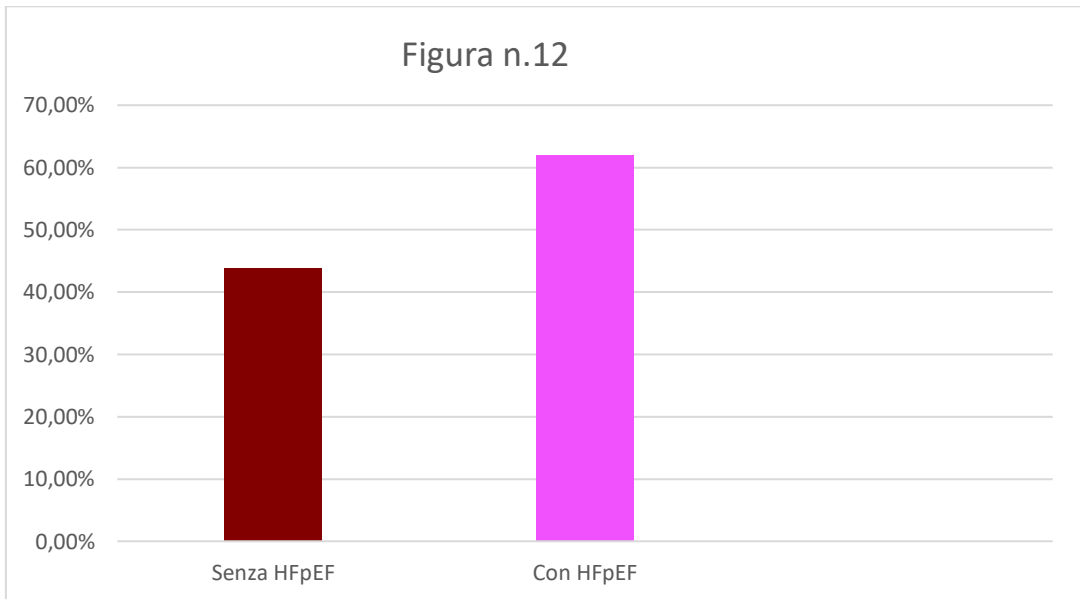
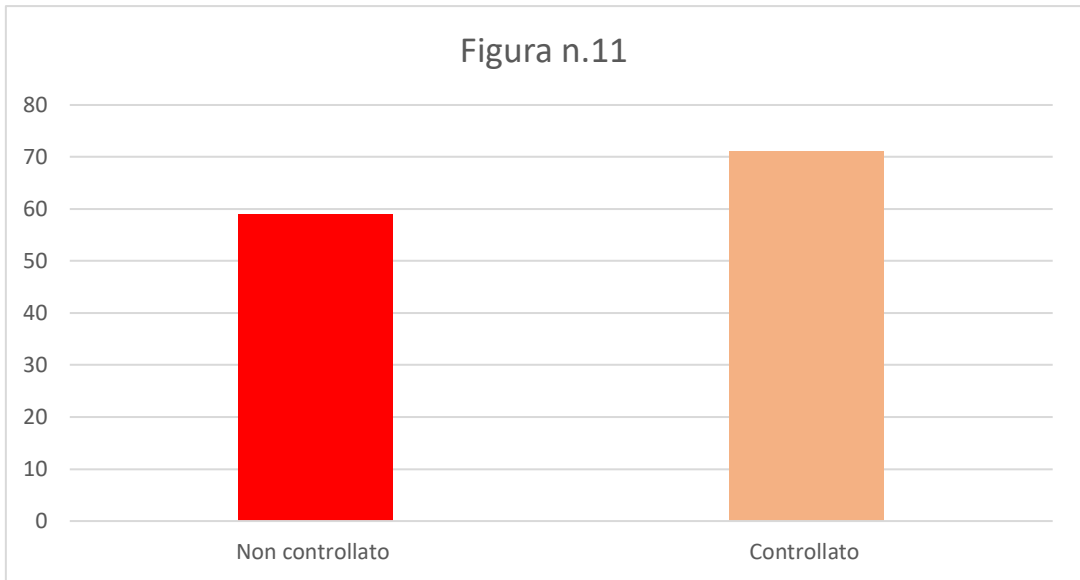
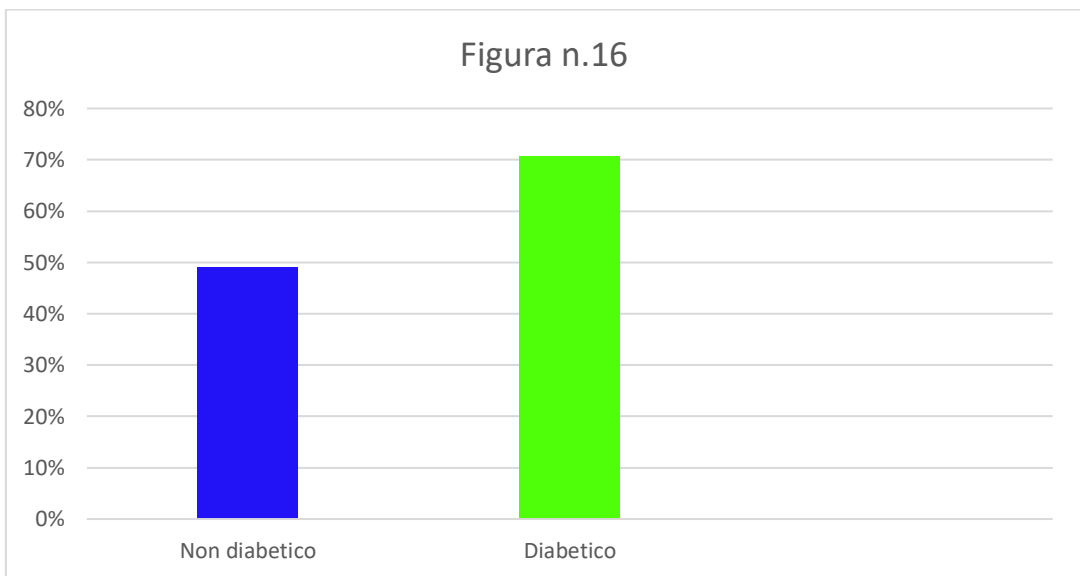
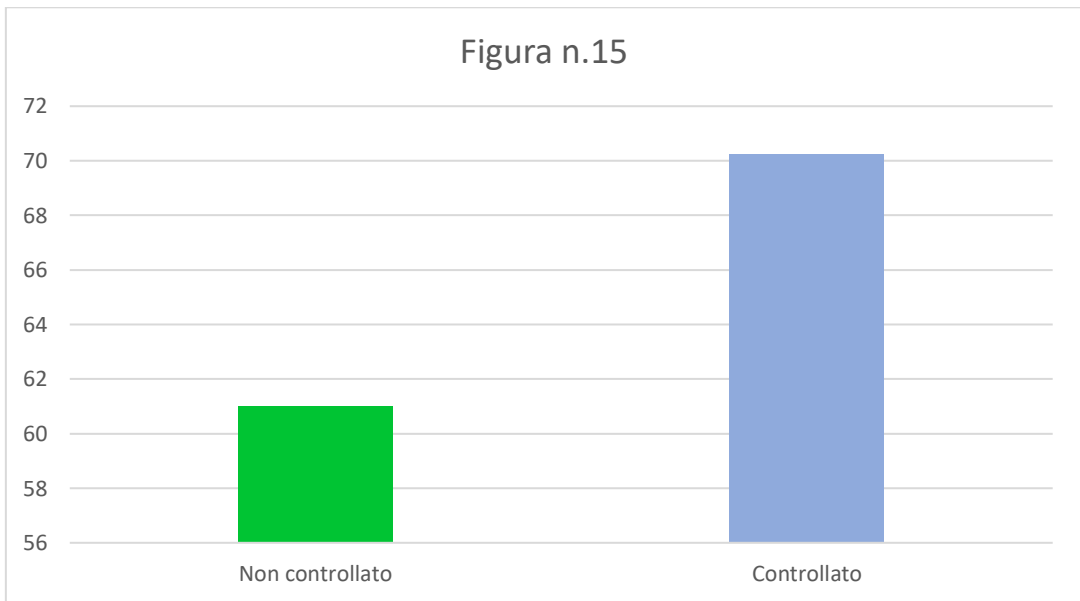
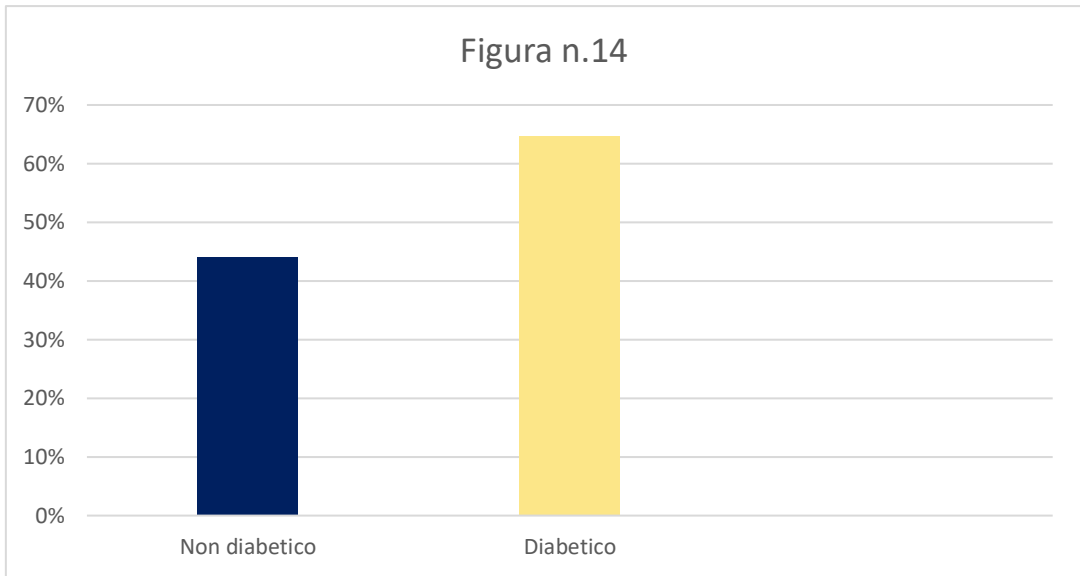
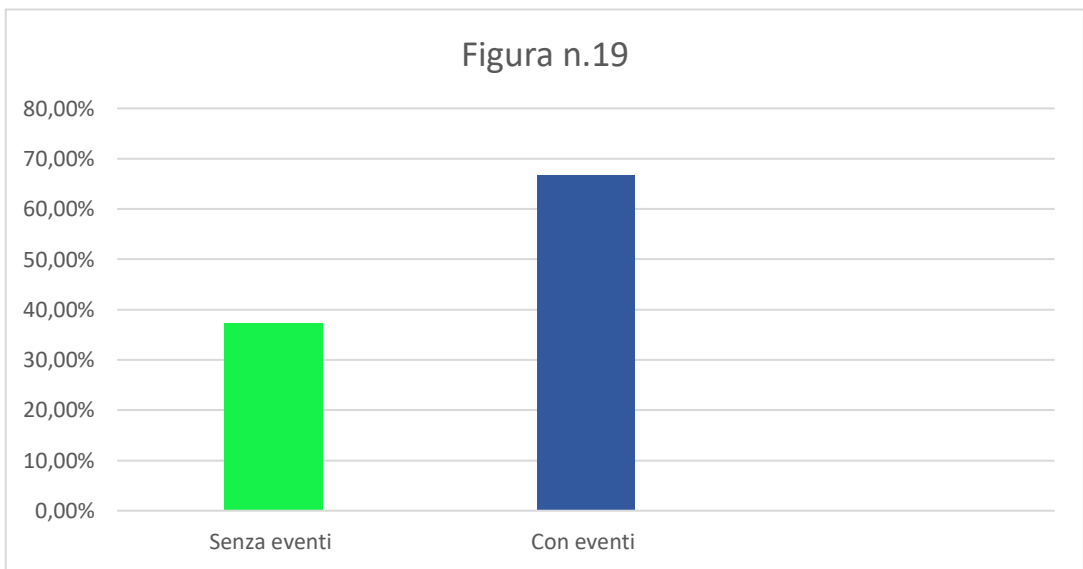
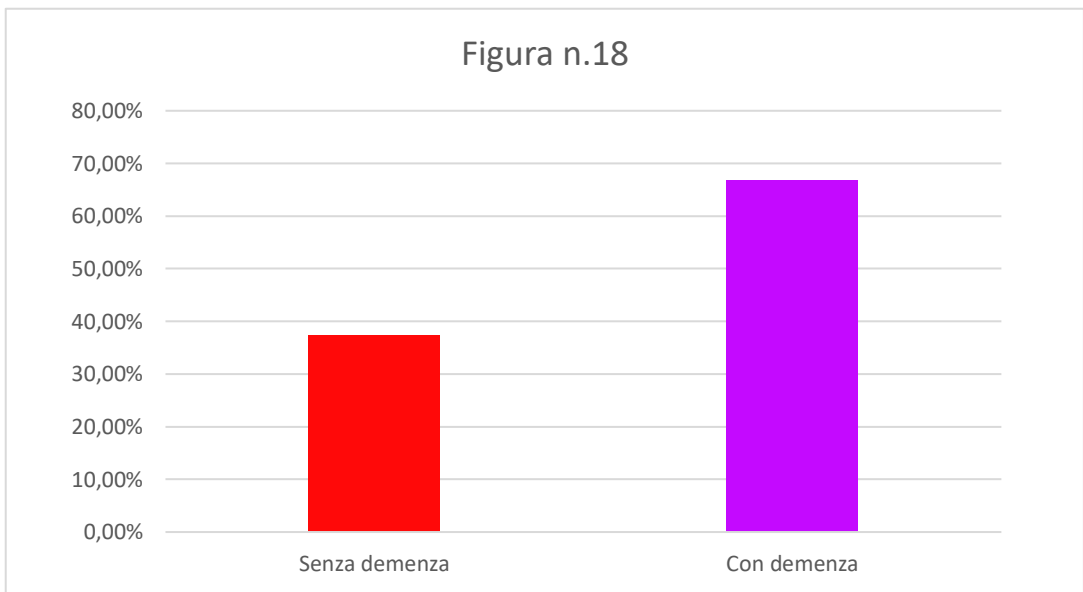
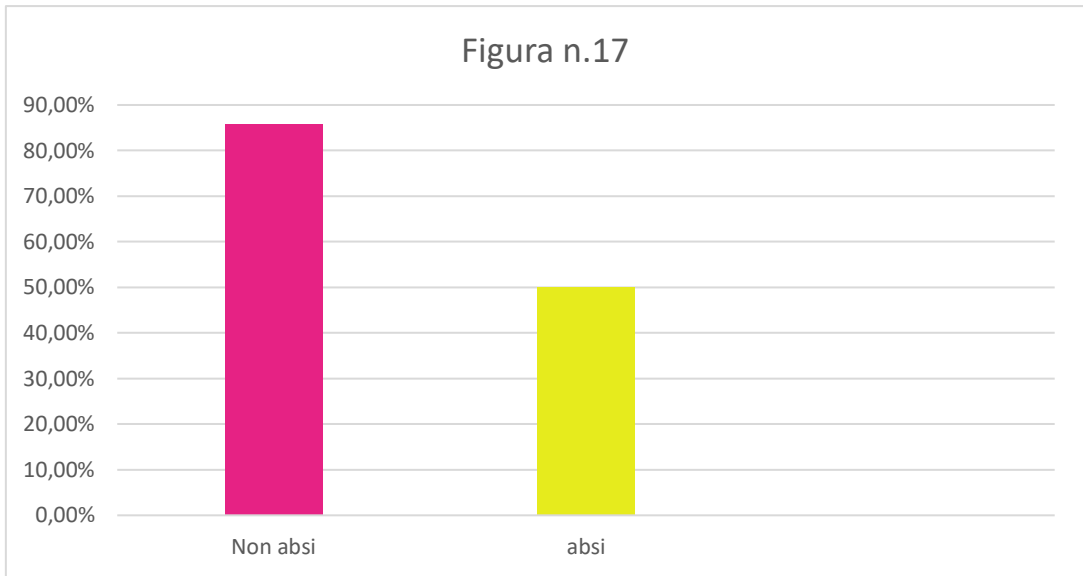


Figura n.10









5. DISCUSSIONE

Dai dati ottenuti si traggono le seguenti considerazioni:

- In generale: si nota, dalle caratteristiche generali dei pazienti analizzati come, la maggior parte della popolazione è di sesso femminile e che, dato il BMI medio di 25,5, vi sia una lieve tendenza al sovrappeso. Per quanto riguarda la storia clinica si nota quanto sia estremamente comune nella popolazione la vasculopatia periferica, che interessa più di un paziente su due, e che la media del Clinical Frailty Scale di 3,9 depone a favore di una popolazione nel complesso ben gestita con tendenza alla vulnerabilità. Tali pazienti risultano medicalmente controllati, seppur non svolgono regolare attività fisica, non dipendono dall'aiuto di terzi ma spesso presentano sintomi che limitano le attività quotidiane.

Dal punto di vista laboratoristico, i valori medi del profilo lipidico risultano apparentemente nella norma e la media dei valori di eGFR rientra nello stadio G2, ovvero lo stadio in cui la velocità di filtrazione glomerulare è tra 60 – 89 ml/min, dunque una funzione renale lievemente ridotta (140).

Sotto il profilo del trattamento farmacologico si evince come la stragrande maggioranza dei pazienti stia seguendo una terapia, di cui solo un terzo in combinazione. I farmaci maggiormente impiegati sono il perindopril, l'olmesartan, l'amlodipina, l'idroclorotiazide, bisoprololo e nebivololo.

- Associazione ABPM h24: I dati ottenuti dall'associazione tra il monitoraggio pressorio nelle 24 ore e il controllo ipertensivo, con terapia in atto, dimostrano come non vi è nessuna associazione tra maschi e femmine e il controllo pressorio. Ciò, come verrà riportato in seguito, si dimostrerà valido anche per i monitoraggi: diurno, notturno e del dipping notturno.

Per quanto riguarda i farmaci analizzati, non è stato dimostrato che una terapia farmacologica determini un miglior controllo pressorio.

Sotto il profilo clinico e la storia anamnestica del paziente, non vi sono evidenze di associazione tra il controllo pressorio e le comorbidità del paziente. Le uniche osservazioni possibili sono in merito al paziente iperteso con scompenso cardiaco congestizio, il quale risulta sorprendentemente, quanto negativamente, meno controllato del paziente senza scompenso cardiaco. Parimenti, il paziente iperteso diabetico risulta meno controllato del paziente iperteso non diabetico.

Il dato statisticamente significativo è l'eGFR, dal quale emerge come ad un miglior controllo pressorio nelle 24 ore corrisponda un maggiore filtrato renale (70,78 Vs 58,29).

- Associazione ABPM diurna: I dati e le considerazioni possibili sono pressoché equivalenti alle associazioni già riportate.

Esattamente come per il controllo ABPM nelle 24 ore, anche nel controllo diurno, l'unico dato statisticamente significativo è l'eGFR, dal quale emerge come ad un miglior controllo pressorio nelle 24 ore corrisponda un maggiore filtrato renale (71,05 Vs 58,87).

Pur non risultante statisticamente significativo, ma comunque degno di nota, è il danno cerebrovascolare, da cui risulta, paradossalmente che i pazienti ipertesi con danno non controllati siano meno dei pazienti ipertesi senza danno cerebrovascolare.

- Associazione ABPM notturna: Si riconferma statisticamente significativo il dato dell'eGFR (70,25 Vs 61) tra paziente iperteso controllato e non.

A differenza di quanto visto sopra, essendo debolmente non significativo, è lecito riportare come risulta un controllo pressorio notturno migliore nei pazienti ipertesi che sono in terapia con alfa-litici rispetto a chi non fa tale terapia.

- Associazione ABPM dipping pattern: Qui non è stato dimostrato il dato di eGFR tra controllati e non (ergo tra dipper e non dipper).

Gli unici risultati clinicamente e statisticamente rilevanti sono legati alle comorbidity associate: demenza ed eventi cerebrovascolari. In entrambi i casi è stato dimostrato che vi è una maggiore prevalenza di mancato, o inadeguato, controllo pressorio, dipping, in pazienti con demenza ed eventi cerebrovascolari rispetto ai pazienti ipertesi senza tali comorbidity. In aggiunta, l'Odds Ratio ottenuto dimostra come vi sia un rischio 3,4 superiore di sviluppare demenza ed eventi cerebrovascolari nei pazienti non dipper, rispetto ai pazienti dipper.

6. CONCLUSIONI

A seguito della revisione della letteratura scientifica e dell'analisi dei risultati del nostro studio, si apre un ventaglio di considerazioni necessarie. È indubbio il beneficio a favore della protezione renale nei pazienti con ipertensione trattata e controllata.

Ciò che merita un approfondimento è il mancato controllo pressorio nelle comorbidità riportate. Salvo la maggiore attenzione posta nei confronti di quei pazienti ipertesi con danno cerebrovascolare, che peraltro risultano meglio controllati, viene da chiedersi il motivo per cui i pazienti ipertesi diabetici e/o con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata, non beneficino di tale controllo pressorio.

Se la complessità di un tale quadro clinico o la tipologia di paziente fa pensare che si ponga una scarsa attenzione a tale comorbidità. La complessità di un simile quadro clinico e della tipologia di paziente, non giustifica un potenziale mancato trattamento, o la verosimile non conoscenza di una delle patologie più comuni, nonché fattore di rischio indipendente, non solo per la genesi, ma anche per il protrarsi della malattia stessa.

Tanto per lo scompenso quanto per il diabete, i pazienti diabetici ipertesi sono evidentemente meno controllati dei soli pazienti ipertesi. Anche qui ci si pone dunque quale possa essere la motivazione dietro questo dato, se il motivo è da ricercarsi nella raccolta dei dati e il campionamento dei pazienti oppure se si tratta di un approccio clinico errato. Inerzia medica? Scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente? Controllo e follow up del paziente più complessi? Si trascura consapevolmente l'aspetto pressorio nel paziente diabetico o con scompenso? Tali condizioni sono comuni e apparentemente quelle in cui il controllo pressorio manca di più, devono dunque far riflettere maggiormente su quanto l'anziano iperteso diabetico o scompensato, o ambedue, debba essere maggiormente attenzionato.

In aggiunta è stato dimostrato, in accordo ad altri studi condotti sull'anziano iperteso (97,98) che al non dipping, o reverse dipping, si associa ad un'augmentata predisposizione allo sviluppo di demenza ed ad un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari.

È dunque necessario approfondire l'aspetto conoscitivo-terapeutico e la sua applicazione pratica, migliorare il dialogo e assicurarsi la compliance del paziente e trattare le comorbidità associate, al fine di garantire un migliore performance status possibile al paziente anziano e ridurre comorbidità e mortalità.

7. BIBLIOGRAFIA

1. *Blood Pressure. In: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* Brzezinski WA. 3rd ed. Butterworths, Boston; 1990.
2. *Determination of Vagal Baroreflex sensitivity in Normal Subjects.* Naoki Wada, MD1,2, Wolfgang Singer, MD1, Tonette L. Gehrking, LPN1, David M. Sletten, MBA1, James D. Schmelzer, Mikihiro Kihara and Phillip A. Low. 4, 2014, *Muscle & Nerve*, Vol. 50, p. 535-540
3. *Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure.* Jessica R. Ivy, Matthew A. Bailey. 18, 2014, *The Journal of Physiology*, Vol. 592, p. 3955-3967.
4. *Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk.* Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, Cocci G, Bordicchia M. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017 Jun;24(2):115-126.
5. *Marked elevation of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure and preserved ejection fraction* Tate S, Griem A, Durbin-Johnson B, Watt C, Schaefer S.J *Biomed Res.* 2014;28(4):255–261.
6. *Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length* Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, Füchtbauer EM, Dohrmann U, Beyersdorf F, Radicke D, Holubarsch CJ. *Circulation.* 2000;102(25):3074–3079.
7. *Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction.* Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Matsuyama K, Kikuta K, Morita E, Nakao K. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1105–1110.
8. *Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylate cyclase and elevates cyclic GMP in rat tissues.* Waldman SA, Rapoport RM, Murad F. *J Biol Chem.* 1984;259(23):14332–14334.
9. *Brain natriuretic factor. Augmentation of cellular cyclic GMP, activation of particulate guanylate cyclase and receptor binding* Song DL, Kohse KP, Murad F. *FEBS Lett.* 1988;232(1):125–129.
10. *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH).* Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank K, Cunha PG, Danser AHJ, de Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE; Authors/Task Force Members. *J Hypertens.* 2023 Jun 21.
11. *Fisiologia medica.* Conti, F. (2010) (2 vols). 2° edn. Milano: Edi. Ermes
12. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al., European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39:1293–1302.

13. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, et al., Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:1742–1767
14. Kario K, Shimbo D, Hoshida S, Wang JG, Asayama K, Ohkubo T, et al. Emergence of home blood pressure-guided management of hypertension based on global evidence. *Hypertension* 2019; 74:229-236
15. Kyriakoulis KG, Ntineri A, Niiranen TJ, Lindroos A, Jula A, Schwartz C, et al. Home blood pressure monitoring schedule: optimal and minimum based on 2122 individual participants' data. *J Hypertens* 2022; 40:1380–1387.
16. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Civinelli J, Fishman J, McKeever P, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *Jama* 1989; 262:1801-1807
17. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31:712–718.
18. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension* 2013; 61:278–283;
19. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015; 116:1034-1045;
20. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30:449–456;
21. *White-Coat Isolated Systolic Hypertension Is a Risk Factor for Carotid Atherosclerosis*. Efstathios Manios, MD, et al. 11, 2016, *JHC*, Vol. 18, p. 1095-1102;
22. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. Williams, B., et al. 2018, *European Heart Journal*, p. 1-98;
23. *Association of Isolated Systolic, Isolated Diastolic, and Systolic-Diastolic Masked Hypertension With Carotid Artery Intima-Media Thickness*. Efstathios Manios, MD, et al. 1, 2015, *JCH*, Vol. 17, p. 22-26;
24. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al., Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187;
25. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults*. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr et AL. 2017, *Hypertension*;
26. *Historical perspectives of the metabolic syndrome*. Eiji Oda, MD. 1, 2018, *Clinics in Dermatology*, Vol. 36, p. 3-8;

27. *Genetic and Molecular Aspects of Hypertension*. Sandosh Padmanabhan, Mark Caulfield, Anna F. Dominiczak. 6, 2015, *Circulation Research*, Vol. 116, p. 937-959;
28. Darabian, S., Hormuz, M., Latif, M.A. *et al*. The Role of Carotid Intimal Thickness Testing and Risk Prediction in the Development of Coronary Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 15, 306 (2013);
29. *Left Atrial Enlargement in the Early Stage of Hypertensive Heart Disease: A Common But Ignored Condition*. Guanhua Su, MD, PhD, *et al*. 3, 2014, *JCH*, Vol. 16, p. 192-197;
30. Babatsikou, Fotoula & Zavitsanou, Asimina. (2010). Epidemiology of hypertension in the elderly. *Health Science Journal*. 4. 24-30;
31. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens*. 1999 Dec;12(12 Pt 3):205S-213S;
32. Wong, T.Y. and Mitchell, P. (2004) 'Hypertensive retinopathy', *New England Journal of Medicine*, 351(22), pp. 2310–2317;
33. *Deep cerebral microbleeds are associated with the severity of lacunar infarcts and hypertension*. Zhongbao Gao, MD, PhD,a,c Yongzhi Zhai, MD, PhD,b Xingli Zhao, BSN,c Wei Wang, MD, PhD,c Weiping Wu, MD, PhD,c Zhenfu Wang, MD, PhD,c Ruozhuo Liu, MD, PhD,d and Xiaodan Wang, MD, PhDa. 23, Baltimore : s.n., 2018, *Medicine*, Vol. 97;
34. *Risk of Stroke Following the ICD-9 Discharge Code Diagnosis of Hypertensive Encephalopathy*. Michael P. Lerario, MD, Alexander E. Merkle, MD, Gino Gialdini, MD, Neal S. Parikh, MD, Babak B. Navi, MD, MS, and Hooman Kamel, MD. 2, 2016, *Stroke*, Vol. 47, p. 372-375;
35. *The OXIMAPA Study: Hypertension Control by ABPM and Association with Sleep Apnea Syndrome by Pulse Oximetry*. Tiago Maricoto, Eurico Alves Rodrigues Silva, Pedro Damião, José Mesquita Bastos. s.l. : 30, 2017, *ACTA MEDICA PORTOGUESA*, Vol. 2, p. 93-99;
36. *Orthostatic Hypotension in the ACCORD Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance*. Jerome L. Fleg, Gregory W. Evans, Karen L. Margolis, Joshua Barzilay, Jan Basile, J. Thomas Bigger, Jeffrey A. Cutler, Richard Grimm, Carolyn Pedley, Kevin Peterson, Rodica Pop-Busui, JoAnn Sperl-Hillen, and William C.ushman. 4, 2016, *Hypertension*, Vol. 68, p. 888-895;
37. *Orthostatic Hypotension in Middle-Age and Risk of Falls*. Stephen P. Juraschek, Natalie Daya, Lawrence J. Appel, Edgar R. Miller, Beverly Gwen Windham, Lisa Pompeii, Michael E. Griswold, Anna Kucharska-Newton, Elizabeth Selvin. 2, 2017, *American Journal of Hypertension*, Vol. 30, p. 188-195;
38. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, Athanase Benetos, Alessandro Biffi, José-Manuel Boavida, Davide Capodanno, Bernard Cosyns, Carolyn Crawford, Constantinos H Davos, Ileana Desormais, Emanuele Di Angelantonio, Oscar H Franco, Sigrun Halvorsen, F D Richard Hobbs, Monika Hollander, Ewa A Jankowska, Matthias Michal, Simona Sacco, Naveed Sattar, Lale Tokgozoglu, Serena Tonstad, Konstantinos P Tsioufis, Ineke van Dis, Isabelle C van Gelder, Christoph Wanner, Bryan Williams, ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337;

39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323;
40. *Combining ECG Criteria for Left Ventricular Hypertrophy Improves Risk Prediction in Patients With Hypertension*. Peter M. Okin, MD, et al. 11, 2017, *Journal of the American Heart Association*, Vol. 6;
41. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986;77:1993–2000;
42. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925–1930;
43. Norman J, Badie-Dezfooly B, Nord EP, et al: EGF-induced mitogenesis in proximal tubular cells: potentiation by angiotensin II. *Am J Physiol* 1987;253:F299–309;
44. Nakamura T, Takahashi T, Fukui M, et al: Enalapril attenuates increased gene expression of extracellular matrix components in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1492–1497;
45. Koroshi A. Microalbuminuria, is it so important? *Hippokratia*. 2007 Jul;11(3):105-7. PMID: 19582202; PMCID: PMC2658722;
46. *Comprehensive First-Line Magnetic Resonance Imaging in Hypertension: Experience From a Single-Center Tertiary Referral Clinic*. Amy E. Burchell, Jonathan C. L. Rodrigues, Max Charalambos, Laura E. K. Ratcliffe, Emma C. Hart, Julian F. R. Paton, Andreas Baumbach, Nathan E. Manghat, Angus K. Nightingale. 1, 2017, *JCH*, Vol. 19, p. 13-22;
47. *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. Dena Ettehad, Connor A Emdin, Amit Kiran, Simon G Anderson, Thomas Callender, Jonathan Emberson, John Chalmers, Anthony Rodgers, Kazem Rahimi. 10022, 2016, *Lancet*, Vol. 387, p. 957-967;
48. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration , SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454;
49. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration , SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2455–2467;
50. *ESC CVD Risk Calculation App* (no date) *European Society of Cardiology*. Available at: <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app> (Accessed: 28 September 2023);
51. *Humtelemed* (no date) *HUMTELEMED*. Available at: <https://www.humtelemed.it/> (Accessed: 28 September 2023);
52. Istat (no date) *Statistiche Istat*. Available at: <http://dati-anziani.istat.it/> (Accessed: 28 September 2023);
53. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173:489–495;

54. Ernesto L. Schiffrin, Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease, *American Journal of Hypertension*, Volume 14, Issue S3, June 2001, Pages 83S–89S;
55. Supiano, M.A. (2016) ‘Chapter 82, Hypertension’, in *Hazzard’s geriatric medicine and gerontology: ... Jeffrey Halter et al.* NEW YORK: MCGRAW-HILL EDUCATION;
56. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, Williams KA. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol.* 2020 Feb;43(2):99-107;
57. Shimizu M, Kario K. Review: Role of the augmentation index in hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* 2008;2(1):25-35;
58. Murad, K., Kitzman, D.W. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev* 17, 581–588 (2012);
59. Mordarska, K., and Godziejewska-Zawada, M. (2017). Diabetes in the elderly. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, 16(2), pp.38-43;
60. McKee AM, Morley JE. Obesity in the Elderly. [Updated 2021 Sep 19]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-;
61. Lane, D.A., Lip, G.Y.H. Quality of life in older people with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 25, 37–42 (2009);
62. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Obes Res.* 2005;82:923–934;
63. Villareal DT, Banks M, Sinacore DR, Siener C, Klein S. Effects of weight loss and exercise on frailty in obese older adults. *Arch Intern Med.* 2006;166(8):860–6;
64. Maria R. Hansberry, William L. Whittier, Michelle W. Krause, The elderly patient with chronic kidney disease, *Advances in Chronic Kidney Disease*, Volume 12, Issue 1, 2005, Pages 71-77;
65. Sherman, D. G., Kim, S. G., Boop, B. S., Corley, S. D., DiMarco, J. P., Hart, R. G., et al. (2005). Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Archives of Internal Medicine*, 165, 1185–1191;
66. Hanania, Nicola; Sharma, Gulshan; Sharafkhaneh, Amir (2010). *COPD in the Elderly Patient. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 31(5), 596–606.;
67. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med.* 2023 Jan;11(1):18;
68. Cortopassi, F., Gurung, P., & Pinto-Plata, V. (2017). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Elderly Patients. Clinics in Geriatric Medicine*, 33(4), 539–552;
69. Fliser, Danilo. Assessment of renal function in elderly patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 17(6):p 604-608, November 2008;
70. Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica.* 2014 Jul;99(7):1127-30;
71. Halter, J.B. (2016) *Hazzard’s geriatric medicine and gerontology; ... Jeffrey Halter et al.* 7th edn. NEW YORK: MCGRAW-HILL EDUCATION;
72. Fliser D. Assessment of renal function in elderly patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008 Nov;17(6):604-8;
73. Banazak, D.A. (1997) *Anxiety disorders in elderly patients, American Board of Family Medicine.* Available at: <https://www.jabfm.org/content/10/4/280/tab-references> (Accessed: 28 September 2023);

74. K.Ranga R Krishnan, Mahlon Delong, Helena Kraemer, Robert Carney, David Spiegel, Christopher Gordon, William McDonald, Mary Amanda Dew, George Alexopoulos, Kathleen Buckwalter, Perry D Cohen, Dwight Evans, Peter G Kaufmann, Jason Olin, Emeline Otey, Cynthia Wainscott, Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly, *Biological Psychiatry*, Volume 52, Issue 6, 2002, Pages 559-588;
75. Lipsey JR, Robinson RG (1984): Nortriptyline for post-stroke depression. *Lancet* 1:803;
76. *Differences in All-cause and Cardiovascular Mortality by Race, Ethnicity and Physical Activity*. Elizabeth Vásquez, Karine Sahakyan, John A. Batsis, Cassandra Germain, Virend K. Somers, Benjamin A. Shaw. 1, 2018, *Ethn Health*, Vol. 23, p. 72-80;
77. *Effects of a low salt diet on isolated systolic hypertension: A community-based population study*. Guo-Hong Yang, Xin Zhou, Wen-Jie Ji, Jun-Xiang Liu, Jing Sun, Rui Shi, Tie-Min Jiang, Yu-Ming Li. 14, 2018, *Medicine*, Vol. 97;
78. *Adherence to the “Mediterranean Diet” in Spain and Its Relationship with Cardiovascular Risk (DIMERICA Study)*. José Abellán Alemán, María Pilar Zafrilla Rentero, Silvia Montoro-García, Juana Mulero, Alfonso Pérez Garrido, Mariano Leal, Lucía Guerrero, Elena Ramos, Luis Miguel Ruilope. 11, 2016, *Nutrients*, Vol. 8;
79. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e015719;
80. *Differences in All-cause and Cardiovascular Mortality by Race, Ethnicity and Physical Activity*. Elizabeth Vásquez, Karine Sahakyan, John A. Batsis, Cassandra Germain, Virend K. Somers, Benjamin A. Shaw. 1, 2018, *Ethn Health*, Vol. 23, p. 72-80;
81. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. *Hypertension* 2003; 42:878–884;
82. *Consumption of alcohol and blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study*. Nathalia Miguel Teixeira Santana, José Geraldo Mill, Gustavo Velasquez-Melendez, Alexandra Dias Moreira, Sandhi Maria Barreto, Maria Carmen Viana, Maria del Carmen Bisi Molina;
83. Dufour MC, Archer L, Gordis E. Alcohol and the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*. 1992 Feb;8(1):127-141;
84. Giulietti, F., Filippini, A., Rosettani, G. et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 27, 349–362 (2020);
85. Primatesta, P. et al. (2001) ‘Association between smoking and Blood Pressure’, *Hypertension*, 37(2), pp. 187–193;
86. *Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease E*. Eva M. Lonn, Jackie Bosch, Patricio López-Jaramillo, Jun Zhu, Lisheng Liu, Prem Pais, Rafael Diaz, Denis Xavier, Karen Sliwa, Antonio Dans, Alvaro Avezum, Leopoldo S. Piegas, Katalin Keltai, Matyas Keltai, Irina Chazova et Al. 2016, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 374, p. 2009-2020;
87. *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. Group, The SPRINT Research. 2015, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 373, p. 2103-2116;

88. Tagliatalata, Maurizio e Basile, Vincenzo. Farmaci antipertensivi. [aut. libro] L. Annunziato, et al. [a cura di] Lucio Annunziato e Gianfranco di Renzo. *Trattato di Farmacologia*. Napoli : Casa editrice Idelson-Gnocchi, 2016, 63, p. 987-1009;
89. *Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5.Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs ^ overview and meta-analyses*. Costas Thomopoulos, Gianfranco Parati, and Alberto Zanchetti. 7, 2017, *Journal of Hypertension*, Vol. 33, p. 1321-1341;
90. *Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials* . Youxia Liu, Xinxin Ma, Jie Zheng, Junya Jia, Tiekun Yan. 2017, *BMC Nephrology*, Vol. 18;
91. *Comparative Effectiveness of Angiotensin Receptor Blockers vs. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating Peritoneal Dialysis*. Jenny I. Shen, Anjali B. Saxena, Maria E. Montez-Rath, Lynn Leng, Tara I. Chang, Wolfgang C. Winkelmayr. 2, 2017, Vol. 30, p. 281-288;
92. *Comparative Efficacy and Safety of Antihypertensive Agents for Adult Diabetic Patients with Microalbuminuric Kidney Disease: A Network Meta-Analysis*. Rongzhong Huang, Yuxing Feng, Ying Wang, Xiaoxia Qin, Narayan Dhruvaraj Melgiri, Yang Sun, Xingsheng Li. 1, 2017, *PLoS One*, Vol. 12;
93. *Effects of ACEIs Versus ARBs on Proteinuria or Albuminuria in Primary Hypertension*. Rui Xu, 94Shanmei Sun, Yan Huo, Lin Yun, Shuai Huang, Gu95ohua Li, Suhua Yan. 39, 2015, *Medicine*, Vol;
94. *Angiotensin II type 1 receptor blockers as a first choice in patients with acute myocardial infarction*. Jang Hoon Lee, Myung Hwan Bae, Dong Heon Yang, Hun Sik Park, Yongkeun Cho, Won Kee Lee, Myung Ho Jeong, Young Jo Kim, Myeong Chan Cho, Chong Jin Kim, Shung Chull Chae e Investigators, and Korea Acute Myocardial Infarction Registry. 2, 2016, *The Korean Journal of the Internal Medicine*, Vol. 31, p. 267-276;
95. *Efficacy of Zofenopril vs. Irbesartan in Combination with a Thiazide Diuretic in Hypertensive Patients with Multiple Risk Factors not Controlled by a Previous Monotherapy: A Review of the Double-Blind, Randomized “Z” Studies*. Borghi, Stefano Omboni. Ettore Malacco. Claudio Napoli. Pietro Amedeo Modesti. Athanasios Manolis. Gianfranco Parati. Enrico Agabiti-Rosei. Claudio. 4, 2017, *Advances in Therapy*, Vol. 34, p. 784-798;
96. *Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. Xiaodan lv, Yingshi Zhang, Yixuan Niu, Qi Song, Qingchun Zhao. 15, 2018, *Medicine*, Vol. 97;
97. Boa Sorte Silva NC, Gill DP, Nagamatsu LS, Owen AM, Petrella RJ. Systolic blood pressure dipping may be associated with mobility impairment and brain volume in community-dwelling older adults: An exploratory study. *Exp Gerontol*. 2020 Nov;141:111100;
98. Xing Y, Sun Y, Wang S, Feng F, Zhang D, Li H. Nocturnal blood pressure rise as a predictor of cognitive impairment among the elderly: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021 Aug 11;21(1):462;
99. *A systematic review and meta-analysis of thiazide- induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation*. Jennifer Barber, Tricia M. McKeever, Sarah E. McDowell, Jennifer A. Clayton, Robin E. Ferner, Richard D. Gordon, Michael Stowasser, Kevin M. O’Shaughnessy, Ian P. Hall, Mark Glover. 4, 2015, *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 79, p. 566-577;

100. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial Comparing the Effects of Amiloride and Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Patients With Essential Hypertension.* Anna J. Stears, Sarah H. Woods, Michaela M. Watts, Timothy J. Burton, Johann Graggaber, Fraz A. Mir, Morris J. Brown. 5, 2012, *Hypertension*, Vol. 59, p. 934-942;
101. *Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial.* Morris J Brown, Bryan Williams, Steve V Morant, David J Webb, Mark J Caulfield, J Kennedy Cruickshank, Ian Ford, Gordon McInnes, Peter Sever, Jackie Salsbury, Isla S Mackenzie, Sandosh Padmanabhan, Thomas M MacDonald. 2, 2016, *Lancet*, Vol. 4, p. 136-147;
102. *Clinical Efficacy and Safety of Naftopidil Treatment for Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Hypertension: A Prospective, Open-Label Study.* Mun Su Chung, Byung Il Yoon, Seung Hwan Lee. 4, 2017, *Yonsei Medical Journal*, Vol. 58, p. 800-806;
103. *Risk of Hip Fractures in Men with Alpha-Blockers: A Nationwide Study Base on Claim Registry.* Gi-Hyeon Seo, Young-Kyun Lee, Yong-Chan Ha. 1, 2015, *Journal of Bone Metabolism*, Vol. 22, p. 29-32;
104. *Risk of ischemic stroke during the initiation period of α -blocker therapy among older men.* Chao-Lun Lai MD PhD, Raymond Nien-Chen Kuo PhD, Ho-Min Chen MS, Ming-Fong Chen MD PhD, K. Arnold Chan MD ScD, Mei-Shu Lai MD PhD. 4, 2016, *CMAJ*, Vol. 188, p. 255-260;
105. *Antihypertensive Medication Use in Older Patients Transitioning from Chronic Kidney Disease to End-Stage Renal Disease on Dialysis.* Tara I. Chang, Yuanchao Zheng, Maria E. Montez-Rath, Wolfgang C. Winkelmayr. 8, 2016, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 11, p. 1401-1412;
106. *Spirolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial.* Bryan Williams, Thomas M MacDonald, Steve Morant, David J Webb, Peter Sever, Gordon McInnes, Ian Ford, J Kennedy Cruickshank, Mark J Caulfield, Jackie Salsbury, Isla Mackenzie, Sandosh Padmanabhan, Morris J Brown;
107. *Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial .* MacDonald, Thomas M., et al. 11, 2017, *Journal of the American Heart Association*, Vol. 6;
108. *Olmесartan-based monotherapy vs combination therapy in hypertension: A meta-analysis based on age and chronic kidney disease status.* Deedwania, Prakash, et al. 12, 2017, *Journal of Clinical Hypertension*, Vol. 19, p. 1309-1318;
109. *Efficacy and safety of two fixed-dose combinations of S-amlodipine and telmisartan (CKD-828) versus S-amlodipine monotherapy in patients with hypertension inadequately controlled using S-amlodipine monotherapy.* Sang-Hyun Ihm, Hui-Kyung Jeon, Tae-Joon Cha, Taek-Jong hong, Sang-Hyun Kim, Nae-Hee Lee, Jung han Yoon, Namsik Yoon, Kyung-Kuk Hwang, Sang-Ho Jo, Ho-Joong Youn. 2016, *Drug Design, Development and Therapy*, Vol. 10, p. 3817-3826;
110. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.* Mancia, G., et al. 2013, *European Heart Journal*, Vol. 34, p. 2159-2219;
111. *Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function.* Raquel Esteras, Maria Vanessa Perez-Gomez, Laura Rodriguez-Ororio, Alberto Ortiz, Beatriz Fernandez-Fernandez. 4, 2015, *Therapeutic Advances in Drug Safety*, Vol. 6, p. 166-176;

112. Capone, Domenico. Diuretici e Farmaci modificanti il pH Urinario. [aut. libro] L. Annunziato, et al. [a cura di] Gianfranco Di Renzo Lucio Annunziato. *Trattato do Farmacologia*. Napoli : Casa editrice Idelson-Gnocchi, 2016, 65, p. 1019-1033;
113. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e21694;
114. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al., British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:464–475;
115. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder RE, Anker SD, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2023; 41:295–302;
116. Edoardo Gronda, Gary D. Lopaschuk, Arduino Arduini, Antonio Santoro, Giuditta Benincasa, Alberto Palazzuoli, Domenico Gabrielli, and Claudio Napoli. 2022. Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and their beneficial effects on the cardiorenal axis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 100(2): 93-106;
117. *Efficacy and Tolerability of Triple-Combination Therapy With Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide: A Subgroup Analysis of Patients Stratified by Hypertension Severity, Age, Sex, and Obesity*. Kreutz, Reinhold, et al. 10, 2014, *The Journal of Clinical Hypertension*, Vol. 16, p. 729-740;
118. *The efficacy and long-term safety of a triple combination of 80mg telmisartan, 5mg amlodipine and 12.5mg hydrochlorothiazide in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension*. Jitsuo Higaki, Issei Komuro, Kosuke Shiki, Hiroyuki Ugai, Atsushi Taniguchi, Hiroshi Ikeda, Daisuke Kuroki, Seiichiro Nishimura and Toshio Ogihara. 1, 2017, *Hypertension Research*, Vol. 40, p. 51-60;
119. Baumgartner, A.; Drame, K.; Geutjens, S.; Airaksinen, M. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2020, 12, 190;
120. Orloff, D.G. Fixed combination drugs for cardiovascular disease risk reduction: Regulatory approach. *Am. J. Cardiol.* 2005, 96, 28K–33K, discussion 34K–35K;
121. Shenfield, G.M. Fixed combination drug therapy. *Drugs* 1982, 23, 462–480;
122. Bramlage, P.; Schmidt, S.; Sims, H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81 958 patients. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)* 2018, 20, 705–715;
123. Bramlage, P.; Ketelhut, R.; Fronk, E.M.; Wolf, W.P.; Smolnik, R.; Zemmrich, C.; Schmieder, R.E. Clinical impact of patient adherence to a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. *Clin. Drug Investig.* 2014, 34, 403–411;
124. Angeli, F.; Reboldi, G.; Mazzotta, G.; Garofoli, M.; Ramundo, E.; Poltronieri, C.; Verdecchia, P. Fixed-dose combination therapy in hypertension: Cons. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev. Off. J. Ital. Soc. Hypertens.* 2012, 19, 51–54;
125. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension— an unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(Pt A):15-22;
126. Shea MK, Nicklas BJ, Houston DK, et al. The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3): 839-846;

127. Costello E, Kafchinski M, Vrazel J, Sullivan P. Motivators, barriers, and beliefs regarding physical activity in an older adult population. *J Geriatr Phys Ther.* 2011;34(3):138-147;
128. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and Management of High Blood Pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2017;2017:2199-2269;
129. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46(1):156-161;
130. Czaja SJ, Lee CC, Arana N, Nair SN, Sharit J. Use of a telehealth system by older adults with hypertension. *J Telemed Telecare.* 2014;20(4):184-191;
131. Zanchetti A, Dominiczak A, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39 (33):3021-3104;
132. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging.* 2015;32(11):927-936;
133. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2011;57(1):29-38;
134. Officers A. Coordinators for the ACRGTA, lipid-lowering treatment to prevent heart Attack T. major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-2997;
135. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906;
136. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-2428;
137. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1887-98;
138. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2673–2682;
139. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens* 2014; 32:1400–1401;
140. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87;

141. Charlson, M.E. *et al.* (2022) 'Charlson Comorbidity index: A critical review of clinimetric properties', *Psychotherapy and Psychosomatics*, 91(1), pp. 8–35;
142. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan; 40(5):373–83;
143. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11): 1245–51.