

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

Dipartimento di Medicina – DIMED  
Direttore: Prof. Paolo Simioni

U.O.C. Medicina Generale I  
Ospedale Ca' Foncello di Treviso  
Direttore: Prof. Carlo Agostini

**Studio sul trattamento e outcome clinico  
di pazienti affetti da Ipotensione Ortostatica  
e Disautonomia**

Relatore: Prof. Marcello Rattazzi  
Correlatori: Dr.ssa Roberta Buso  
Dr.ssa Chiara Nardin

Laureando: Riccardo Meneghel

**Anno Accademico 2022/2023**



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>1. Definizione</b> .....	5
<b>1.1 Ipotensione Ortostatica</b> .....	5
<b>1.2 Ipertensione Supina</b> .....	5
<b>1.3 Ipotensione post-prandiale</b> .....	5
<b>2. Epidemiologia</b> .....	5
<b>3. Aspetti fisiopatologici</b> .....	6
<b>3.1 Fisiopatologia dell'Ipotensione Ortostatica</b> .....	6
<b>3.2 Fisiopatologia dell'Ipertensione Supina</b> .....	12
<b>3.3 Fisiopatologia dell'Ipotensione post-prandiale</b> .....	13
<b>4. Presentazione clinica</b> .....	15
<b>5. Work-up diagnostico</b> .....	17
<b>5.1 Elementi anamnestici</b> .....	17
<b>5.2 Prove ortostatiche</b> .....	17
<b>5.3 Monitoraggio pressorio delle 24 ore</b> .....	18
<b>5.4 Test autonomici</b> .....	20
<b>7. Rischio cardiovascolare</b> .....	27
<b>7.1 Fattori di rischio cardiovascolare</b> .....	29
<b>8. Determinazione del danno vascolare preclinico</b> .....	37
<b>8.1 Stiffness Arteriosa</b> .....	37
<b>8.2 Spessore medio-intimale carotideo</b> .....	41
<b>9. Terapia</b> .....	43
<b>9.1 Terapia dell'Ipotensione Ortostatica</b> .....	43
<b>9.2 Terapia dell'ipertensione supina o dell'ipertensione notturna</b> .....	50
<b>9.3 Terapia dell'Ipotensione post-prandiale</b> .....	51
<b>SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	53
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	54
<b>1. Disegno dello studio e selezione dei pazienti</b> .....	54
<b>2. Raccolta dei dati e strumenti utilizzati</b> .....	55
<b>3. Analisi Statistica</b> .....	59
<b>RISULTATI</b> .....	61
<b>1. Caratteristiche della popolazione con Ipotensione Ortostatica al baseline</b> .....	61
<b>2. Trattamento per ipotensione ortostatica: valutazione del profilo pressorio al follow-up</b> .....	66

<b>3. Trattamento per ipertensione notturna: valutazione del profilo pressorio al follow-up .....</b>	<b>70</b>
<b>4. Analisi degli outcome clinici .....</b>	<b>72</b>
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>81</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>86</b>



## RIASSUNTO

**Background.** L'ipotensione ortostatica (OH) è una patologia relativamente comune nella popolazione con prevalenza fino al 16% negli over 65 anni, ma frequentemente misconosciuta. Spesso i pazienti con OH presentano anche ipertensione supina o notturna (HN) in un contesto di disfunzione del sistema autonomico. Numerosi studi hanno evidenziato come l'ipotensione ortostatica e l'ipertensione notturna siano fattori di rischio indipendenti di mortalità, tuttavia il controllo pressorio di queste due problematiche rimane complesso per l'ampia variabilità pressoria, la fragilità dei pazienti e il limitato numero di terapie mirate.

**Obiettivo dello studio.** Caratterizzare i pazienti affetti da ipotensione ortostatica. Analizzare l'effetto delle norme comportamentali e del trattamento farmacologico, sia per ipotensione ortostatica che ipertensione notturna, sul profilo pressorio ambulatoriale e sui dati ABPM al follow-up. Valutare la mortalità, gli eventi cardiovascolari e le ospedalizzazioni per ipotensione ortostatica al fine di ricercare dei fattori predittivi.

**Materiali e metodi.** È stato condotto uno studio retrospettivo-prospettico su 95 pazienti affetti da ipotensione ortostatica, seguiti presso l'Ambulatorio dell'Ipertensione della Medicina Interna dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Sono stati raccolti dati antropometrici, anamnestici, farmacologici, valori pressori, bioumorali e parametri vascolari al baseline. I 95 pazienti sono stati seguiti per un tempo medio di  $14.4 \pm 15$  mesi per valutare l'impatto delle caratteristiche rilevate alla prima visita sugli eventi, intesi come mortalità, eventi cardiovascolari e ospedalizzazioni per ipotensione ortostatica. Per 61 pazienti è stato inoltre determinato l'effetto delle norme comportamentali e della terapia farmacologica per ipotensione ortostatica sui valori pressori al follow-up. Infine, 49 pazienti sono stati valutati a distanza con ABPM per rilevare l'effetto delle norme comportamentali e della terapia farmacologica per ipertensione notturna.

**Risultati.** La popolazione del nostro studio presenta un'età media di  $74 \pm 8.8$  anni, il 38.9% è di sesso femminile e il 60% dei pazienti è caratterizzato da ipotensione ortostatica primitiva. Le comorbidity cardiovascolari sono risultate l'86.2% mentre il 64.2% è affetta da comorbidity neurologiche, la più rappresentata è il Morbo di Parkinson (41.1%). Dalle valutazioni pressorie si è confermato che i valori pressori medi in ortostatismo sono inferiori rispetto al clinostatismo (PA clinostatismo

142/77.3±25.3/11.8 mmHg; PA media ortostatismo 1' 115.6/69.5±23.4/12.5 mmHg; PA media in ortostatismo 3' 122.7/72.7±22.5/12.5 mmHg). Il confronto tra i 61 pazienti a cui è stata posta indicazione all'ottimizzazione delle norme comportamentali per OH (NcOH=34) e coloro in terapia farmacologica per OH (TpOH=27) ha rilevato che le NcOH incrementano significativamente i valori di sistolica (PAS) in ortostatismo ( $p=0.038$ ) e diastolica (PAD) in clinostatismo ( $p=0.014$ ). I restanti confronti di PAS e PAD, sia nei rilievi Ambulatoriali che con ABPM, non risultano statisticamente significativi. L'analisi ABPM dei 49 pazienti sottoposti alle sole norme comportamentali per ipertensione notturna (NcHN=37) con il trattamento farmacologico (TpHN=14) rileva che il TpHN abbassa sia la PAS media notturna ( $p=0.044$ ) che la PAD media notturna ( $p=0.023$ ). Inoltre, è emerso che anche le norme comportamentali sono efficaci nel ridurre la PAD tra baseline e follow-up ( $p=0.017$ ) mentre per la PAS notturna le NcHN non raggiungono la significatività statistica. La valutazione degli outcome ha mostrato che i rilievi ABPM di PAS media delle 24 ore e notturna sono significativamente più elevate nel gruppo con eventi (PAS 24 ore  $p=0.016$ ; PAS notturna  $p=0.002$ ), mentre non si rileva differenza per la PAS media diurna. Dal punto di vista bioumorale l'eGFR è risultata significativamente peggiore nei pazienti con eventi ( $p=0.048$ ). Infine l'analisi mediante curve di Kaplan Maier ha evidenziato un numero di eventi significativamente inferiori nel gruppo trattato al baseline con terapia farmacologica per OH rispetto alle sole norme comportamentali ( $p=0.015$ ). Tale dato è confermato anche con regressione di COX univariata ( $p=0.022$ ), ma non si conferma all'analisi multivariata.

**Conclusioni.** Il nostro studio ha mostrato che ottimizzare le norme comportamentali per OH provoca un significativo incremento dei valori di PAS in ortostatismo e PAD in clinostatismo. In merito al trattamento dell'HN la terapia farmacologica e le norme comportamentali si sono rilevate efficaci nel ridurre la PAD notturna mentre solo il trattamento farmacologico per NH si è dimostrato abbassare significativamente i valori di PAS. L'analisi degli outcome ha mostrato che la PA media notturna rilevata all'ABPM è più elevata nei pazienti con eventi mentre l'eGFR è significativamente decurtata in questo gruppo. Infine i risultati ottenuti suggeriscono che il trattamento farmacologico precoce per ipotensione ortostatica possa migliorare l'outcome rispetto alla sola terapia comportamentale.

## ABSTRACT

**Background.** Orthostatic hypotension (OH) is a relatively common pathology in the population, with a prevalence of up to 16% over 65 years, but frequently unknown. Patients with OH often present supine or nocturnal hypertension (HN) in the context of autonomic dysfunction. Numerous studies have highlighted how orthostatic hypotension and nocturnal hypertension are independent risk factors for mortality, however the BP management of these problems remains complex due to the wide variability in blood pressure, the fragility of patients and the limited number of targeted therapies.

**Objective of the study.** Characterize patients affected by orthostatic hypotension. Analyze the effect of behavioral norms and pharmacological treatment, both for orthostatic hypotension and nocturnal hypertension, on the ambulatory blood pressure profile and on ABPM data at follow-up. Look for predictive factors of mortality, cardiovascular events and hospitalizations for orthostatic hypotension.

**Materials and methods.** A retrospective-prospective study was conducted on 95 patients suffering from orthostatic hypotension, followed at the Internal Medicine Hypertension Clinic of the Ca' Foncello Hospital in Treviso. We collected anthropometric, anamnestic, pharmacological, blood pressure, biohumoral and vascular parameters at baseline. The 95 patients were followed for an average time of  $14.4 \pm 15$  months to evaluate the impact of the characteristics detected at the first visit on events (mortality, cardiovascular events and hospitalizations for orthostatic hypotension). For 61 patients we determined the effect of behavioral norms and pharmacological therapy for orthostatic hypotension on blood pressure values at follow-up. Finally, 49 patients were evaluated with ABPM to detect the effect of behavioral norms and pharmacological therapy for nocturnal hypertension:

**Results.** The population of our study has an average age of  $74 \pm 8.8$  years, female are 38.9% and 60% of patients are characterized by primary orthostatic hypotension. Cardiovascular comorbidities were 86.2% while 64.2% were affected by neurological comorbidities, the most represented is Parkinson's disease (41.1%). From the blood pressure assessments it was confirmed that the average blood pressure values in orthostatism are lower than in clinostatism (BP clinostatism  $142/77.3 \pm 25.3/11.8$  mmHg; average BP in 1' orthostatism  $115.6/69.5 \pm 23.4/12.5$  mmHg; average BP in 3' orthostatism  $122.7/72.7 \pm 22.5/12.5$  mmHg). The comparison between the 61 patients who were advised to optimize behavioral

norms for OH (NcOH=34) and those on pharmacological therapy for OH (TpOH=27) revealed that NcOH significantly increased systolic values (SBP) in upright position ( $p=0.038$ ) and diastolic (DBP) in reclining position ( $p=0.014$ ). The remaining comparisons of SBP and DBP, both in the Office and ABPM measurements, are not statistically significant. The ABPM analysis of the 49 patients treated only to behavioral norms for nocturnal hypertension (NcHN=37) with pharmacological treatment (TpHN=14) reveals that TpHN lowers both the average nocturnal SBP ( $p=0.044$ ) and the average nocturnal DBP ( $p=0.023$ ). Furthermore, it emerged that behavioral norms are also effective in reducing DBP between baseline and follow-up ( $p=0.017$ ) while for nocturnal SBP NcHN does not reach statistical significance. The outcome evaluation showed that the ABPM measurements of mean 24-hour and night-time SBP were significantly higher in the group with events (24-hour SBP  $p=0.016$ ; night-time SBP  $p=0.002$ ), while no difference was found for the mean SBP daytime. From a biohumoral point of view, eGFR was significantly worse in patients with events ( $p=0.048$ ). Finally, the analysis using Kaplan Maier curves, highlighted a significantly lower number of events in the group treated at baseline with pharmacological therapy for OH compared to behavioral norms alone ( $p=0.015$ ). This data is also confirmed with univariate COX regression ( $p=0.022$ ), but is not confirmed by multivariate analysis.

**Conclusions.** Our study showed that optimizing behavioral norms for OH causes a significant increase in orthostatic SBP and clinostatic DBP. Regarding the treatment of HN, pharmacological therapy and behavioral rules reduce nocturnal DBP while only pharmacological treatment for NH significantly lowers SBP. The outcome analysis showed that the mean nocturnal BP detected by ABPM is higher in patients with events while the eGFR is significantly decreased in this group. Finally, the results obtained suggest that early pharmacological treatment for orthostatic hypotension can improve the outcome compared to behavioral therapy alone.

## **INTRODUZIONE**

### **1. Definizione**

#### **1.1 Ipotensione Ortostatica**

L'ipotensione ortostatica (OH) è definita come la diminuzione della pressione arteriosa sistolica (PAS)  $\geq 20$  mmHg o della pressione diastolica (PAD)  $\geq$  di 10 mmHg, entro 3 minuti dall'assunzione della posizione ortostatica, o con elevazione del capo di 60° in corso di head-up tilt test. Spesso questo calo pressorio presenta sintomi associati, che non sono tuttavia dirimenti per la diagnosi di ipotensione ortostatica (Freeman et al., 2011).

#### **1.2 Ipertensione Supina**

L'ipertensione supina è diagnosticata con valori di pressione arteriosa sistolica  $>140$  mmHg o valori di pressione diastolica  $> 90$  mmHg dopo almeno 5 minuti dall'assunzione della posizione supina (Fanciulli et al., 2018).

#### **1.3 Ipotensione post-prandiale**

L'ipotensione post-prandiale è definita come la riduzione della pressione arteriosa sistolica  $\geq 20$  mmHg entro due ore dal pasto, a partenza da una situazione precedente di rilevazione della PAS  $\geq 100$  mmHg (Freeman et al., 2011).

## **2. Epidemiologia**

L'ipotensione ortostatica rappresenta una patologia clinica frequente nella popolazione generale, ma spesso misconosciuta per l'aspecificità della presentazione clinica nelle sue fasi iniziali (Freeman et al., 2018).

Costituisce, inoltre, la seconda causa più comune di sincope considerando qualsiasi fascia di età, essendo responsabile di circa il 15% dei casi (Sutton, 2013).

La sua prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età, risultando relativamente comune nei pazienti anziani, con una prevalenza stimata di circa il 16% nella popolazione di età superiore ai 65 anni (C. A. Shibao & Biaggioni, 2020), mentre nella popolazione con età inferiore a 50 anni risulta poco frequente, attestandosi intorno al 5% (Ricci, De Caterina, et al., 2015). Questo dato può essere giustificato da diversi fattori come, ad esempio: l'aumentata incidenza di patologie neurodegenerative e di diabete in età avanzata; assunzione di farmaci tipicamente associati all'ipotensione ortostatica, quali gli antipertensivi (es. nitrati, diuretici,

calcio-antagonisti), antidepressivi triciclici, oppioidi (Palma & Kaufmann, 2020); il fisiologico deterioramento della sensibilità barocettoriale nel soggetto anziano (Freeman et al., 2018).

L'ipotensione ortostatica è classificabile dal punto di vista fisiopatologico in forme neurogene e non neurogene. Considerando le forme neurogene più comuni, si stima che questa condizione interessi all'incirca il 20% dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, percentuale che può arrivare a raggiungere anche il 65% con l'aumentare dell'età e della durata della malattia stessa. Per quanto riguarda invece le malattie neurodegenerative, l'ipotensione ortostatica è molto frequente nei pazienti affetti da alfa-sinucleopatie, quali il Morbo di Parkinson, l'Atrofia Multisistemica, la Demenza a Corpi di Lewy e la PAF (Pure Autonomic Failure). Più dettagliatamente, si presenta all'incirca nel 50% dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson, nel 70% dei casi di Atrofia Multisistemica, interessando sino al 100% dei pazienti affetti da PAF (C. A. Shibao & Biaggioni, 2020).

Diversi studi epidemiologici hanno infine evidenziato come l'ipotensione ortostatica rappresenti un fattore di rischio indipendente per tutte le cause di mortalità (C. A. Shibao & Biaggioni, 2020), in quanto questa condizione clinica si associa ad un aumentato rischio di sincope, cadute, fratture per aumentata fragilità ossea nonché ad un aumento della mortalità cardiovascolare globale (Fedorowski et al., 2019).

### **3. Aspetti fisiopatologici**

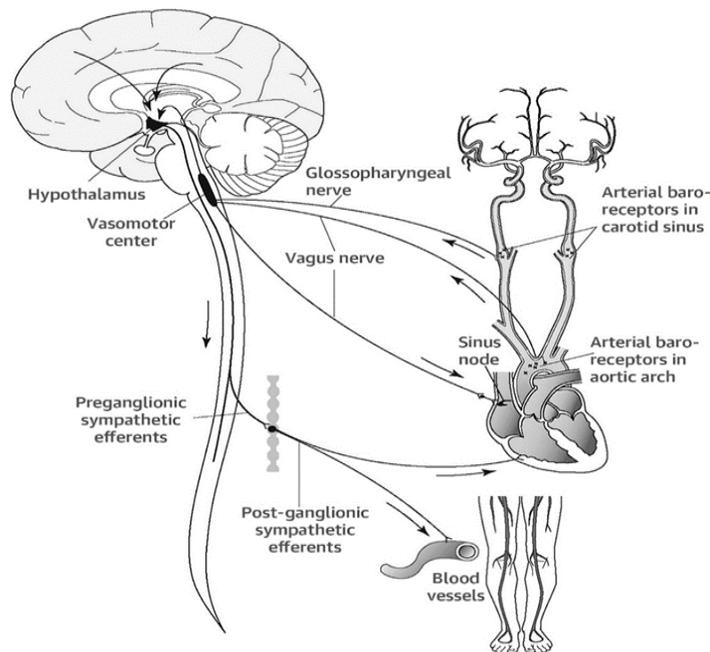
#### **3.1 Fisiopatologia dell'Ipotensione Ortostatica**

La regolazione della pressione arteriosa rappresenta una funzione fisiologica molto complessa, dipendente da un continuum di azioni svolte da vari sistemi, come quello cardiovascolare, neuronale, endocrino e renale.

Normalmente, nel cambio di posizione da una situazione di clinostatismo ad una di ortostatismo, si verifica una redistribuzione di un volume stimabile tra i 300 e gli 800 ml del pool sanguigno intravascolare a livello degli arti inferiori e del distretto splanchnico, con conseguente riduzione temporanea del ritorno venoso, della gittata cardiaca (più del 40%) e dei valori di pressione arteriosa sistemica. In risposta a questi cambiamenti si attivano fisiologicamente dei meccanismi compensatori volti a mantenere l'omeostasi pressoria. Nello specifico, a seguito di un calo pressorio,

si verifica l'attivazione di riflessi mediati dai barocettori localizzati a livello del seno carotideo e dell'arco aortico, i quali conducono ad una stimolazione del sistema nervoso simpatico con contestuale inibizione del tono del sistema parasimpatico, aumentando di conseguenza la frequenza cardiaca, il ritorno venoso, la contrattilità miocardica ed il tono vascolare.

Queste risposte compensatorie stabilizzano fisiologicamente la pressione sanguigna nell'arco di pochi secondi; nel caso del mantenimento più prolungato della stazione eretta, entrano in gioco ulteriori meccanismi, quali il sistema RAAS (renina-angiotensina-aldosterone) e l'aumento della secrezione di vasopressina (Magkas et al., 2019), finalizzati al mantenimento dell'omeostasi pressoria nel lungo termine.



**Figura 1.** Regolazione della pressione sanguigna: (L.Lyons, 2015)

*La via afferente trasferisce informazioni dai barocettori arteriosi nell'arteria carotide interna e nell'arco aortico. Questa informazione raggiunge il centro vasomotore nel midollo allungato. La via efferente regola due risposte cardiovascolari: tono vascolare e frequenza cardiaca. L'ipotalamo può quindi attivare il rilascio di vasopressina come meccanismo regolatorio aggiuntivo. Le funzioni cerebrali superiori possono invece modulare le risposte cardiovascolari automatiche.*

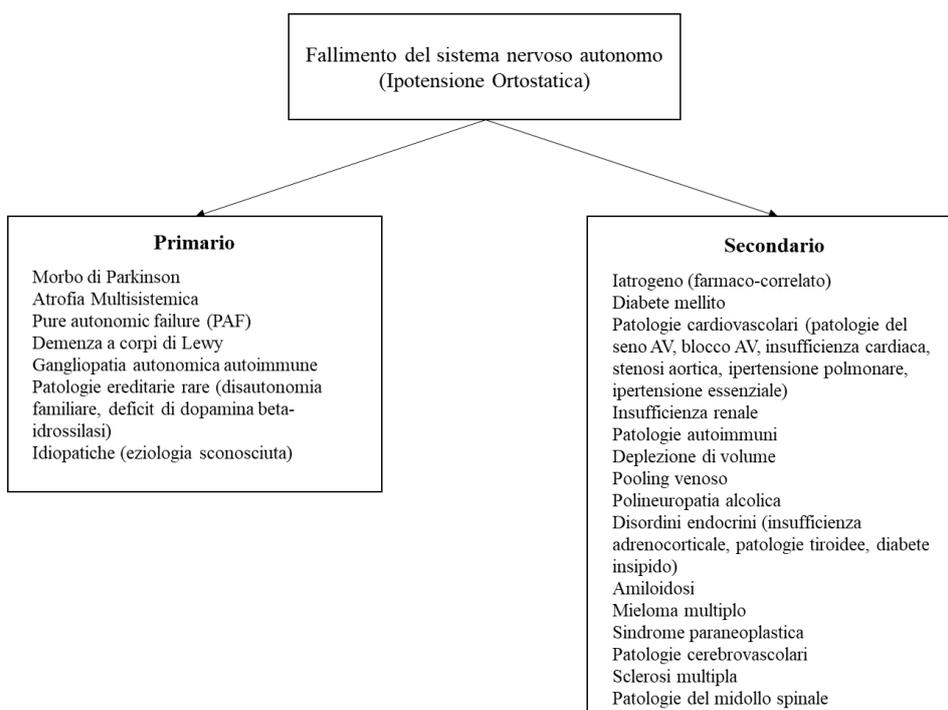
Nell'ipotensione ortostatica si verifica una disfunzione di questo meccanismo adattativo da parte del sistema nervoso autonomo, risultante in un crollo della pressione arteriosa nel passaggio all'ortostatismo, con conseguente ipoperfusione degli organi localizzati a livello sovradiaframmatico.

Dal punto di vista fisiopatologico si possono distinguere due macrocategorie: *forme neurogene e forme non neurogene*:

- **Forme neurogene**

Dal punto di vista fisiopatologico, in queste forme, si assiste ad un insufficiente rilascio di noradrenalina da parte dei terminali sinaptici post-gangliari, con un danno che può essere localizzato a vari livelli del sistema nervoso a seconda della patologia sottostante. Questo conduce ad un'inadeguata attivazione del riflesso barocettivo con conseguente deficit sia nella vasocostrizione periferica sia nell'aumento della frequenza cardiaca nel passaggio all'ortostatismo, con secondaria riduzione del ritorno venoso e della gittata cardiaca. I livelli plasmatici di noradrenalina, infatti, tipicamente raddoppiati rispetto al valore basale con i passaggi posturali, in questo caso risultano essere ridotti (Idiaquez et al., 2021).

Le forme neurogene sono suddivisibili ulteriormente in *forme primitive e secondarie*, a seconda che il danno a carico del sistema nervoso autonomo sia riconducibile ad una patologia primitiva dello stesso o ad una malattia sistemica con interessamento secondario di quest'ultimo.



**Figura 2.** *Eziologia dell'insufficienza autonómica cronica primaria e secondaria con sintomi di ipotensione ortostatica. (Ricci, De Caterina, et al., 2015)*

Tra le *forme primitive*, si possono annoverare le alfa-sinucleopatie, quali il Morbo di Parkinson, l'Atrofia Multisistemica, la Demenza a Corpi di Lewy e la PAF (Pure Autonomic Failure).

Le alfa-sinucleopatie sono dei disordini neurodegenerativi caratterizzati da una deposizione ed aggregazione intracellulare anormale di alfa-sinucleina in regioni specifiche a livello centrale e/o periferico del sistema nervoso. Questa aggregazione va a formare i Corpi di Lewy, i quali sono riscontrabili anatomopatologicamente a livello del citoplasma dei neuroni affetti. Nel caso del Morbo di Parkinson, della Demenza a Corpi di Lewy e della PAF, il fallimento del sistema nervoso autonomo è dovuto alla degenerazione delle fibre nervose noradrenergiche post-gangliari periferiche. Al contrario, nell'Atrofia Multisistemica (MSA), l'alfa-sinucleina forma inclusioni citoplasmatiche nelle cellule gliali e causa la degenerazione neuronale nelle vie autonome centrali deputate all'omeostasi cardiovascolare. A seconda che il processo neurodegenerativo si localizzi a livello dei centri nigro-striatali piuttosto che nel cervelletto, si possono considerare due varianti di MSA, che si presentano rispettivamente con parkinsonismo atipico (MSA-P) o atassia del tronco (MSA-C) (Idiaquez et al., 2021).

#### *Ipotensione Ortostatica e Morbo di Parkinson*

Nel Morbo di Parkinson i corpi di Lewy si localizzano a livello di corteccia cerebrale, bulbo olfattorio e gangli del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. Le fibre simpatiche post-ganglionari in particolare sono severamente affette e gli effetti sul sistema nervoso autonomo vanno a coinvolgere l'apparato cardiovascolare, gastrointestinale e genitourinario. La prevalenza dell'ipotensione ortostatica in questi pazienti si attesta intorno al 30%, diventando più frequente al progredire della patologia e in coloro che ne sono affetti da molti anni; inoltre, talvolta può anche precedere di qualche anno la diagnosi di morbo di Parkinson.

In un gruppo significativo di pazienti con Morbo di Parkinson, spesso l'ipotensione ortostatica può essere asintomatica oppure non essere segnalata dal paziente stesso, comportando un ritardo diagnostico ed una conseguente mancata terapia. Frequente in questa tipologia di paziente è l'occorrenza dell'ipertensione supina, spesso associata a problematiche cardiovascolari, storia di ipertensione arteriosa e diabete mellito (Idiaquez et al., 2021).

### *Ipotensione Ortostatica e Atrofia Multisistemica*

L'Atrofia Multisistemica è una patologia neurodegenerativa rapidamente progressiva che colpisce svariate strutture del sistema nervoso centrale e se ne possono considerare due sottotipi: MSA-P, che si manifesta clinicamente con parkinsonismo atipico e MSA-C, caratterizzata dalla presenza di atassia del tronco. In entrambe queste varianti sono spesso presenti ipotensione ortostatica, vescica neurologica, disfunzione erettile ed anidrosi progressiva. Fisiopatologicamente, nell'Atrofia Multisistemica le vie autonome centrali sono compromesse, mentre l'innervazione simpatica post-ganglionare è risparmiata, comportando implicazioni terapeutiche differenti rispetto alle altre alfa-sinucleopatie.

La prevalenza di ipotensione ortostatica in questi pazienti è elevata, arrivando ad un valore attorno al 70-80%, comportando un drastico calo della qualità di vita.

La mediana di sopravvivenza di questi pazienti è di circa 10 anni dal momento della diagnosi, tuttavia, in caso di manifestazioni severe di ipotensione ortostatica oppure di contestuale presenza di ipertensione supina, l'aspettativa di vita si abbassa, ciò ad indicare come queste manifestazioni possano anche predire l'aggressività della patologia sottostante (Idiaquez et al., 2021).

### *Ipotensione Ortostatica e Demenza a Corpi di Lewy*

Nella demenza a Corpi di Lewy vi sono depositi intracellulari di alfa-sinucleina a livello della neocorteccia, del tronco encefalico ed a livello del sistema nervoso autonomo periferico. Tale patologia è la seconda causa più frequente di demenza ed è caratterizzata da un lento ma progressivo declino delle capacità cognitive, associandosi alla presenza di allucinazioni visive, parkinsonismo e disfunzione autonoma.

L'Ipotensione Ortostatica è presente nel 30-50% di questi pazienti ed è generalmente meno sintomatica rispetto alla stessa nell'Atrofia Multisistemica. È importante sottolineare come i pazienti affetti da Demenza a Corpi di Lewy, proprio a causa della patologia stessa che causa decadimento cognitivo, possano non essere in grado di comunicare correttamente la sintomatologia, in particolare quella riferita all'ipotensione ortostatica; per questo motivo risulta importante la figura del caregiver nella prevenzione e nel trattamento di sincopi e cadute correlate a tale complicanza. In conclusione, va sottolineato come l'ipotensione ortostatica possa

precedere la diagnosi di Demenza a Corpi di Lewy e al tempo stesso, nei pazienti che hanno già ricevuto una diagnosi di tale patologia, essa sia un indice prognostico negativo (Idiaquez et al., 2021).

#### *Ipotensione Ortostatica e Pure Autonomic Failure*

La Pure Autonomic Failure (PAF) è una alfa-sinucleopatia che colpisce il sistema nervoso periferico autonomo, senza causare Parkinsonismo o segni cerebellari. In tale patologia vi è una progressiva denervazione del sistema nervoso simpatico che può condurre all'ipotensione ortostatica ed ai suoi sintomi correlati, come ad esempio gli episodi sincopali che sono molto frequenti in questa classe di pazienti. Inoltre, statisticamente, un paziente su due svilupperà oltre all'ipotensione ortostatica anche l'ipertensione supina. Altri apparati colpiti sono quello cardiovascolare, il genitourinario ed il gastrointestinale. Va infine segnalato come una discreta quota di pazienti affetti inizialmente da PAF, possa poi nel tempo evolvere in Atrofia Multisistemica, Morbo di Parkinson o Demenza a Corpi di Lewy (Idiaquez et al., 2021).

Tra le *forme secondarie* si possono considerare le forme attribuibili a diverse affezioni patologiche: diabete mellito di tipo 1 o 2, neuropatie autoimmuni o paraneoplastiche, amiloidosi, insufficienza renale cronica, danno da chemioterapici o alcolismo, deficit di vitamina B12 ed età avanzata.

#### *Ipotensione Ortostatica e Diabete Mellito*

Nei pazienti affetti da diabete mellito, la neuropatia autonoma cardiovascolare è una comune complicanza che però viene spesso sottovalutata e sottodiagnosticata. In uno studio di (Gannon et al., 2020), condotto su oltre 3000 pazienti diabetici, la prevalenza di questa complicanza raggiunge il 20% della popolazione. La neuropatia autonoma cardiovascolare (CAN) è una complicanza cronica comune del diabete mellito ed è associata ad un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare. Tra le manifestazioni più importanti della neuropatia autonoma vi è sicuramente l'ipotensione ortostatica, la quale è stata fortemente associata ad una maggiore prevalenza di complicanze macrovascolari e microvascolari nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2 (Gaspar et al., 2016). Inoltre, secondo lo studio eseguito dal "Gruppo francese per la ricerca e lo studio di neuropatia

diabetica” (Valensi et al., 2003), la neuropatia autonoma cardiovascolare si trova precocemente in corso di diabete e dovrebbe essere considerata come un marker prognostico di complicanze microangiopatiche. Sempre secondo tale studio, tra i sintomi tipici che affliggono i pazienti diabetici con disfunzione autonoma ed ipotensione ortostatica, troviamo: vertigini posturali in circa il 10% dei casi, gastroparesia, diarrea notturna, disturbi sudo-motori, difficoltà minzionali tipici di vescica neurogena e, nel 16% circa dei casi negli individui di sesso maschile, impotenza.

### *Ipotensione Ortostatica ed età avanzata*

L'invecchiamento predispone all'ipotensione ortostatica secondo diversi meccanismi fisiopatologici, ovvero: compromissione della sensibilità dei recettori alfa-1 adrenergici e del sistema barocettoriale; compromissione della capacità contrattile del miocardio con conseguente disfunzione diastolica e riduzione della gittata cardiaca; attenuazione della risposta cronotropa positiva; inadeguata risposta vasocostrittiva periferica secondaria a rigidità arteriosa. Tutti questi elementi sottendono ad una disfunzione autonoma globale, ulteriormente peggiorata dalla frequente concomitanza di disidratazione e polifarmacoterapia, che concorrono ulteriormente a precipitare il quadro di ipotensione ortostatica nell'anziano (Magkas et al., 2019).

- **Forme non neurogene**

Rappresentano condizioni legate ad una situazione di ipovolemia, anemia di grado severo, endocrinopatie (es. insufficienza surrenalica, diabete insipido) e polifarmacoterapia. Tra le forme iatrogene, i farmaci più frequentemente implicati sono rappresentati da: antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, benzodiazepine e calcio antagonisti (Dani et al., 2021).

### **3.2 Fisiopatologia dell'Ipertensione Supina**

L'ipertensione supina è definita dal rilevamento di una pressione arteriosa sistolica di almeno 140 mmHg e/o di una pressione diastolica di almeno 90 mmHg in posizione supina. Nei pazienti con insufficienza autonoma ed ipotensione ortostatica, questa condizione clinica rappresenta un reperto molto comune, raggiungendo una prevalenza variabile dal 50 al 60% (C. A. Shibao & Biaggioni,

2020). La sua fisiopatologia è multifattoriale e molti aspetti rimangono da chiarire. Nello specifico, i farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipotensione ortostatica possono sostenere l'ipertensione supina, specialmente nel caso dell'utilizzo di farmaci a lunga emivita quali l'idrocortisone. Inoltre, nei pazienti già affetti da ipertensione essenziale, l'assenza del normale riflesso barocettoriale secondario alla disfunzione autonoma può favorire l'insorgenza di questa complicanza. È stato infine dimostrato come la cronica attivazione del sistema RAAS che si verifica nei casi di OH sembri favorire l'insorgenza di questa manifestazione ipertensiva anomala. La sua presenza condiziona negativamente la prognosi di questi pazienti; essa limita infatti l'utilizzo di farmaci vasopressori utili per la gestione dell'ipotensione ortostatica, rendendone il trattamento talvolta molto difficoltoso (Gibbons et al., 2017). Infine, se non trattata, l'ipertensione supina è associata ad ipertrofia ventricolare sinistra e decurtazione della funzione renale con conseguente aumento della mortalità cardiovascolare (C. A. Shibao & Biaggioni, 2020).

### **3.3 Fisiopatologia dell'Ipotensione post-prandiale**

Nei pazienti affetti da insufficienza autonoma cronica, frequente è il riscontro di questa condizione clinica, definita da una riduzione della pressione arteriosa sistolica di almeno 20 mmHg entro due ore dal pasto. Fisiologicamente, l'ingestione di cibo si associa ad un sequestro del pool ematico a livello del circolo splancnico al fine di favorire la motilità intestinale, la digestione e l'assorbimento di nutrienti. Tale fenomeno risulta inoltre maggiormente pronunciato nel caso di ingestione di un pasto ricco di carboidrati, a causa dell'effetto vasodepressivo secondario ad un aumentato rilascio di insulina e di peptidi vasoattivi gastrointestinali, quali GLP-1, GLP-2 e GIP. Questa vasodilatazione splancnica, causando una riduzione del ritorno venoso e della gittata cardiaca, porta ad un'attivazione del meccanismo baroriflesso, con conseguente mantenimento dell'omeostasi pressoria attraverso l'aumento delle resistenze periferiche e della frequenza cardiaca.

Nei pazienti disautonomici questa modulazione fisiologica viene a mancare e la fisiopatologia sottostante risulta essere multifattoriale e solo in parte chiarita. Tra i diversi meccanismi implicati si possono considerare: una ridotta sensibilità di risposta barocettoriale al calo pressorio con contestuale insufficiente rilascio di noradrenalina dai terminali post-gangliari del sistema nervoso simpatico;

un'attenuazione del cosiddetto riflesso gastrovascolare, con ridotta risposta stimolatoria del sistema nervoso simpatico secondariamente alla distensione gastrica; un aumento del rilascio di insulina e peptidi vasoattivi come GIP, GLP-1 e GLP-2, con conseguente maggior effetto vasodepressivo a livello splanchnico (Borg et al., 2021).

#### 4. Presentazione clinica

Dal punto di vista clinico l'ipotensione ortostatica si può presentare in vari modi, da forme completamente asintomatiche con il solo riscontro obiettivo di variazioni pressorie posturali compatibili con la diagnosi, sino a quadri clinici di presentazione assai variabile (Freeman et al., 2018).

Questo rende conto della sottostima del problema e della difficoltà nella diagnosi presente in alcuni casi. La caratteristica principale della presentazione clinica consiste nella correlazione tra la sintomatologia riferita e le variazioni posturali, con sintomi esacerbati dal passaggio in ortostatismo che si risolvono con la posizione supina. I sintomi possono includere:

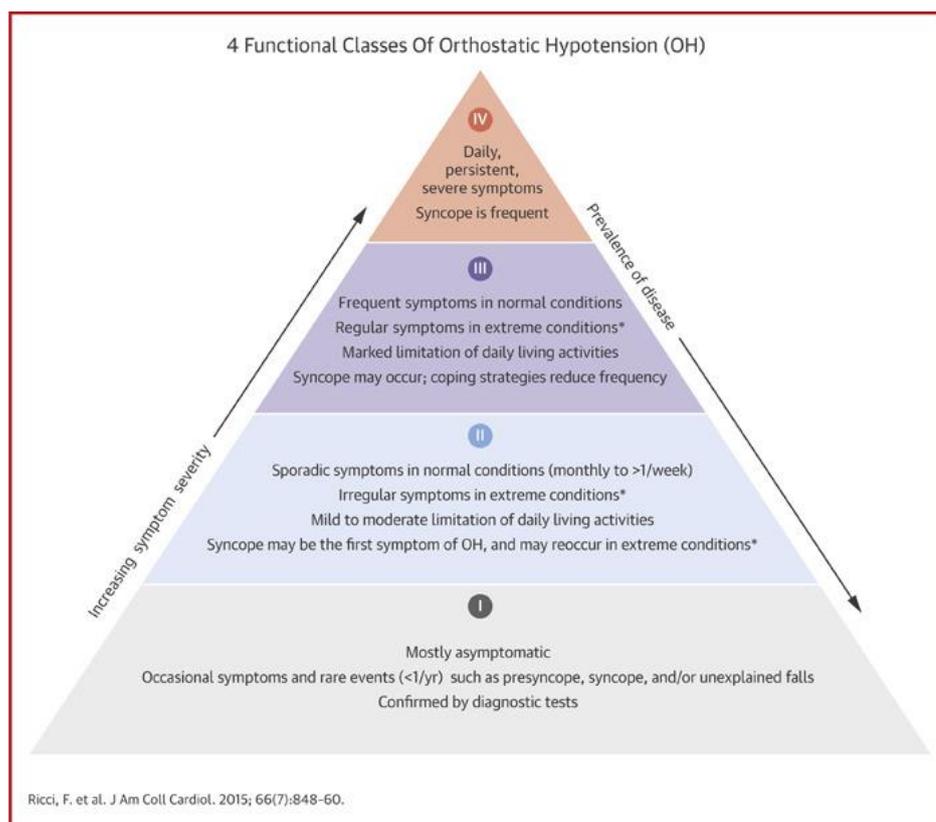
- Sintomatologia vertiginosa aspecifica
- Dispnea secondaria a mismatch ventilo-perfusorio a livello degli apici polmonari in posizione ortostatica
- Angina pectoris secondaria all'ipoperfusione coronarica
- Cefalea, confusione mentale, difficoltà nella concentrazione
- Astenia
- Dolore a livello nucale ("coat-hanger headache") nel passaggio alla stazione eretta secondario ad ipoperfusione dei muscoli del cingolo scapolare.
- Disturbi visivi quali visione offuscata, secondari ad ipoperfusione retinica o dei lobi occipitali
- Episodi sincopali; in questo caso la perdita transitoria di coscienza si verifica in modo più graduale rispetto ad altri disordini clinici che causano sincope, come ad esempio nelle forme neuromediate o cardiogene.

Tale sintomatologia può inoltre peggiorare ancor di più nelle prime ore del mattino a causa della natriuresi notturna nelle forme associate ad ipertensione supina. Può essere inoltre ulteriormente aggravata da tutte quelle condizioni che conducono a disidratazione o aumento del pool venoso periferico, quali: esposizione ad elevate temperature, febbre, assunzione di alcool, mantenimento prolungato della stazione eretta, eventuale avvio/potenziamento dei farmaci antipertensivi (Fedorowski et al., 2022).

Per quanto infine riguarda le forme asintomatiche, queste ultime possono essere legate, almeno in parte, ad un fenomeno di autoregolazione cerebrale, per cui viene

mantenuta un'adeguata perfusione cerebrale malgrado bassi livelli pressori periferici (Freeman et al., 2018). In altri casi può esservi, inoltre, l'impossibilità da parte del paziente di percepire la sintomatologia legata all'ipotensione per fenomeni neurodegenerativi a livello della corteccia cerebrale (Idiaquez et al., 2021).

Nonostante le ultime riflessioni fatte sulla difficoltà diagnostica attraverso le manifestazioni sintomatologiche, si è deciso comunque di suddividere in quattro classi in base alla gravità dei sintomi, andando a formare la “piramide dei sintomi dell'ipotensione ortostatica”.



**Figura 3.** Piramide dei sintomi dell'ipotensione ortostatica (Ricci, De Caterina, et al., 2015).

In questa raffigurazione ciò che emerge è che la prevalenza di OH è progressivamente inferiore con l'aumentare dei sintomi. La prevalenza complessiva dell'ipotensione ortostatica nella popolazione di mezza età è attribuibile nel 6-10% dei casi, mentre nei pazienti con età > 75 anni, sale fino al 20%. Per quanto concerne la terapia nelle differenti classi, per coloro che rientrano nelle classi III e IV, ossia in chi ha sintomi pronunciati di ipotensione ortostatica, il trattamento farmacologico

è assolutamente necessario in classe IV, mentre è fortemente consigliato in classe III; va comunque specificato che in chi è affetto da OH, queste ultime due classi rappresentano solo il 10% dei complessivi pazienti.

Nelle classi I e II, ossia in chi è asintomatico o in chi ha lievi sintomi non invalidanti, il trattamento farmacologico è rispettivamente non consigliato o può essere considerato ma non in modo aggressivo.

## **5. Work-up diagnostico**

Come detto in precedenza, l'ipotensione ortostatica spesso rimane una diagnosi misconosciuta alla luce della presentazione clinica spesso aspecifica, con sintomi talvolta attribuiti ad altre patologie.

### **5.1 Elementi anamnestici**

La diagnosi di ipotensione ortostatica si basa inizialmente su un reperto anamnestico caratterizzato da frequenti cadute inspiegate, episodi sincopali o sintomatologia suggestiva per intolleranza ortostatica. La correlazione di tali sintomi clinici con i passaggi posturali o altre condizioni che tipicamente precipitano l'ipotensione ortostatica (es. sintomi presenti soprattutto al mattino ed esacerbati da alte temperature o peggiorati a seguito di sforzo fisico), rafforza ulteriormente il sospetto diagnostico.

### **5.2 Prove ortostatiche**

La diagnosi è tipicamente determinata attraverso misurazioni consecutive della pressione arteriosa in posizione supina e ortostatica; in particolare, il paziente deve rimanere in posizione supina per almeno 5 minuti prima che venga effettuata la prima delle misurazioni. Successivamente, al passaggio in ortostatismo, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca vengono rilevate rispettivamente dopo 1 e 3 minuti. La contestuale rilevazione della frequenza cardiaca assume un ruolo importante nell'inquadramento diagnostico, in quanto una ridotta risposta cronotropa compensatoria (inferiore ai 10-15 bpm), è altamente suggestiva per la presenza di disautonomia. In un recente studio di Norcliffe-Kaufmann (Norcliffe-Kaufmann et al., 2018) è stato evidenziato come un aumento della frequenza

cardiaca inferiore a 0.5 bpm per ogni mmHg di riduzione della pressione arteriosa sistolica, possa discriminare con elevata accuratezza (sensibilità del 91,3% e specificità del 88,4%) tra forme neurogeniche e non neurogeniche di ipotensione ortostatica (Magkas et al., 2019).

### 5.3 Monitoraggio pressorio delle 24 ore

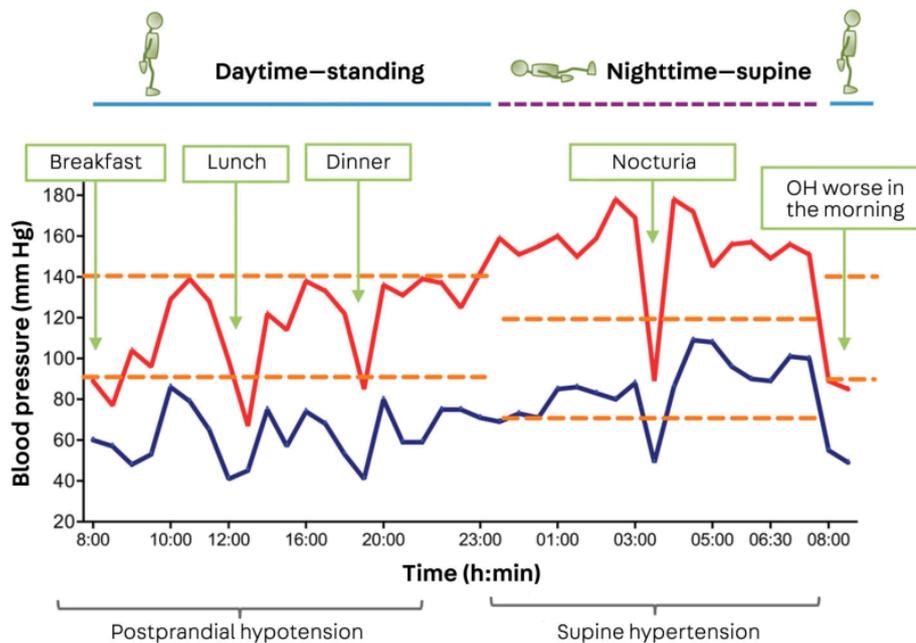
Un ulteriore strumento per confermare la diagnosi di tale condizione patologica, ottenendo anche informazioni utili ai fini della modulazione della terapia, è rappresentato dal monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM). Tale esame consiste nella misurazione automatica, ad intervalli regolari, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca nell'arco delle 24 ore, permettendo di valutarne andamento e fluttuazioni nell'arco della giornata. In tal modo è anche possibile evitare il cosiddetto “effetto camice bianco”, che spesso conduce, in regime ambulatoriale, a misurazioni pressorie alterate.

**Tabella I.** *Cut off di normalità all'ABPM* (Mancia(Chairperson) et al., 2023)

<b>ABPM</b>	<b>Pressione Arteriosa Sistolica [mmHg]</b>	<b>Pressione Arteriosa Diastolica [mmHg]</b>
Pressione arteriosa media delle 24 ore (mmHg)	≥ 130	≥ 80
Pressione arteriosa media diurna (mmHg)	≥ 135	≥ 85
Pressione arteriosa media notturna (mmHg)	≥ 120	≥ 70

Attraverso questa metodica è inoltre possibile suddividere i pazienti in diversi gruppi sulla base delle caratteristiche del profilo pressorio notturno. Fisiologicamente la pressione arteriosa segue un pattern circadiano caratterizzato da una riduzione dei valori pressori compresa tra il 10 e il 20% durante il periodo notturno. Questo fenomeno viene chiamato dipping ed è riconducibile ad una diminuzione del tono adrenergico a favore di una maggiore attivazione dell'attività vagale. In condizioni patologiche è possibile individuare tre tipologie differenti di pattern pressori, ovvero: “l'extreme dipping”, in cui si ha una riduzione maggiore del 20% della pressione sistolica notturna; il “nondipping”, caratterizzato da un calo pressorio notturno inferiore al 10%; il “reverse-dipping”, in cui si verifica paradossalmente un aumento della pressione arteriosa durante il periodo notturno

(Routledge & McFetridge-Durdle, 2007). Dal punto di vista patogenetico, questa assente o ridotta riduzione della pressione notturna rappresenta una condizione multifattoriale che si osserva frequentemente, oltre che nei pazienti affetti da disautonomia, anche nei soggetti con ipertensione secondaria (es. Morbo di Cushing, iperaldosteronismo primitivo, acromegalia), ipertensione essenziale refrattaria, diabete mellito di tipo 1 o 2 o nella sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS). Tra i meccanismi fisiopatologici sottostanti si possono considerare due elementi principali: un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico durante il periodo notturno, come testimoniato dal riscontro di livelli plasmatici di adrenalina e noradrenalina più elevati rispetto alla norma; una ridotta capacità di riassorbimento di sodio a livello renale con ridotta escrezione dello stesso durante la giornata, dato che potrebbe portare a considerare la natriuresi notturna tipica del paziente con tali alterazioni pressorie come un meccanismo compensatorio per il mantenimento del bilancio del sodio. Quest'ultima ipotesi pare confermata da diversi studi che dimostrano come una restrizione di sodio o il ricorso alla terapia diuretica migliori il dipping pattern (Cuspidi et al., 2017). E' infine da considerare che dal punto di vista prognostico tali pattern patologici si associano sia a un danno d'organo subclinico sia ad un danno cardiovascolare conclamato, portando finalisticamente ad un incremento della mortalità cardiovascolare globale. Per quanto riguarda il danno d'organo subclinico, nei pazienti non dipping o reverse dipping, molteplici studi hanno evidenziato un'aumentata incidenza di ipertrofia ventricolare sinistra, calcificazioni coronariche ed insorgenza di microalbuminuria; Garcia-Ortis et al hanno inoltre documentato la presenza di un maggiore ispessimento miointimale carotideo nei non dippers, così come, Jerrard-Dunne et al, in una popolazione di 325 pazienti, hanno riscontrato un valore di Pulse Wave Velocity (PWV) significativamente più elevato rispetto ai soggetti con normale profilo pressorio. In modo analogo, come già anticipato, è ormai nota l'associazione tra queste condizioni patologiche e il danno cardiovascolare conclamato nelle sue varie forme, come ad esempio la demenza vascolare, l'infarto miocardico, l'ictus ischemico e lo scompenso cardiaco (Cuspidi et al., 2017). Questo rende quindi conto di un rischio di mortalità approssimativamente due volte più elevato nei soggetti non dipper o reverse dipper rispetto a quelli con un pattern pressorio fisiologico (Cuspidi et al., 2017).

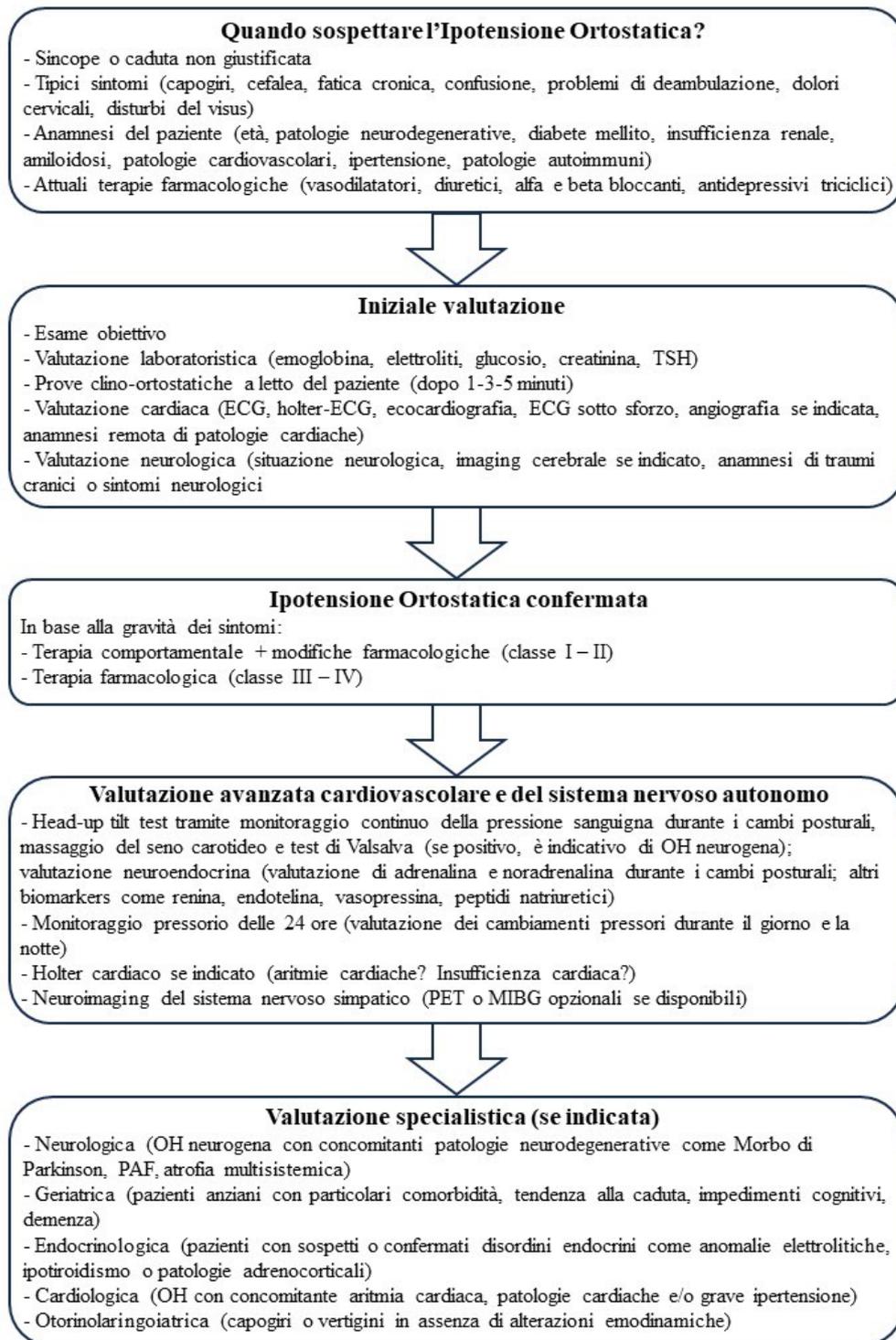


**Figura 4.** Tracciato tipico dell'holter pressorio delle 24h in un paziente con ipotensione ortostatica (Palma & Kaufmann, 2020)

#### 5.4 Test autonomici

In casi selezionati in cui i test precedenti diano risultati contrastanti o non sia possibile effettuare tali misurazioni (es. pazienti fragili allettati), è possibile ricorrere ad ulteriori test diagnostici effettuabili in centri specializzati di terzo livello. Tra questi si possono considerare: misurazioni seriate della pressione in corso di manovra di Valsalva, la misurazione delle catecolamine plasmatiche e l'head up tilt test. Nello specifico, il tilting test, o head-up tilt test (HUT) è un esame che consente in un'elevata percentuale di casi di comprendere la causa ed il meccanismo della sincope. La prolungata stazione eretta in pazienti predisposti può indurre modifiche del tono neurovegetativo, causando un aumento del tono vagale, ed ottenere come effetto ultimo quello di un calo di pressione arteriosa e/o della frequenza cardiaca, con conseguente ipoperfusione cerebrale e perdita transitoria di coscienza. In questi pazienti il ripristino della posizione supina permette un rapido ritorno alla normalità della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca con conseguente regressione sintomatologica. Con il tilting test si va a riprodurre in un ambiente protetto e sotto un continuo monitoraggio di pressione arteriosa e frequenza cardiaca, un eventuale episodio sincopale e quindi intervenire con terapie mirate. L'esame, effettuato in condizioni di digiuno da almeno 8 ore, viene eseguito facendo posizionare il paziente su un apposito lettino inclinato di 60° e durante

l'esecuzione di tale esame vengono effettuate delle continue misurazioni pressorie e della frequenza cardiaca. Generalmente la durata è di 20 minuti; in caso di sintomatologia negativa in questo lasso di tempo può venir somministrata una compressa sublinguale di nitroglicerina e ripetuto il test per altri 20 minuti. In caso di ulteriore negatività il test si considera concluso e negativo. Si considera invece un esito positivo la riproduzione di un episodio sincopale oppure un progressivo abbassamento della pressione arteriosa e/o una severa riduzione della frequenza cardiaca; in tal caso al paziente possono essere somministrati liquidi o farmaci, come l'atropina. Va sottolineato come non esistano ragionevoli alternative diagnostiche all'esecuzione del tilting test per monitorare il comportamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante la stimolazione del tono neurovegetativo (Associazione Italiana Aritmologia e Cardiolazione, s.d.)



**Figura 5.** Algoritmo diagnostico per la diagnosi di ipotensione ortostatica (Ricci, De Caterina, et al., 2015).

Una volta posta la diagnosi di ipotensione ortostatica, sarà successivamente necessario differenziare tra forme neurogene e non neurogene.

In particolare, per quanto riguarda le forme non neurogene, sulla base di esami ematochimici di primo livello si potranno infatti escludere le cause secondarie a

ipovolemia, stato settico o anemia di grado severo, mentre attraverso un'accurata anamnesi farmacologica sarà possibile individuare un'eventuale forma iatrogena. Nel caso invece di ipotensione ortostatica di origine neurogena, sarà necessario successivamente avviare un work-up diagnostico finalizzato a differenziare le forme primitive da quelle secondarie, attraverso ulteriori valutazioni specialistiche (es. approfondimento neurologico) o altri accertamenti specifici a seconda del singolo caso.

**Tabella II.** Confronto tra ipotensione ortostatica neurogena e non neurogena (Palma & Kaufmann, 2020)

	<b>Ipotensione Ortostatica non neurogena</b>	<b>Ipotensione Ortostatica neurogena</b>
<b>Età di presentazione</b>	Tipicamente pazienti con età > 65	Tipicamente pazienti con età 40-60 anni
<b>Esordio</b>	Variabile	Generalmente cronica; acuta o subacuta con eziologia immuno-mediata
<b>Cause</b>	Decondizionamento fisico, farmaci anti-ipertensivi, perdita del volume intravascolare (disidratazione, anemia), pool sanguigno (vene varicose, atrofia muscolo-scheletrica), scompenso cardiaco avanzato, insufficienza adreno-corticale	Ridotto rilascio di noradrenalina da parte dei nervi simpatici post-ganglionari quando si assume la posizione eretta
<b>Prognosi</b>	Si risolve quando vengono corrette le cause	Disturbo cronico
<b>Attivazione simpatica in posizione eretta</b>	Aumentata	Bassa o assente
<b>Aumento della frequenza cardiaca in posizione eretta</b>	Pronunciata	Lieve o assente
<b>Cambiamenti della frequenza cardiaca (<math>\Delta FC/\Delta PAS</math>)</b>	>0,5 battiti per minuto/mmHg	<0,5 battiti per minuto/mmHg
<b>Aumento della pressione sanguigna durante manovra di Valsalva</b>	Presente	Assente
<b>Aumento plasmatico dei livelli di noradrenalina durante la posizione eretta</b>	Normale o aumentato (di almeno x2)	Ridotto o assente (minore di x2)
<b>Altri sintomi di disautonomia</b>	Nessuno	Disfunzioni gastrointestinali, urinarie, anomalie sudomotorie, disfunzione erettile (uomini)
<b>Deficit concomitanti neurologici</b>	Nessuno (o, se presenti, non sono correlati all'Ipotensione Ortostatica)	Potrebbero non esserci, oppure potrebbero avere Parkinson, segni cerebellari, deficit cognitivi, neuropatia sensoriale

## 6. Prognosi e outcome nell'Ipotensione Ortostatica

L'ipotesione ortostatica è associata ad un aumento di morbilità e mortalità, indipendentemente dall'etiologia sottostante. Uno studio recente di Ricci F. et al (Ricci, Fedorowski, et al., 2015) che ha incluso 121913 pazienti, ha infatti evidenziato un aumento della mortalità di 1.5 volte nell'arco di 5 anni. Oltre ad essere correlata ad un aumentato rischio di sincope, caduta, fratture da fragilità (Freeman et al., 2018), diversi studi hanno inoltre dimostrato una relazione tra questa condizione clinica e l'aumento del rischio di mortalità cardiovascolare (Fedorowski et al., 2019):

- *Aterosclerosi*: è stato dimostrato che l'ipotesione ortostatica, essendo una condizione caratterizzata da un'alterata omeostasi emodinamica associata ad un prolungato stress ortostatico, si associa ad un'iperattivazione del sistema dell'endotelina, nonché ad un'aumentata produzione di fibrinogeno e all'attivazione di meccanismi neuroendocrini adattativi che promuovono, nel lungo periodo, uno stato di ipercoagulabilità associato ad eventi aterotrombotici. Nello studio ARIC (Atherosclerosis risk in communities) (Wright et al., 2021), l'OH è risultata fortemente associata con un danno cardiovascolare subclinico evidenziato da elevati livelli di NTproBNP, la comparsa di ispessimento miointimale a livello carotideo (IMT), così come ad un aumentato rischio di infarto miocardico, scompenso cardiaco e ictus ischemico.
- *Ipertrofia ventricolare e rimodellamento cardiaco*: l'ipotesione ortostatica è spesso associata a cambiamenti strutturali e funzionali cardiaci, tra cui l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), la disfunzione diastolica e una riduzione del precarico ventricolare destro, in modo indipendente dai tradizionali fattori di rischio nella popolazione adulta. L'ipertrofia ventricolare sinistra nell'ipotesione ortostatica può essere riconducibile a diversi meccanismi, quali: la pronunciata variabilità pressoria diurna; l'ipertensione supina o notturna; attivazione di meccanismi neuroendocrini particolarmente accentuati che comportano un aumento della massa ventricolare sinistra attraverso l'azione diretta sul miocardio o attraverso effetti sul sistema vascolare. Insieme all'aumento della rigidità arteriosa, è probabile che l'ipertrofia ventricolare sinistra sia responsabile della compromissione della funzione diastolica nei pazienti con OH.

- *Fibrillazione atriale*: l'incidenza di fibrillazione atriale è stata costantemente correlata alla presenza di ipotensione ortostatica in una serie di studi epidemiologici. Si ritiene che sia il rimodellamento cardiaco sia l'attivazione neuroendocrina anomala causata dall'instabilità pressoria, possano essere alla base di questa associazione.
- *Cardiopatía ischemica*: è stato osservato, in ampi studi longitudinali, un aumento dell'incidenza di eventi coronarici tra i pazienti con ipotensione ortostatica. Si ipotizza che alla base di questa correlazione possano essere implicati diversi elementi, ovvero: l'attivazione neuroendocrina e infiammatoria sregolata, la disfunzione coronarica, l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ipertensione supina ed altri fattori non ancora riconosciuti. È stata inoltre osservata un'associazione tra l'Ipotensione Ortostatica e malattia cardiovascolare subclinica sulla base di livelli più elevati di BNP e troponina T nonché sulla presenza di un maggiore ispessimento medio-intimale carotideo (IMT) nei pazienti affetti da questa condizione clinica.
- *Ictus ischemico*: l'ictus ischemico nei pazienti con ipotensione ortostatica ha la stessa incidenza dei pazienti con patologia coronarica ed in entrambi i casi essa risulta aumentata rispetto alla popolazione sana di riferimento. Ciò si spiega probabilmente a causa degli stessi meccanismi sottostanti.
- *Scompenso cardiaco*: lo scompenso cardiaco è più frequente nei pazienti con ipotensione ortostatica, ipertensione non controllata e diabete mellito non trattato. Tutti i fattori coinvolti nei processi infiammatori delle malattie cardiovascolari, associati alla presenza di insufficienza autonoma cardiovascolare, concorrono nel promuovere i cambiamenti strutturali miocardici, portando di conseguenza ad un'insufficienza cardiaca conclamata. (Fedorowski et al., 2019)
- *Insufficienza renale cronica*: in uno studio di Garland EM et al, (Garland et al., 2009) è stata documentata una correlazione inversa tra grado di ipertensione supina ed entità di filtrato glomerulare, suggerendo come quest'ultima possa contribuire all'insorgenza del danno renale (Freeman et al., 2018; Palma et al., 2020)

Diversi meccanismi possono pertanto sottendere all'aumentato rischio di mortalità legato a questa condizione clinica. Tra le altre possibili cause correlate all'aumentata mortalità in questa categoria di pazienti si possono citare, nella

popolazione anziana, fratture o trauma cranico secondario ad episodi sincopali e le complicanze associate alla malattia di base nel caso di forme legate a disautonomie primitive o al diabete.

## 7. Rischio cardiovascolare

Considerato l'aumento della mortalità cardiovascolare legato all'ipotensione ortostatica, breve cenno merita la definizione di rischio cardiovascolare. Per rischio cardiovascolare si intende la probabilità che un individuo vada incontro ad un evento cardiovascolare in determinato arco temporale. Le patologie cardiovascolari sono caratterizzate dall'avere un'eziologia multifattoriale, ossia un insieme di più fattori di rischio che contribuiscono contemporaneamente al determinarle. Il Framingham Heart Study (D'Agostino et al., 2008) ha individuato le caratteristiche del singolo paziente (e anche collettive) misurabili in soggetti, o popolazioni, esenti dalle manifestazioni cliniche della malattia e che permettono di identificare gli individui, o i gruppi, che presentano un elevato rischio di andare incontro, in certo periodo temporale, ad una patologia di tipo cardiovascolare. Ad aggiungersi ai fattori di rischio del Framingham Heart Study, si ricollega l'elaborazione del rischio cardiovascolare utilizzata per stilare una serie di linee guida volte alla prevenzione delle patologie cardiovascolari nel tempo (Visseren et al., 2021). L'obiettivo finale è duplice: da un lato la definizione dei fattori di rischio cardiovascolare permette di poter inquadrare in toto il singolo paziente, andando a determinare la probabilità che quest'ultimo vada incontro ad un evento di tipo cardiovascolare; dall'altro si pone l'obiettivo e la possibilità di andare a trattare il prima possibile questi fattori di rischio, andando così a ridurre la presenza e la possibilità che si sviluppi una patologia correlata.

Sulla base di queste affermazioni è quindi possibile dividere i fattori di rischio in due grandi categorie (Ciumărnean et al., 2021) (Massimo Volpe, 2021):

- Fattori di rischio non modificabili: sono quei fattori di rischio per cui non è possibile riuscire ad attuare delle strategie terapeutiche e/o comportamentali per modificarne la storia clinica; sono intrinsecamente parte dell'individuo.
- Fattori di rischio modificabili: sono fattori su cui, a differenza dei fattori precedenti, è possibile riuscire ad attuare delle strategie terapeutiche e/o comportamentali, andando così a modificare la probabilità ed il rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare prima che si sviluppi l'evento cardiovascolare stesso.

Alla luce di quanto appena detto, sono state perciò redatte nel corso degli anni, una serie di linee guida e diverse scale di punteggi proprio allo scopo di stratificare il rischio cardiovascolare per il singolo individuo.

Attualmente, gli algoritmi di maggior rilevanza e che vengono più spesso utilizzati sono: il Framingham Risk Score (D'Agostino et al., 2008), il Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) (Conroy, 2003) e in Italia, lo score CUORE (Giampaoli S., 2017).

Al giorno d'oggi, secondo le linee guida redatte dall'European Society of Cardiology (ESC) (Visseren et al., 2021), è raccomandato l'utilizzo dell'algoritmo internazionale SCORE, aggiornato nel 2021 SCORE2, (Tokgozoglul & Torp-Pedersen, 2021) per la valutazione del rischio cardiovascolare: il motivo per cui si predilige questo tipo di algoritmo è che, rispetto ad altri, è molto più standardizzato mentre altri algoritmi sono stati costruiti basandosi su delle popolazioni con precise caratteristiche; perciò lo SCORE2 è più correttamente applicabile all'intera comunità europea. Le differenze che si possono riscontrare nelle differenti popolazioni possono essere legate alla presenza di varianti alleliche, allo stile di vita, norme comportamentali e condizioni socio-sanitarie differenti e tutto ciò concorre al determinare il rischio cardiovascolare.

Per completezza va citato anche lo SCORE2-OP che è stato aggiustato per quel che concerne il rischio cardiovascolare in persone con età di almeno 70 anni, (Tokgozoglul & Torp-Pedersen, 2021) in quanto altri score valutazionali potrebbero non tener conto del rischio concorrente di mortalità, particolarmente alto in questa fascia di età, andando a sovrastimare il rischio effettivo di malattie cardiovascolari a 10 anni (Berry et al., 2010).

Rispetto alle precedenti linee guida emanate dalla ESC, gli SCORE2 e SCORE2-OP combinano il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari al rischio di sviluppo di comorbidità cardiovascolare, ovvero una patologia cardiovascolare non fatale, sempre all'interno dell'arco dei 10 anni successivi. Tutto questo consente che avvenga un inquadramento più completo della patologia cardiovascolare (Tokgozoglul & Torp-Pedersen, 2021).

Andare a stimare il rischio cardiovascolare, in modo opportunistico o sistemico sui pazienti, permette di definire un programma personale cucito sul singolo paziente

con l'obiettivo di ridurre i fattori di rischio; va sottolineato come la valutazione e correzione dei fattori di rischio non è certo che impattino in maniera positiva sulla storia cardiovascolare, però è accertato che vi sia un beneficio da intendere come un aumento di vita libera da malattia e quindi riduzione del rischio cardiovascolare (Ebrahim et al., 2011; Jorgensen et al., 2014; Kennedy et al., 2019; Si et al., 2014).

## **7.1 Fattori di rischio cardiovascolare**

Per poter ottenere il miglior approccio nei confronti del paziente ed attuare così la strategia terapeutica migliore, è necessario analizzare i fattori di rischio cardiovascolare i quali svolgono un ruolo determinante nello sviluppo di aterosclerosi.

### **Fattori non modificabili**

Come già affermato in precedenza, ogni singolo fattore svolge un ruolo di un certo peso nel determinare il rischio cardiovascolare. I fattori che seguono vengono classificati come “non modificabili” in virtù del fatto che sono condizioni intrinseche del paziente, per le quali non è possibile intervenire sul paziente e sono quindi immutabili del singolo individuo, eccezion fatta per il sesso, dove la comunità scientifica riconosce la complessità della relazione tra esso, il rischio cardiovascolare e la relazione psicologica alla base (Visseren et al., 2021).

#### *Età e sesso*

L'età è sicuramente il fattore di rischio cardiovascolare principale. Sia gli uomini al di sotto dei 40 anni, sia le donne al di sotto dei 50 anni, presentano in modo pressoché omogeneo, un basso rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni. Esso subisce poi variazioni significative col progredire dell'età nei due sessi: tra i 40 e i 65 negli uomini e tra i 55 e 75 nelle donne, subisce un'impennata che varia intorno alle soglie di intervento comunemente utilizzate e già citate: gli uomini con età superiore a 65 anni e le donne con età superiore a 75 anni presentano nella grande maggioranza dei casi, un elevato rischio cardiovascolare a 10 anni (Visseren et al., 2021).

Facendo un rapido confronto è possibile evidenziare una differenza di range di età fra i due sessi, dove la popolazione femminile ha un rischio spostato, in termini di

arco temporale, di 10 anni rispetto a quella maschile; ciò è giustificabile con una differenza di profilo ormonale dei due sessi. Tuttavia, ad oggi, i dati clinici sono ancora incerti nel dare una risposta esaustiva sulle differenze di genere dovuta al fatto che, in ambito di ricerca scientifica, si ha avuto da sempre un esaustivo campione maschile, mentre quello femminile è storicamente meno rappresentato (Colafella & Denton, 2018; Garcia et al., 2016).

### *Etnia*

Premettendo che gli studi riguardo alla differente etnia non siano molti con la possibilità di giustificare i diversi rischi cardiovascolari, i dati più importanti emergono dai risultati del QRISK3 elaborato nel Regno Unito e da cui emerge un fattore di correzione moltiplicativo del rischio cardiovascolare tarato in base all'etnia del paziente. Di seguito vengono riportati i fattori di correzione in base all'etnia: (Hippisley-Cox et al., 2017; Visseren et al., 2021)

- Africani neri e cinesi: fattore moltiplicativo per il rischio di 0.7.
- Caraibi neri: fattore moltiplicativo per il rischio di 0.85.
- Asia: fattore moltiplicativo di 1,3 per Indiani e Bengalesi; 1,7 per i Pakistani;
- Altri asiatici: fattore moltiplicativo di 1,1.

### *Genetica*

L'eziologia delle patologie cardiovascolari ha sicuramente una componente genetica ma attualmente, oltre a non essere utilizzata per la stima del rischio cardiovascolare, manca anche un consenso riguardo l'inclusione di quali vari polimorfismi genetici vadano inclusi per costruire il punteggio finale del rischio.

### *Storia familiare*

L'anamnesi familiare di patologia cardiovascolare precoce è importante e facilmente reperibile con poche domande rivolte al paziente. Essa può riflettere una predisposizione nello sviluppo di patologia cardiovascolare in modo significativo, portando così ad un aumento del rischio cardiovascolare (Ripatti et al., 2010).

## Fattori di rischio modificabili

### *Ipertensione arteriosa*

L'ipertensione arteriosa (IPA) è definita secondo le ultime linee guida della ESC come un aumento della pressione arteriosa sistolica (PAS) e/o diastolica (PAD) rispetto al limite di normalità della popolazione sana; essa rappresenta il più importante fattore di rischio cardiovascolare e costituisce la prima causa di eventi fatali nel mondo (Mancia(Chairperson) et al., 2023)

Il flusso sanguigno, passante all'interno del comparto vascolare, determina modificazioni a carico dell'endotelio; in particolare, l'aumento dell'attrito del flusso con l'endotelio e la presenza di flussi non laminari innescano risposte di tipo non fisiologico da parte delle cellule endoteliali, coinvolgenti anche il mediatore NO, che concorrono nel dare sviluppo di aterosclerosi (Damiani E., s.d.)

Il metodo più classicamente utilizzato è quello di rilevazione in ambito ambulatoriale/di ricovero che pertanto rappresenta il principale riferimento classificativo. Per convenzione, quindi, secondo le linee guida la pressione arteriosa si sottoclassifica nelle categorie sottostanti riassunte nella **Tabella III**.

**Tabella III.** *Classificazione dell'ipertensione arteriosa in base alla pressione misurata in ambito ambulatoriale* (Mancia(Chairperson) et al., 2023)

<b>Classificazione</b>	<b>Pressione Arteriosa Sistolica [mmHg]</b>	<b>Pressione Arteriosa Diastolica [mmHg]</b>
Ottimale	< 120	< 80
Normale	120 – 129	80 - 84
Normale-alta	130 – 139	85 - 89
Ipertensione di Grado I	140 – 159	90 - 99
Ipertensione di Grado II	160 – 179	100 - 109
Ipertensione di Grado III	≥ 180	≥ 110
Ipertensione Sistolica Isolata	≥ 140	< 90

Alla luce di quanto emerso, il trattamento dell'ipertensione arteriosa e l'identificazione del sottogruppo a cui il paziente appartiene, svolge un ruolo determinante nel miglioramento di tali valori. Tra le strategie terapeutiche messe in atto figurano sicuramente il miglioramento dello stile di vita, modificando la dieta e l'attività fisica giornaliera svolta, assieme dove necessario, ad una terapia farmacologica mirata in base alle caratteristiche cliniche, rischio cardiovascolare ed esigenze del paziente (Mancia(Chairperson) et al., 2023).

### *Obesità*

L'obesità rappresenta un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare modificabile. In ambito clinico l'indice che si preferisce usare è l'indice di massa corporea (BMI, body mass index) che viene espresso come il rapporto fra la massa corporea (in chilogrammi, kg) e l'altezza (in metri, m) espressa al quadrato (m<sup>2</sup>). L'OMS stabilisce alcuni criteri per stratificare la gravità dell'obesità sfruttando il BMI e determinare così il rischio individuale cardiovascolare riassunti nella tabella successiva (Yumuk et al., 2015).

**Tabella IV.** *Classificazione dell'obesità in base ai valori di BMI (Sun et al., 2019)*

<b>Categoria</b>	<b>BMI [Kg/m<sup>2</sup>]</b>
Sottopeso	< 18.5
Peso forma	18.5 – 24.9
Stato di pre-obesità	25.0 – 29.9
Obesità, grado I	30.0 – 34.9
Obesità, grado II	35.0 – 39.9
Obesità, grado III	≥ 40

Ciò che è stato notato attraverso l'esecuzione di studi osservazionali è che la mortalità per tutte le cause risulta minima nella popolazione avente un BMI compreso tra i valori di 18.5 e 24.9 kg/m<sup>2</sup> (Sun et al., 2019).

Altra importante considerazione da fare è quella che riguarda non solo il BMI ma anche la circonferenza a livello della vita, poiché esse sono associate in modo continuo ed evidente, portando allo sviluppo di problematiche multisistemiche come ipertensione, decadimento della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), dislipidemia, insulino-resistenza, albuminuria e favorendo così uno stato di infiammazione cronica, la quale a sua volta comporta un rischio aumentato di eventi pro-trombotici, sviluppo di diabete di tipo 2 e patologia aterosclerotica (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2011).

Va inoltre sottolineato, per maggior completezza, che il grasso viscerale rispetto al grasso sottocutaneo, è quello che maggiormente si associa allo sviluppo di problematiche multisistemiche, comportando così un maggior rischio (Visseren et al., 2021).

Alla luce di quanto emerso, quindi, è necessario fornire dei cut-off che permettano l'individuazione di tali pazienti a rischio per permettere un miglior inquadramento ed una miglior gestione terapeutica; per quanto concerne il grasso globale ed addominale i valori target raccomandati sono i seguenti:

- $\leq 80$  cm nella popolazione femminile
- $\leq 94$  cm nella popolazione maschile

In coloro che non rispettano questi valori, sarà quindi necessario intervenire con un cambiamento dello stile di vita, dieta sane ed esercizio fisico quando i valori si attestano al di sopra del seguente range:

- $\geq 88$  cm nell'individuo di sesso femminile
- $\geq 102$  cm nell'individuo di sesso maschile

(Visseren et al., 2021)

In ultima analisi per quanto riguarda l'obesità, è stato evidenziato come una perdita di peso attestata attorno al 5-10% rispetto al valore basale precedentemente misurato, dia degli effetti benefici sia sui fattori di rischio cardiovascolare precedentemente citati, correlati a situazioni di obesità, sia sulla mortalità precoce per tutte le cause (Ma et al., 2017; The Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group, 2016; Zomer et al., 2016)

### *Diabete mellito*

I pazienti affetti da diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2, presentano una probabilità maggiorata di rischio cardiovascolare di circa due volte, rispetto alla popolazione generale (Sarwar et al., 2007).

La causa di tale aumento è facilmente spiegabile a seguito dei vari adattamenti fisiopatologici indotti dalla iperglicemia che determina mediante glicazione delle proteine dell'endotelio vascolare, alterazioni a carico della parete vasale andando a favorire quelli che sono i meccanismi che predispongono all'aterosclerosi; inoltre, un altro meccanismo che coinvolge i pazienti affetti da diabete mellito, in particolare quelli di tipo 1, è dato dall'assenza di produzione dell'insulina che volge un ruolo importante per ciò che concerne il metabolismo lipidico, andando quindi ad alterarlo (Damiani E., s.d.)

Tra le complicanze tipiche di questa patologia si hanno varie condizioni multiorgano e di notevole importanza per il quadro cardiovascolare vi è la cosiddetta

“nefropatia diabetica” che può andare ad aggravare il quadro cardiovascolare in questi pazienti.

Il trattamento del diabete mellito si basa in primis su una serie di norme comportamentali e un cambio di stile di vita, cercando perciò di limitare l’assunzione di grassi e carboidrati in eccesso, limitare ed eliminare se possibile, fumo ed alcol e cercare di svolgere un’attività, soprattutto di tipo aerobico, in maniera quotidiana in concomitanza col cercare di ridurre la sedentarietà dell’individuo e diminuire, in caso di obesità, il BMI.

L’insieme di queste regole comportamentali si è dimostrato fortemente in grado di prevenire lo sviluppo di diabete, soprattutto nella forma di tipo 2, ed in quei casi in cui si è già sviluppata la patologia, tali norme permettono un adeguato controllo della stessa, riducendo il modo significativo i rischi legati allo sviluppo di patologie micro e macro vascolari, incidendo il modo significativo sulla mortalità a lungo termine (Gong et al., 2019).

Alla luce di quanto detto emerge l’importanza del raggiungimento degli obiettivi terapeutici, dati dal controllo pressorio, glicemico, dislipidemico.

In quei casi in cui la terapia comportamentale non fosse abbastanza efficace, oltre al proseguo della stessa, si potrà intervenire tramite terapia farmacologica mirata per il paziente.

### *Dislipidemia*

Le dislipidemie consistono nell’aumento plasmatico del colesterolo, dei trigliceridi, oppure di entrambi, associati o meno ad una riduzione dei valori di colesterolo HDL. Per valutare la situazione del metabolismo lipidico si considerano i parametri appena menzionati, che sono i costituenti delle lipoproteine circolanti insieme alle apolipoproteine, indagabili con una semplice richiesta di esame ematochimico per LDL, HDL, colesterolo totale, trigliceridi.

Le LDL, considerate come il colesterolo più pericoloso per la salute cardiovascolare, possono essere fornite direttamente dal laboratorio oppure calcolate sfruttando la formula di Friedwald:

- $LDL = \text{Colesterolo totale} - (\text{HDL} + \text{trigliceridi} / 5)$  espresse in mg/dl

Va specificato che tale calcolo è da ritenersi valido solo in caso di trigliceridi circolanti inferiori a 400 mg/dl (Visseren et al., 2021).

Sono numerosi, ormai, gli studi che hanno dimostrato la forte correlazione esistente tra le LDL e lo sviluppo di patologie cardiovascolari; i meccanismi fisiopatologici alla base sono dovuti al fatto che, nel circolo sanguigno, le LDL siano in grado di agganciarsi e penetrare l'endotelio secondo un gradiente di concentrazione, oppure per transitosi, accumulandosi così all'interno della parete vasale e provocando l'inizio di aterosclerosi (Damiani E., s.d.).

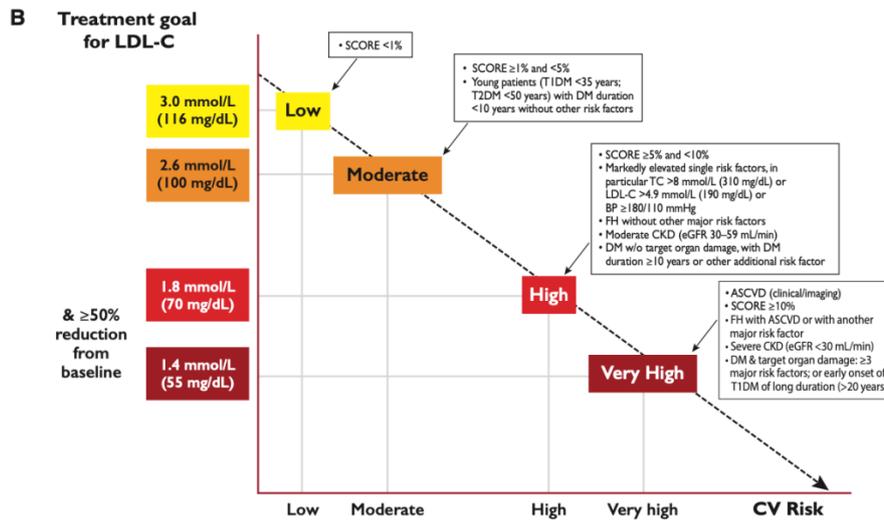
La riduzione assoluta dei livelli circolanti di LDL correla con una riduzione relativa del rischio cardiovascolare del paziente, in particolare per un paziente ad alto rischio o a rischio molto alto, si è osservato che anche una minima riduzione può essere benefica: ad ogni decremento di 1,0 mmol/l (38,6 mg/dl) si può arrivare ad una diminuzione della mortalità per patologie cardiovascolari fino al 25% (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 2012).

L'obiettivo finale è quello di riuscire a raggiungere il raggiungimento dei valori minimi, ossia stare al di sotto dei 55 mg/dl o 1.4 mmol/l nei pazienti con alto o molto alto rischio cardiovascolare o con storia personale di patologia cardiovascolare.

Per raggiungere questo target le strategie messe in atto sono sia di tipo comportamentale tramite attività fisica ed una dieta ipocalorica, sia tramite l'utilizzo di farmaci in coloro che grazie alle sole norme comportamentali non riescono a rispettare i target prefissati.

Il target nella popolazione al di sopra dei 70 anni si attesta, invece, a 100 mg/dl o 2.6 mmol/l (Visseren et al., 2021).

Quanto appena detto è rappresentato nel grafico sottostante che mette in evidenza il livello di LDL target in base al rischio relativo al singolo paziente.



**Figura 6.** Obiettivi di trattamento per il colesterolo LDL nelle diverse categorie di rischio cardiovascolare (Mach et al., 2020)

Per quanto riguarda la trigliceridemia invece, non sono attualmente in uso dei cut-off specifici, anche se si ritiene che un il valore dovrebbe essere inferiore a 150 mg/dl o 1.7 mmol/L (Visseren et al., 2021).

### Fumo di sigaretta

Il fumo rappresenta il secondo più importante fattore di rischio cardiovascolare in tutto il mondo. Sia il fumo attivo, sia quello passivo sono entrambi implicati nello sviluppo delle patologie cardiovascolari.

I meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo aterosclerotico sono diversi: (Damiani E., s.d.; Lv et al., 2015)

- Alterazioni organiche e funzionali a carico dell'endotelio e dei processi di regolazione vasale;
- Disregolazione della risposta infiammatoria sistemica con produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF-alfa)
- Alterazioni ossido-riduttive a favore di quelle ossidative
- Alterazione della funzione piastrinica con conseguente attivazione cellulare

Il paziente fumatore ha quindi una probabilità di oltre il 50% di morire a seguito di un evento cardiovascolare causato dal fumo stesso, ed all'incirca un'aspettativa di vita di circa 10 anni in meno rispetto alla popolazione non fumatrice (Doll et al., 2004).

Considerando quanto appena detto, emerge come sia necessario cercare di convincere il paziente a perdere questa scorretta abitudine anche tramite l'utilizzo di un supporto psicologico dove necessario.

#### *Altri fattori di rischio cardiovascolare*

Tra i fattori di rischio cardiovascolare modificabili non trattati bisogna sicuramente menzionare:

- Sedentarietà
- Alimentazione
- Esposizione ambientale e lavorativa
- Fattori psicosociali
- Fragilità del paziente
- Fattori psicosociali

## **8. Determinazione del danno vascolare preclinico**

Nell'inquadramento del paziente, in merito alla determinazione del rischio cardiovascolare, ci sono diversi parametri che possono essere oggetto di indagini più approfondite. In primis vanno ricercati i fattori di rischio, in particolare quelli modificabili. Successivamente, si possono ricercare dei markers di danno tramite alcune tecniche di imaging; tuttavia, a causa della variabilità di questi, al momento le linee guida della ESC (Mancia(Chairperson) et al., 2023) ne consigliano la ricerca solamente per una valutazione maggiormente complessiva del quadro clinico e terapeutico del paziente.

### **8.1 Stiffness Arteriosa**

Un importante indice prognostico che sta assumendo sempre più rilevanza nell'applicazione clinica è la misurazione della rigidità della parete del vaso, ovvero la cosiddetta "Stiffness Arteriosa". Nonostante le difficoltà di misurazione ed i BIAS di pubblicazione, (Tzoulaki et al., 2013) le linee guida della ESC ne suggeriscono la misurazione in quanto sembrerebbe essere un buon predittore del rischio di patologie cardiovascolari (Mancia(Chairperson) et al., 2023).

Com'è risaputo, nella patogenesi della placca aterosclerotica sono coinvolti diversi fattori ed uno dei più importanti è sicuramente l'ipertensione arteriosa. Essa, più

degli altri elementi coinvolti, è implicata nel rimodellamento della struttura vasale causando degenerazione delle fibre di elastina e nella deposizione di collagene. Il risultato finale è quello di irrigidimento della parete del vaso, situazione frequente para-fisiologica anche con l'avanzare dell'età (Payne et al., 2010).

Un altro elemento degno di essere citato, in quanto implicato anch'esso nella stiffness arteriosa, è la funzione endoteliale, in particolare la produzione di ossido nitrico (NO): le condizioni che determinano un danno a carico dell'endotelio comportano l'alterazione dei meccanismi di sintesi e del rilascio di questo gas con effetti a livello della rigidità del vaso (Wallace et al., 2007).

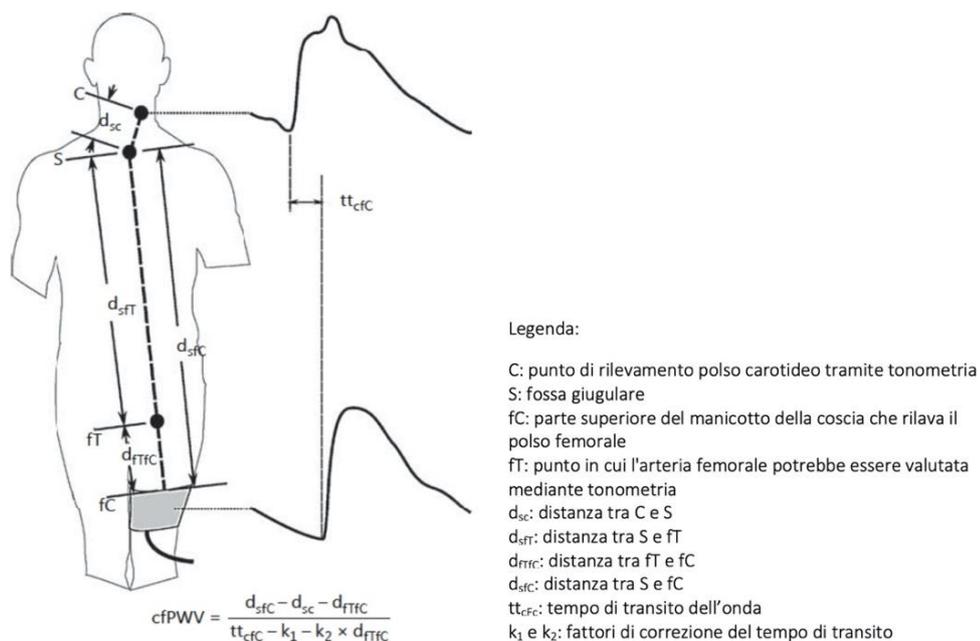
Tornando alla stiffness arteriosa, essa viene stimata tramite la misurazione della velocità dell'onda di polso (Pulse Wave Velocity, PWV), espressa in m/s. Ciò che accade è che il sangue viene spinto nella circolazione dalla pressione esercitata dal lavoro del nostro cuore, che funge così da pompa di flusso; l'onda sfigmica che si viene a formare, ovvero l'insieme dei valori pressori descritti dal sangue nella circolazione sistemica, dipende così dalla funzione cardiaca centrale e dalle resistenze periferiche: in modo più approfondito, all'aumentare delle une aumenta anche la velocità di conduzione dell'onda pressoria, infatti, quello che viene a verificarsi è che un aumento della resistenza periferica, dovuta ad una riduzione del lume del vaso (cosa che accade progressivamente spostandosi dai vasi di maggior capacità a quelli di calibro minore) e ad un aumento del tono vasale, per cause che possono essere funzionali e/o strutturali, determina un relativo aumento della PWV (Salvi, 2012).

La PWV è calcolata tramite il rapporto tra la distanza percorsa dall'onda nell'intervallo di tempo che questa impiega a percorrerla e rappresenta, alla luce di quanto scritto fino ad ora, il metodo più semplice per stimare la rigidità di un determinato segmento arterioso, poiché è facilmente riproducibile e non invasiva.

Nella pratica clinica si utilizza la PWV carotideo-femorale, ovvero la velocità di conduzione dell'onda pressoria tra arteria carotide e l'arteria femorale, considerata come il gold standard per la valutazione del paziente della stiffness arteriosa (Laurent et al., 2006). In ambulatorio viene utilizzato un sofisticato dispositivo (e.g. SphygmoCor®XCEL) che fornisce la misura della Pulse Wave Velocity.

Ambulatorialmente viene applicato al paziente un manicotto, analogo a quello che comunemente viene utilizzato nella routine medica per la misurazione della pressione arteriosa, alla coscia, avendo la funzione di misurazione dell'onda sfigmica a livello dell'arteria femorale; nello stesso momento, si posiziona a livello cervicale, in corrispondenza del polso carotideo, un tonometro che fornirà la valutazione dell'onda sfigmica a livello dell'arteria carotide comune. Per poter ottenere le corrette misurazioni della PWV, sarà necessario appuntarsi ed inserire alcuni dati del paziente (come altezza e rilevazione pressoria arteriosa) oltre ad alcuni dati riguardanti il posizionamento della strumentazione (distanza polso carotideo-manubrio sternale, distanza manubrio sternale-bracciale a livello della coscia, distanza polso femorale-bracciale a livello della coscia). Nella **Figura 7** viene schematizzato quanto appena descritto (Butlin & Qasem, 2016).

Sebbene al momento non esistano ancora dati evidenti che mettano in mostra un cut-off patologico nella misurazione della PWV, la Società Europea dell'Iperensione definisce un valore soglia di 10 m/sec come marker di danno d'organo (Wilkinson et al., 2015).

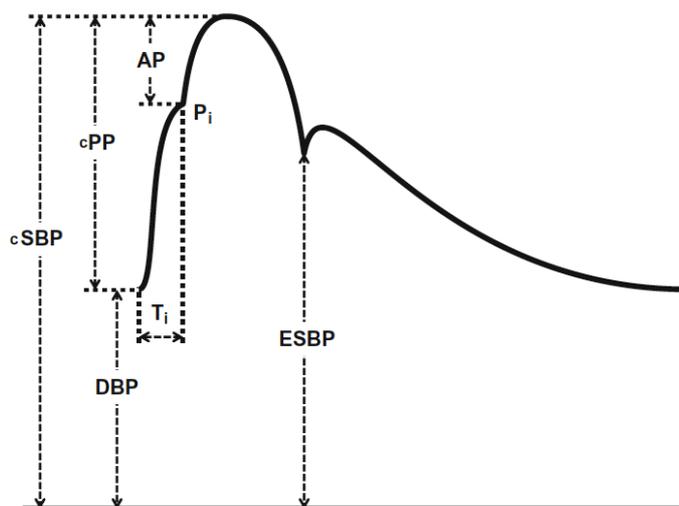


**Figura 7.** Misurazione dell' Onda di Polso carotideo-femorale (cfPWV) (Butlin & Qasem, 2016).

L'onda sfigmica è influenzata da alcuni fattori, i due principali sono: l'attività cardiaca del ventricolo sinistro e le resistenze del circolo periferico.

Quello che si verifica è che la pressione arteriosa sistolica viene influenzata dalle stesse resistenze, in particolare si osserva che assume valori medi più alti di circa 15 mmHg a livello periferico rispetto alla misurazione eseguita a livello centrale dove c'è l'eiezione cardiaca in aorta ascendente: ciò è una conseguenza della riflessione che l'onda pressoria subisce in periferia quando incontra un ostacolo. Generalmente l'onda riflessa, centripeta, corrisponde ad un 80-90% dell'onda all'uscita dal cuore, centrifuga. All'interno del sistema circolatorio i siti dove l'onda può riflettersi sono costituiti dalle biforcazioni dei vasi, dalle arteriole terminali e dalle stesse placche aterosclerotiche: tutte queste zone determinano una forma dell'onda con caratteristiche specifiche che possono, perciò, essere individuate per ottenere una stima della stessa stiffness arteriosa (Salvi, 2012).

La Pulse Wave Analysis (PWA) è la tecnica che consiste nella registrazione della pressione arteriosa centrale, all'uscita dal cuore, e della relativa onda di polso, analizzandone le sue differenti componenti. Essa viene valutata tramite lo strumento già citato in precedenza (e.g. SphygmoCor®XCEL) applicando un manicotto al braccio del paziente. I parametri che vengono così determinati sono i seguenti (**Figura 8**): (Butlin & Qasem, 2016; Salvi, 2012)



**Figura 8.** Onda sfigmica all'uscita dal cuore rilevata tramite PWA (Butlin & Qasem, 2016).

- Pressione arteriosa sistolica centrale (central systolic blood pressure, cSBP): è il picco pressorio in fase di sistole cardiaca;
- Pressione arteriosa diastolica centrale (central diastolic blood pressure, cDBP): è il valore minimo pressorio alla fine della fase diastolica;
- Pressione di pulsazione (pulse pressure, PP): è la differenza tra il massimo ed il minore dei valori pressori misurati;
- Pressione arteriosa media (mean arterial pressure, MAP): è la media dei singoli valori pressori arteriosi;
- Pressione arteriosa di fine sistole (end systolic blood pressure, ESBP): è il valore pressorio alla fine della fase sistolica;
- Tempo di percorrenza dell'onda riflessa ( $T_i$ ): è il tempo di latenza dell'onda riflessa;
- Pressione sanguigna al punto di flessione ( $P_i$ ): è il valore pressorio stimato nel punto in cui l'onda riflessa centripeta si sovrappone all'onda centrifuga;
- Aumento pressorio (augmented pressure, AP): è l'aumento di pressione sanguigna dovuta al ritorno dell'onda riflessa;
- Indice di aumento (augmentation index, AIx): è l'aumento percentuale del valore precedente;

L'augmentation index (AIx) è dunque un surrogato della riflessione dell'onda sfigmica ed anch'esso permette una valutazione indiretta e non invasiva della rigidità arteriosa. Tuttavia, va specificato come sia la PWV che AIx non sono interscambiabili, poiché subiscono delle variazioni in base al sesso, all'altezza e all'età del soggetto: prima dei 50 anni AIx subisce un incremento maggiore rispetto alla PWV, che, invece al contrario, tende ad aumentare più marcatamente rispetto AIx con l'avanzare dell'età (Janner et al., 2010; McEniery et al., 2005).

Complessivamente, sebbene siano necessarie delle ulteriori valutazioni, si è dimostrata la bontà del valore predittivo positivo di PWV ed AIx sulla mortalità per eventi cardiovascolari (Ben-Shlomo et al., 2014; Janner et al., 2010).

## **8.2 Spessore medio-intimale carotideo**

Un altro importante indicatore precoce di danno vascolare è la misurazione dello spessore medio-intimale (intima-media thickness, IMT) carotideo tramite la metodica ultrasonografica. In termini di imaging, la placca aterosclerotica è definita

tale da un ispessimento focale della parete arteriosa  $\geq 50\%$  dello spessore totale di parete, o come una regione focale con una misura di IMT  $\geq 1.5\text{mm}$  che sporge all'interno del vaso; il valore fisiologico limite è considerato di  $0.9\text{mm}$  (Stein et al., 2009).

Sfruttando la metodica dell'ecografia carotidea per misurare l'IMT si può così avere un metodo validato e facilmente riproducibile, sicuro e non invasivo per il paziente: la misurazione è effettuata a livello della carotide comune, a circa 1 cm dal bulbo carotideo. La metodica si è dimostrata utile per quantificare la patologia aterosclerotica in una fase subclinica aiutando a migliorare la stima del rischio cardiovascolare; inoltre, può permettere anche di attuare una terapia preventiva maggiormente aggressiva in quei pazienti che, inizialmente a rischio intermedio senza malattia coronarica sintomatica, tramite l'indagine ultrasonografica cambiano il loro livello di rischio (Ali et al., 2006; Stein et al., 2009).

Al momento, le ultime linee guida dell'ESC non raccomandano un uso sistematico della misurazione dell'IMT nella valutazione del rischio cardiovascolare a causa della mancanza di una standardizzazione della tecnica di indagine, anche se, va sottolineato, che numerosi studi hanno dimostrato che la misurazione dell'IMT sia in grado di predire la comparsa di eventi cardiovascolari e perciò di permettere un miglioramento classificativo del rischio cardiovascolare nei pazienti altrimenti classificati come a rischio intermedio (Lorenz et al., 2007; Nambi et al., 2010; Peters et al., 2012).

In conclusione, in funzione di quanto appena descritto, risulta perciò necessario svolgere ulteriori studi per valutarne il rapporto costo-efficacia e l'impatto della metodica nella prevenzione di patologie cardiovascolari, nell'inquadramento del rischio cardiovascolare e nel trattamento dei fattori di rischio nei pazienti asintomatici o che presentano aterosclerosi subclinica (Visseren et al., 2021).

## 9. Terapia

### 9.1 Terapia dell'Ipotensione Ortostatica

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica è diretto al miglioramento dei sintomi e dello stato funzionale del paziente, nonché a ridurre il rischio di complicanze associate quali sincope o cadute. Le strategie di trattamento possono essere suddivise in interventi comportamentali e misure farmacologiche (C. A. Shibao & Biaggioni, 2020). Va premesso che la maggior parte degli studi disponibili in letteratura in merito agli effetti dei trattamenti nei pazienti con ipotensione ortostatica, sono di piccole dimensioni, non randomizzati e con un follow-up breve, mentre i principali outcomes esaminati comprendono il miglioramento sintomatologico e la riduzione di cadute legate all'OH (Magkas et al., 2019).

#### *Misure non farmacologiche*

- *Correzione dei fattori precipitanti*: il primo step nel trattamento è rappresentato dalla rimodulazione dei farmaci che inducono o peggiorano l'ipotensione ortostatica. Ad esempio, nei pazienti con morbo di Parkinson, la riduzione del dosaggio dei dopamino-agonisti è raccomandata. E' necessario, inoltre, sospendere o ridurre la posologia di farmaci antipertensivi quali nitrati transdermici diurni, antidepressivi triciclici, diuretici, calcio antagonisti, alfa-bloccanti utilizzati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, inibitori della fosfodiesterasi, alfa2 agonisti ad azione centrale e i betabloccanti (Palma & Kaufmann, 2020).

Nei pazienti con disautonomia è inoltre frequente la presenza di anemia, verosimilmente legata ad una denervazione simpatica a livello renale. In questi casi può essere considerato il ricorso all'eritropoietina ricombinante umana (EPO), la quale, correggendo l'anemia, aumenta la pressione arteriosa sistolica migliorando la tolleranza ortostatica nei pazienti affetti da OH. Va specificato come però non sia chiaro se l'EPO possa avere effetti terapeutici nei pazienti affetti da Ipotensione Ortostatica in assenza di anemia (Freeman et al., 2018).

- *Misure comportamentali*: L'educazione a semplici misure comportamentali è fondamentale nel trattamento dell'Ipotensione Ortostatica.
  - *Stile di vita*: Il paziente deve essere anzitutto istruito circa i fattori scatenanti che possono precipitare o scatenare gli episodi di Ipotensione Ortostatica, quali: ambienti con elevate temperature che possono causare vasodilatazione

come docce calde o saune; sforzi fisici intensi; passaggi posturali improvvisi da clino ad ortostatismo; immobilità; ingestione di pasti abbondanti ricchi di carboidrati. In particolare, in questa tipologia di pazienti, va sottolineata l'importanza dell'esercizio fisico per evitare il decondizionamento, fenomeno associato ad un peggioramento dell'OH secondario ad ipovolemia e al rimodellamento ventricolare sinistro che conduce ad un deterioramento della sua performance contrattile (Freeman et al., 2018).

- *Manovre fisiche di contropressione*: Il paziente deve essere inoltre educato al ricorso a determinate semplici manovre finalizzate ad aumentare la pressione arteriosa. Tra queste si possono considerare: il leg crossing, che consiste nell'incrociare le gambe combinando la contrazione dei muscoli degli arti inferiori e dell'addome, o l'arm tensing, che si effettua esercitando la massima contrazione isometrica da una mano all'altra e tirando contemporaneamente verso l'esterno. Queste manovre riducono il sequestro del pool venoso aumentando finalisticamente la gittata cardiaca e la perfusione globale (Freeman et al., 2018).
- *Espansione volemica*: un'adeguata espansione volemica è essenziale per il mantenimento nella tolleranza ortostatica. Idealmente l'introito idrico giornaliero dovrebbe essere pari a 2-2.5 litri. Questa tipologia di pazienti dovrebbe inoltre aumentare l'introito salino, aggiungendo all'incirca un cucchiaino di sale alla dieta abituale, per un totale di circa 2-3 grammi di sale al giorno (Palma & Kaufmann, 2020).
- *Dispositivi elastocompressivi*: i dispositivi elastocompressivi esercitano una contropressione a livello degli arti inferiori e dell'addome, incrementando in tal modo il ritorno venoso, la gittata cardiaca e quindi la pressione arteriosa.
- *Mantenimento della testata del letto innalzata durante il riposo notturno*: l'ipertensione supina rappresenta un problema frequente nei pazienti affetti da ipotensione ortostatica. Durante il giorno, il miglior trattamento consiste nell'evitare la posizione supina, mentre, durante il riposo notturno, mantenere il capo reclinato di almeno 30-45° è efficace nel ridurre la pressione arteriosa, nonché nell'evitare il fenomeno della natriuresi, riducendo l'ipovolemia che conduce al tipico peggioramento dell'ipotensione ortostatica al momento del risveglio (Palma & Kaufmann, 2020).

-

### ***Misure farmacologiche***

Malgrado il ricorso alla rimozione dei fattori precipitanti e dell'adozione di adeguate norme comportamentali, molti pazienti affetti da ipotensione ortostatica rimangono sintomatici, richiedendo il ricorso al trattamento farmacologico. L'approccio terapeutico si basa principalmente su due strategie: espansione volêmica e aumento delle resistenze vascolari periferiche.

Nella pianificazione della strategia terapeutica nei pazienti affetti da OH, la localizzazione della lesione autonoma assume un ruolo importante ai fini dell'implicazione terapeutica. Nel caso dei disordini legati all'accumulo dei corpi di Lewy (Malattia di Parkinson, demenza a corpi di Lewy, PAF), come pure nei casi di amiloidosi, diabete mellito o neuropatia immunomediata, la lesione interessa le fibre periferiche post-gangliari del sistema nervoso simpatico. Al contrario, nell'atrofia multisistemica, il danno coinvolge strutture centrali con risparmio delle fibre periferiche.

Il modo più accurato per la determinazione del grado di denervazione periferica consiste nella misurazione dei livelli plasmatici di noradrenalina: bassi livelli di questo neurotrasmettitore sono suggestivi di ipotensione ortostatica secondaria a lesione periferica, mentre livelli normali o elevati indicano la presenza di una lesione a livello centrale.

- *Espansione volêmica*: per garantire l'espansione volêmica si può ricorrere a due alternative terapeutiche, ossia fludrocortisone ed eitropoietina.
  - *Fludrocortisone*: il fludrocortisone è uno degli agenti farmacologici più frequentemente prescritto per il trattamento dell'ipotensione ortostatica malgrado non sia ufficialmente approvato dall'FDA per tale indicazione. Rappresenta un mineralcorticoide sintetico che aumenta il riassorbimento renale di acqua e sodio, portando in tal modo ad un aumento del volume intravascolare con un incremento conseguente della pressione arteriosa. Questo farmaco richiede abitualmente almeno 7 giorni affinché sia evidente un effetto clinico. Va tuttavia considerato che l'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi promuove anche la fibrosi e l'infiammazione, conducendo un effetto nefrotossico diretto con conseguente decurtazione della funzione renale ed ipertensione arteriosa (Norcliffe-Kaufmann et al., 2013). Il trattamento con fludrocortisone dovrebbe pertanto essere avviato con cautela e preferibilmente per brevi periodi e il dosaggio non dovrebbe inoltre

mai essere superiore a 0,2 mg giornalieri. Dosaggi più elevati non portano ad un miglioramento terapeutico ma ad una sola intensificazione degli effetti avversi. Tra questi ultimi, nel breve termine, si possono considerare l'ipertensione supina, l'ipokaliemia e l'edema perimalleolare; nel lungo termine può invece condurre ad esacerbazione dell'ipertensione arteriosa preesistente con danno d'organo come l'ipertrofia ventricolare e l'insufficienza renale (Palma & Kaufmann, 2020).

- *Eritropoietina*: Come già accennato in precedenza è importante indagare e trattare la causa dell'anemia, essendo quest'ultima un elemento comune nei pazienti affetti da ipotensione ortostatica (Biaggioni, 1994; Perera et al., 1995). Se l'anemia non risulta riconducibile ad una causa evidente, il trattamento con eritropoietina dovrebbe essere considerato, in quanto va ad aumentare la pressione arteriosa migliorando la tolleranza ortostatica. L'eritropoietina ricombinante umana è somministrata per via percutanea ad un dosaggio compreso fra 25 e 75 U/kg 3 volte a settimana fino alla normalizzazione dell'ematocrito (Palma & Kaufmann, 2020)
- *Aumento delle resistenze vascolari periferiche*: i farmaci comunemente utilizzati per incrementare le resistenze vascolari periferiche includono la Midodrina, un agonista dei recettori adrenergici alfa-1, la Droxidopa, un precursore della nordadrenalina e gli inibitori del re-uptake della noradrenalina.
  - *Midodrina*: la midodrina è un profarmaco convertito perifericamente nella sua forma attiva desglimidrodina, un agonista selettivo dei recettori adrenergici alfa-1 che determina una vasocostrizione arteriolare e venosa con conseguente aumento pressorio. L'FDA ha approvato questo farmaco nel 1996 per il trattamento dell'ipotensione ortostatica sintomatica sulla base di diversi trial clinici che hanno documentato l'efficacia nel miglioramento della tolleranza ortostatica (Smith et al., 2016). A differenza del fludrocortisone, la midodrina è un agente farmacologico a breve durata d'azione: la pressione sistolica, infatti, aumenta da 10 a 30 mmHg approssimativamente dopo un'ora dalla prima dose, con effetto farmacologico che persiste fino a 3 ore. Il trattamento dovrebbe essere iniziato al dosaggio di 2,5 o 5 mg, progressivamente aumentabile sino ad un massimo di 10 mg per 3 volte al giorno. Tra gli effetti indesiderati comuni vi è l'ipertensione supina, per cui il farmaco dovrebbe quindi essere assunto

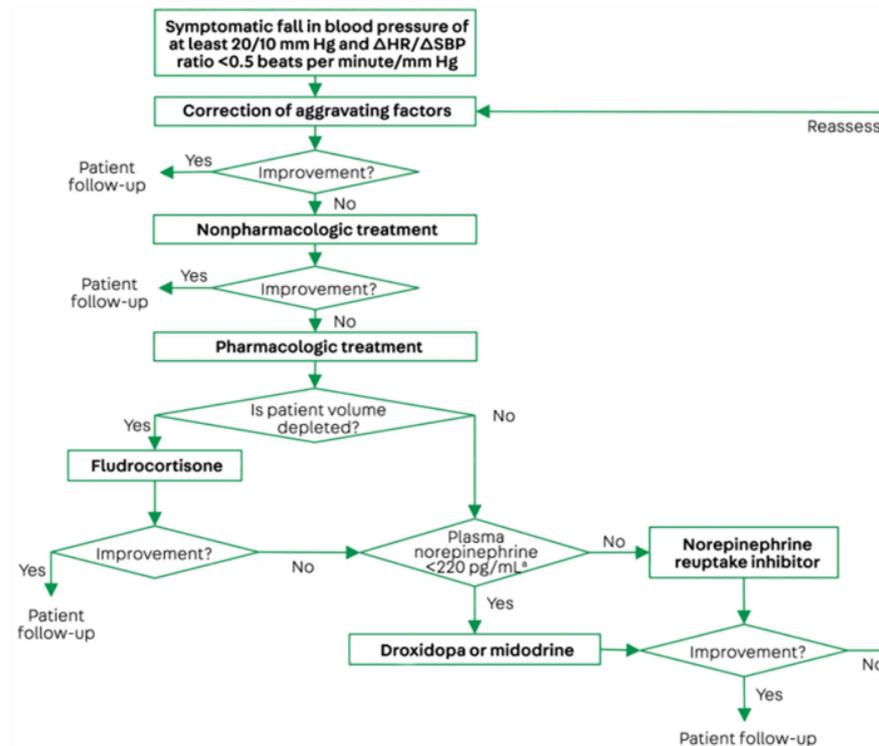
dalle 3 alle 4 ore prima del riposo notturno. Altri effetti avversi sono rappresentati dalla piloerezione, dolore allo scalpo, e ritenzione urinaria. Low PA et al. (Low et al., 1997), in uno studio multicentrico a doppio cieco, hanno documentato come la midodrina, al dosaggio di 10 mg per 3 volte al giorno, aumenti la pressione arteriosa sistolica di 21,8 mmHg portando ad un effettivo miglioramento dei sintomi legati all'ipotensione ortostatica. Analogo risultato è stato ottenuto da Jankovic J. Et al. (Jankovic et al., 1993), in un altro studio a doppio cieco con placebo e midodrina, in cui si è dimostrato come la midodrina conduca ad un incremento di 22mmHg della pressione arteriosa sistolica con miglioramento della sintomatologia associata e riduzione degli eventi sincopali (Freeman et al., 2018).

- *Droxidopa*: la droxidopa è un amminoacido orale sintetico che viene decarbossilato a noradrenalina dallo stesso enzima che converte la levodopa in dopamina. Tale conversione in noradrenalina si verifica a livello dei terminali neuronali post-sinaptici del sistema nervoso simpatico così come in altri tessuti, in particolare a livello del rene. La droxidopa è stata approvata in Giappone nel 1989 nel trattamento dell'ipotensione ortostatica legata all'amiloidosi ereditaria, alla malattia di Parkinson, e all'atrofia multisistemica. L'FDA ne ha approvato l'utilizzo nel 2014. Similmente alla midodrina, la droxidopa è un prodotto a breve emivita. La risposta di picco pressorio viene raggiunta all'incirca dopo 3 ore e mezza dall'assunzione. La dose raccomandata varia dai 100 ai 600 mg per un massimo di 3 volte al giorno. Nel predire un'adeguata risposta clinica, livelli di noradrenalina plasmatici inferiori a 220 pg/ml presentano un'elevata sensibilità e specificità (Palma et al., 2018). Comuni effetti indesiderati del farmaco comprendono cefalea, ipertensione arteriosa e nausea (Palma & Kaufmann, 2020). L'efficacia nel breve termine della droxidopa è stata confermata in numerosi trials multicentrici, che hanno confermato che questo farmaco conduce ad un aumento significativo della pressione arteriosa sistolica e ad un miglioramento della sintomatologia associata all'ipotensione ortostatica rispetto al placebo (Biaggioni et al., 2015; Hauser et al., 2015; Kaufmann et al., 2014). In modo analogo Isaacson S et al (Isaacson et al., 2016), in uno studio che ha seguito i pazienti in terapia con droxidopa per una durata di 12 mesi, hanno evidenziato come vi fosse un continuo miglioramento nei

sintomi dall'inizio dell'arruolamento ed un effetto sostenuto sulla pressione arteriosa in ortostatismo (Freeman et al., 2018).

- *Inibitori del re-uptake della noradrenalina*: gli inibitori del re-uptake della noradrenalina inibiscono il trasportatore di membrana della noradrenalina, inibendo in tal modo il re-uptake del neurotrasmettitore aumentandone la disponibilità a livello della giunzione neurovascolare. In soggetti sani questi farmaci hanno scarso effetto sulla pressione arteriosa in quanto, malgrado vi sia un aumento della vasocostrizione periferica mediato dalle fibre simpatiche post-gangliari, tale effetto viene contemporaneamente controbilanciato dalla stimolazione da parte della noradrenalina dei recettori alfa-2 a livello centrale, i quali mediano una vasodilatazione periferica. Tuttavia, nei pazienti con disfunzione autonoma a livello centrale, questi farmaci conducono ad una sola vasocostrizione periferica, rendendoli applicabili nei pazienti affetti da atrofia multisistemica (Palma & Kaufmann, 2020). Tra gli inibitori del re-uptake della noradrenalina utilizzati nella pratica clinica, si possono citare l'Atomoxetina e la Piridostigmina.
- *Atomoxetina*: diversi trials hanno dimostrato che l'atomoxetina (da 10 a 18 mg, due volte al giorno), un inibitore del re-uptake della noradrenalina a breve emivita, porta ad un aumento pressorio con miglioramento della tolleranza ortostatica (Okamoto et al., 2012; Palma & Kaufmann, 2020; Ramirez et al., 2014; C. Shibao et al., 2007). Ramirez CE et al (Ramirez et al., 2014) hanno inoltre evidenziato come una bassa dose di atomoxetina (18mg) risulti superiore alla midodrina (da 5 a 10 mg) nell'aumento pressorio e nel miglioramento della sintomatologia associata all'ipotensione ortostatica (Freeman et al., 2018).
- *Piridostigmina*: rappresenta un inibitore della colinesterasi che potenzia la neurotrasmissione colinergica a livello dei gangli del sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Uno studio a doppio cieco ha evidenziato che la piridostigmina aumenta, in media, la pressione arteriosa sistolica di 4 mmHg (Singer et al., 2006); in tale studio la combinazione di 5 mg di midodrina con 60 mg di piridostigmina è risultata maggiormente efficace rispetto alla sola piridostigmina. In maniera analoga, un ulteriore studio (Okamoto et al., 2019), ha evidenziato come la combinazione tra atomoxetina e

piridostigmina abbia un effetto sinergico nell'aumentare la pressione arteriosa migliorando il quadro di ipotensione ortostatica (Okamoto et al., 2019; Palma & Kaufmann, 2020). Tra gli effetti indesiderati di questo farmaco si possono considerare: aumento della salivazione, diarrea, urgenza urinaria e bradicardia.



**Figura 9.** Flow-chart terapeutico (Palma & Kaufmann, 2020)

In conclusione, nei pazienti con bassi livelli plasmatici di noradrenalina (come evidenziato nelle disautonomie caratterizzate da deposito di corpi di Lewy o nelle neuropatie periferiche) si osserva una migliore risposta alla droxidopa o alla midodrina, mentre nei pazienti con livelli plasmatici di noradrenalina elevati o normali gli inibitori del re-uptake della noradrenalina risultano maggiormente efficaci.

Infine, nei pazienti con ipotensione ortostatica refrattaria, è possibile ricorrere all'associazione di più classi di farmaci che agiscono su target differenti. In merito a questa strategia terapeutica esistono tuttavia pochi dati in letteratura, pertanto eventuali associazioni devono essere effettuate con estrema cautela.

**Tabella V. Terapia farmacologica ipotensione ortostatica (Palma & Kaufmann, 2020).**

Farmaco	Dosaggio	Meccanismo d'azione	Caratteristiche farmacocinetiche	Effetti collaterali
<b>Approvato per ipotensione ortostatica</b>				
<b>Midodrina</b>	<b>2.5 a 10 mg 3 volte al di</b> Da somministrare al mattino a pranzo e 3-4 ore prima di dormire	Agonista adrenergico alfa-1 Aumento del tono venoso e arteriolare con aumento del ritmo venoso	Short-acting picco dopo 1 ora, effetto 2-3 ore	Ipertensione supina, ritenzione urinaria, prurito. Cautela nell'insufficienza cardiaca
<b>Droxidopa</b>	<b>100 a 600 mg 3 volte al di</b> Da somministrare al mattino a pranzo e 3-4 ore prima di dormire	Precursore sintetico della norepinefrina Aumento del tono venoso e arteriolare con aumento del ritmo venoso	Short-acting picco in 3.5 ore, durata 5-6 ore	Ipertensione supina, cefalea Nausea. Cautela nell'insufficienza cardiaca
<b>Non specificatamente approvato per ipotensione ortostatica</b>				
<b>Fludrocortisone</b>	<b>0.05 a 0.2 mg al mattino</b>  Dosaggi >0.2 mg sono inefficaci e hanno maggior effetti avversi	Mineralcorticoide sintetico Aumento del riassorbimento di sodio e acqua con incremento del volume circolante efficace	Long-acting effetto dopo almeno 7 giorni di terapia	<i>Utilizzo a breve termine</i> Ipertensione supina, ipokaliemia, edema  <i>Utilizzo a lungo termine</i> Ipertensione e danno d'organo, insufficienza renale Cautela nell'insufficienza cardiaca
<b>Piridostigmina</b>	30 a 60 mg 2 o 3 volte al di	Inibitore della acetilcolinesterasi Aumento del drive simpatico	Short-acting	Addominalgie, crampi, scialorrea, sudorazione profusa, incontinenza urinaria
<b>Atomexetina</b>	10 a 18 mg 2 volte al di	Inibitore del reuptake della norepinefrina	Short-acting migliore risposta nei pazienti con disfunzione autonoma centrale	Ipertensione supina. Insonnia, irritabilità, inappetenza

## 9.2 Terapia dell'ipertensione supina o dell'ipertensione notturna

Approssimativamente il 50% dei pazienti con ipotensione ortostatica neurogena soffre di ipertensione supina o di ipertensione notturna (HN) rilevata all'ABPM. La prevalenza di questa condizione è del 30-50% nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, attorno al 40% nell'atrofia multisistemica e spazia dal 30 al 50% nelle forme di PAF (Pure Autonomic Failure). La prevalenza dell'ipertensione supina nei casi associati a diabete mellito e amiloidosi non è invece nota. Il trattamento di questa condizione clinica consiste nel correggere il quadro di ipertensione senza tuttavia peggiorare l'intercorrente ipotensione ortostatica. Questo rende conto di come tale condizione sia di difficile trattamento. Dal punto di vista terapeutico si possono considerare, anche in questo caso, strategie comportamentali e trattamenti farmacologici.

- *Misure comportamentali*: questa tipologia di pazienti dovrebbe evitare di mantenere la posizione supina. Ad esempio, durante il riposo notturno è indicato mantenere la testata del letto reclinata di circa 30-45°. Si può inoltre ricorrere all'assunzione di un drink alcolico o ad un pasto ricco di carboidrati prima di coricarsi, in modo tale da favorire l'abbassamento pressorio secondariamente alla vasodilatazione splanchnica (Wieling et al., 2009)

- *Misure farmacologiche*: nei casi refrattari a queste norme comportamentali, definiti dalla persistenza di una pressione arteriosa sistolica maggiore di 180 mmHg o di una pressione diastolica superiore a 110 mmHg in posizione supina, vi è indicazione a ricorrere alle misure farmacologiche, soprattutto nei pazienti in cui sia già presente un danno d'organo legato all'ipertensione arteriosa. Tra i farmaci utilizzati si possono considerare antipertensivi a breve durata d'azione, quali Captopril 25 mg, Losartan 50 mg, Nifedipina gocce (short-acting) o Nitroglicerina transdermica al dosaggio di 0.1 mg/h, somministrati poco prima del riposo notturno. In merito a tali strategie farmacologiche non vi sono ancora tuttavia trial clinici che ne valutino l'efficacia (Arnold & Biaggioni, 2012; Di Stefano & Maule, 2018; Kaufmann & Palma, 2017). Questi pazienti devono, inoltre, essere avvisati circa l'aumentato rischio di ipotensione o cadute in caso di risveglio notturno (Palma & Kaufmann, 2020).

### 9.3 Terapia dell'Ipotensione post-prandiale

L'ipotensione post-prandiale si verifica nei pazienti con disautonomia e può rappresentare la sola manifestazione, anche in assenza di franca ipotensione ortostatica (Pavelić et al., 2017). L'ipotensione post-prandiale è definita come una riduzione di almeno 10 mmHg della pressione arteriosa sistolica entro 2 ore dal pasto. Dal punto di vista terapeutico anche in quest'ultimo caso si possono annoverare strategie comportamentali e terapie farmacologiche.

- *Misure comportamentali*: il trattamento inizia dall'indicazione a mangiare pasti piccoli e frequenti con ridotto contenuto di carboidrati, evitando l'assunzione di alcolici.
- *Misure farmacologiche*: tra i farmaci utilizzabili per il trattamento dell'ipotensione post-prandiale si può considerare un inibitore dell'alfa-glucosidasi, l'acarbiosio, al dosaggio di 50 o 100 mg prima del pasto. Questo farmaco agisce riducendo l'assorbimento intestinale di glucosio e si è dimostrato efficace nel trattamento di questa condizione clinica (Palma & Kaufmann, 2020). Un ulteriore farmaco utilizzabile è rappresentato dall'ocreatide, un analogo della somatostatina che induce vasocostrizione splancnica, somministrato per via sottocutanea al dosaggio variabile da 0.2 a 0.4 mcg/kg e risultato molto efficace nella gestione di tale complicanza,

anche se può indurre nausea o dolore addominale (Palma & Kaufmann, 2020). Infine, la caffeina, un antagonista del recettore dell'adenosina, in forma di compresse da 250 mg assunte 30 minuti prima del pasto, può essere efficace nell'attenuare l'ipotensione post-prandiale, anche se il suo meccanismo d'azione non è ancora completamente chiarito e i dati in letteratura in merito alla sua effettiva efficacia sono scarsi (C. A. Shibao & Biaggioni, 2020).

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Con il presente studio ci siamo proposti di caratterizzare dal punto di vista antropometrico, anamnestico, farmacologico, bioumorale, e del danno d'organo i pazienti affetti da ipotensione ortostatica.

E' stato inoltre analizzato l'effetto delle norme comportamentali e del trattamento farmacologico, sia per ipotensione ortostatica che ipertensione notturna, sul profilo pressorio ambulatoriale e sui dati ABPM al baseline e a distanza.

Infine, si è valutato l'impatto delle caratteristiche al baseline su mortalità, eventi cardiovascolari e ospedalizzazioni per ipotensione ortostatica al fine di ricercare dei fattori predittivi.

## MATERIALI E METODI

### 1. Disegno dello studio e selezione dei pazienti

Lo studio che è stato condotto è di tipo osservazionale, di coorte, retrospettivo-prospettico. Esso è stato eseguito presso l'Ambulatorio dell'Iperensione del Reparto di Medicina Generale 1 dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso (Dipartimento di Medicina – DIMED, Università degli studi di Padova). Per lo svolgimento di tale studio sono stati caratterizzati i pazienti affetti da ipotensione ortostatica dal punto di vista cardiovascolare nel periodo compreso tra luglio 2017 e settembre 2023.

I criteri di inclusione utilizzati per la selezione dei pazienti sono i seguenti:

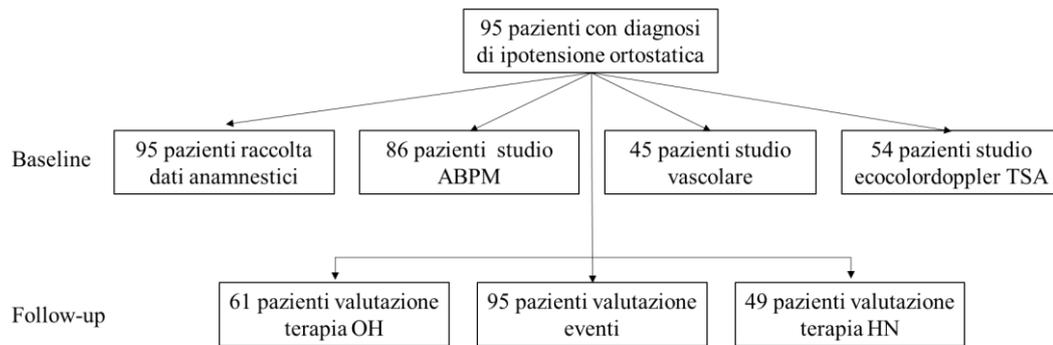
- Diagnosi di ipotensione ortostatica in accordo con le linee guida ESH 2023;
- Disponibilità della documentazione circa valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali per diagnosi e follow-up;
- Disponibilità di raccolta di parametri bio-umorali inerenti al profilo lipidico, elettrolitico e renale;
- Disponibilità alla documentazione relativa al monitoraggio pressorio delle 24h.

I criteri di esclusione utilizzati sono i seguenti:

- Tutti i pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione appena menzionati.

La **Figura 10** mostra il diagramma descrittivo del nostro studio in cui sono stati coinvolti 95 pazienti. Di questi 54 hanno effettuato lo studio con ecocolordoppler dei TSA dove è stata rilevata la presenza di placca aterosclerotica e l'IMT, mentre 45 sono stati sottoposti allo studio vascolare mediante SphygmoCor®XCEL valutando la PWA e la PWV.

In merito al follow-up sono state raccolte le informazioni relative agli outcome (morte, eventi CV e ospedalizzazioni per ipotensione ortostatica) di tutti i 95 pazienti oggetto dello studio. Inoltre 61 pazienti sono risultati eleggibili per la valutazione a distanza in clinostatismo e ortostatismo 1' poiché erano disponibili i rilievi pressori sia al baseline che al follow-up. Infine 45 pazienti sono stati valutati mediante ABPM al momento de reclutamento e distanza.



**Figura 10:** Diagramma descrittivo del disegno dello studio

## 2. Raccolta dei dati e strumenti utilizzati

La raccolta dei dati è stata effettuata tramite la revisione delle cartelle cliniche dei pazienti afferenti all'Ambulatorio dell'Iperensione. Inoltre, durante le visite ambulatoriali, sono stati raccolti ulteriori dati di tipo anamnestico ed è stata effettuata una valutazione clinico-strumentale per ogni singolo paziente.

Più nello specifico, i dati raccolti sono i seguenti:

- Dati anagrafici di età e sesso;
- Dati antropometrici ovvero altezza (cm), peso (Kg), body mass index (BMI, Kg/m<sup>2</sup>);
- Anamnesi patologica remota specificando se la diagnosi di ipotensione ortostatica è avvenuta con o senza sintomi pregressi, come nel caso di sincope: perdita improvvisa e temporanea di coscienza caratterizzata da insorgenza rapida, breve durata e recupero completo e spontaneo, oppure lipotimia: manifestazione morbosa accessoriale, caratterizzata da intenso malessere, obnubilamento della coscienza, sudorazione con senso di freddo, ipotensione, polso filiforme; si differenzia dalla sincope per l'assenza di perdita di coscienza ed eventualmente da quanto tempo sono insorti tali sintomi;
- Suddivisione dei pazienti in base alla tipologia di ipotensione ortostatica, ovvero distinguendo forme primitive e secondarie. Per quanto riguarda le forme primitive sono stati inseriti i pazienti con morbo di Parkinson, pure autonomic failure (PAF), atrofia multisistemica, demenza a corpi di Lewy, idiopatica. In merito invece alle forme secondarie sono state considerate le

seguenti problematiche: diabete mellito, patologie cardiovascolari, insufficienza renale, patologie autoimmuni, disordini endocrini, iatrogena;

- Dati anamnestici per riuscire a stratificare il rischio cardiovascolare: tabagismo (fumatore, ex fumatore, non fumatore), fattori noti di rischio cardiovascolare (diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia), storia pregressa di eventi cardiovascolari (ictus, TIA, vasculopatia cerebrale, cardiopatia ischemico-ipertensiva, fibrillazione atriale);

La presenza di dislipidemia è stata valutata considerando il cut-off di colesterolo LDL secondo i criteri ESC ( $LDL \geq 115\text{mg/dl}$ ) oppure l'eventuale terapia ipolipemizzante già in atto.

La presenza di ipertensione arteriosa è stata valutata considerando il cut-off delle recenti Linee Guida ESH 2023 (PA Ambulatoriale  $\geq 140/90$  mmHg) oppure l'eventuale terapia antiipertensiva già in atto.

Il diabete mellito di tipo 2 è stato valutato considerando gli attuali indicatori di diabete mellito, ossia valori di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl rilevati in due diverse occasioni, oppure  $\geq 200$  mg/dl, rilevati in qualsiasi momento della giornata in pazienti sintomatici o due ore dopo un test da carico orale di glucosio.

- Le comorbidità neurologiche quali: il morbo di Parkinson, ossia una sindrome extrapiramidale caratterizzata da rigidità muscolare che si manifesta con resistenza ai movimenti passivi, tremore che insorge durante lo stato di riposo e bradicinesia che provoca difficoltà ad iniziare e terminare i movimenti (*Istituto Superiore di Sanità, s.d.*); Parkinsonismi: ossia un gruppo di patologie neurodegenerative caratterizzate dall'associazione di segni parkinsoniani ad altri segni neurologici e si differenziano dal Morbo di Parkinson per la scarsa o assente risposta alla terapia dopaminergica avendo così peggior prognosi (*SIN- Società italiana di neurologia, s.d.*); atrofia multisistemica, la quale rientra nel gruppo dei Parkinsonismi atipici; Pure Autonomic Failure (PAF): patologia neurodegenerativa che interessa la componente simpatica del sistema nervoso autonomo e che si manifesta con ipotensione ortostatica; decadimento cognitivo: ossia il deterioramento delle capacità intellettive, tale da interferire con le attività quotidiane (*Istituto Superiore di Sanità, s.d.*); sindrome ipocinetica: è la condizione

caratterizzata da una ridotta o del tutto assente autonomia del movimento, con insorgenza di tipo acuto o cronico (*IRCCS-Maugeri*, s.d.). I pazienti sono stati identificati sulla base di valutazioni Neurologiche, Geriatriche o Internistiche pregresse;

- Rilevazione della pressione arteriosa sia in clinostatismo che in posizione ortostatica alla prima visita e ai controlli successivi. La PA in clinostatismo è stata rilevata mediante 3 misurazioni seriate con rilevatore automatico Omron X3 Comfort con bracciale idoneo. Successivamente sono state effettuate altre due misurazioni, al 1° e al 3° minuto, in posizione ortostatica sempre con il medesimo sfigmomanometro. La definizione di ipotensione ortostatica è stata confermata per i pazienti che hanno presentato, secondo le linee guida ESH 2023, una diminuzione della pressione arteriosa sistolica di un valore  $\geq 20$  mmHg o della diastolica per un valore  $\geq 10$  mmHg, entro 3 minuti dall'assunzione della posizione ortostatica, o con elevazione del capo di  $60^\circ$ , rispetto alla rilevazione precedente in clinostatismo. Inoltre, per alcuni dei pazienti, è stato possibile diagnosticare anche una concomitante ipertensione supina, definita tale nel momento in cui rilevando la pressione in clinostatismo durante le tre rilevazioni, i valori ottenuti sono stati per la pressione arteriosa sistolica  $\geq 140$  e/o diastolici  $\geq 90$  mmHg (Visseren et al., 2021)
- Valutazione del monitoraggio pressorio delle 24 ore al baseline e al follow-up. Come da indicazione delle linee guida ESH 2023 nelle ore diurne gli intervalli tra i rilievi pressori sono stati impostati a 15 minuti mentre nelle ore notturne a 20 minuti. In base all'esito del monitoraggio pressorio i pazienti sono stati suddivisi in coloro con ipertensione notturna (PA media notturna  $>120/70$  mmHg) e in base al profilo pressorio dipper (dove vi è un calo pressorio notturno compreso tra 10% e 20%), non dipper (caratterizzati da un calo pressorio notturno inferiore al 10%) e reverse dipper (in cui si verifica paradossalmente un aumento della pressione arteriosa durante il periodo notturno)
- Terapia attualmente in atto: comportamentale e farmacologica per l'ipotensione ortostatica, comportamentale e farmacologica per l'ipertensione notturna, antipertensiva, ipolipemizzante, ipoglicemizzante,

antiaggregante, anticoagulante, antidepressiva, ansiolitica, con IMAO o dopaminergica.

Nello specifico abbiamo inteso come norme comportamentali per ipotensione ortostatica la rimodulazione del trattamento antiipertensivo e la raccomandazione ad attuare alcuni comportamenti volti a minimizzare gli episodi ipotensivi: utilizzare calze elastiche 1° classe; adeguata idratazione ed assunzione di sale con la dieta; attenzione e gradualità nei passaggi posturali dalla posizione supina a quella seduta e da quella seduta all'ortostatica; in caso di sintomi da ipotensione ortostatica raggiungere la posizione supina; limitare il rischio di traumatismi ambientali domiciliari eliminando fonti di traumi o ferite (es. spigoli); evitare pasti abbondanti e in particolare ricchi di carboidrati, alcool, evitare di alzarsi appena mangiato; evitare violenti colpi di tosse; evitare temperature eccessivamente calde; dormire con 1-2 cuscini. Per quanto riguarda invece la terapia farmacologica per ipotensione ortostatica sono stati considerati i seguenti trattamenti: Midodrina, Fludrocortisone e Droxidopa

In merito alle norme comportamentali per il trattamento dell'ipertensione notturna questa tipologia di pazienti dovrebbe evitare di mantenere la posizione supina. Ad esempio, durante il riposo notturno è indicato mantenere la testata del letto reclinata di circa 30-45°. Si può inoltre ricorrere all'assunzione di un drink alcolico o ad un pasto ricco di carboidrati prima di coricarsi, in modo tale da favorire l'abbassamento pressorio secondariamente alla vasodilatazione splancnica.

Per quanto concerne la terapia farmacologica per il trattamento dell'ipertensione notturna, tra i farmaci utilizzati si possono considerare antipertensivi a breve durata d'azione, quali Captopril 25 mg, Losartan 50 mg, Nifedipina gocce (short-acting) o Nitroglicerina transdermica al dosaggio di 0.1 mg/h, somministrati poco prima del riposo notturno.

Nell'ambito degli esami di routine sono stati prescritti e valutati i seguenti parametri:

- Funzionalità renale : creatinemia [mg/dl] con la stima della velocità della filtrazione renale (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) [ml/min/1.73m<sup>2</sup>] attraverso la formula CDK-EPI;

- Profilo metabolico: colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL (calcolato attraverso la formula di Friedwald) trigliceridi [mg/L], glicemia [mg/dl];

La presenza di danno d'organo è stata valutata attraverso due metodiche: la rigidità arteriosa mediante lo strumento SphygmoCor®XCEL, volta a determinare la PWV (Pulse Wave Velocity), e la placca dei TSA con ecocolordoppler dei vasi del collo. L'analisi della PWV (Pulse Wave Velocity) è stata effettuata in clinostatismo. Al paziente è stato posizionato un bracciale a livello della coscia e, successivamente, attraverso l'utilizzo di un metro, sono state calcolate alcune distanze, tutte espresse in millimetri, fondamentali per permettere la corretta esecuzione dell'esame, quali: la distanza tra il polso carotideo ed il giugulo, la distanza tra il giugulo e il polso femorale ed infine la distanza tra il polso femorale ed il bracciale a livello della coscia. Il tonometro è stato posizionato alla stessa altezza del polso carotideo per permettere una corretta analisi della velocità di pulsazione. Tramite la latenza della trasmissione fra l'onda pressoria carotidea e la cuffia in sede femorale, si è riusciti così a ricavare la PWV, espressa in m/s, grazie al software presente nello SphygmoCor®XCEL.

Per poter valutare i vasi del collo si è reso necessario l'uso della sonda ecografica che, una volta posizionata a livello carotideo mantenendosi per convenzione a 1 cm dal bulbo a livello della carotide comune, ha permesso di rilevare la presenza di placca aterosclerotica o ricavare il valore dell'IMT, espresso in millimetri. Le misurazioni sono state ripetute per ogni lato, 3 volte (Stein et al., 2009).

### **3. Analisi Statistica**

I dati sono stati raccolti in un foglio di calcolo con supporto di Microsoft Excel. Le variabili continue sono state espresse come media e SD e il confronto tra variabili quantitative per campioni indipendenti è stato eseguito con il T test per dati appaiati. Le variabili categoriche sono state espresse in numero assoluto e in percentuale, per confrontarle si è utilizzato il test del Chi Quadrato.

Nell'analisi degli outcome l'evento è stato definito come la presenza di morte, evento CV o ospedalizzazione per ipotensione ortostatica.

L'analisi del rischio cumulativo di evento correlato ad ogni fattore è stata eseguita utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e il log-rank test, considerando la statistica significativa per  $<0.05$ . Tali variabili sono state espresse in modo categorico: età  $\geq 75$  anni, sesso, anamnesi di evento CV o di patologia neurologica, eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, presenza di placca dei TSA, utilizzo di terapia antiipertensiva, terapia per ipertensione notturna o per ipotensione ortostatica.

È stato poi utilizzato il modello di regressione di Cox per stimare l'Hazard Ratio (HR) di eventi ai predittori maggiormente rilevanti dal punto di vista clinico, sia in analisi univariata che multivariata. In questa analisi, l'età, la pressione notturna rilevata all'ABPM e il filtrato glomerulare sono state calcolate come variabili continue. Anche in questo caso l'analisi è stata valutata statisticamente significativa quando  $p < 0.05$ .

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software JAMOVI versione 2.2 per il confronto tra variabili e SPSS 18 per la regressione di COX e le curve Kaplan-Meier.

## RISULTATI

### 1. Caratteristiche della popolazione con Ipotensione Ortostatica al baseline

In questo studio sono stati valutati 95 pazienti affetti da ipotensione ortostatica. Di questi, 37 (39.9%) sono di sesso femminile e con una media d'età di  $74 \pm 8.8$  anni. Nella **Tabella VI** sono riassunti i dati antropometrici e alcune caratteristiche generali dei pazienti. Il BMI medio è di  $26.2 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup> e l'abitudine al fumo di sigaretta attiva è presente nel 4.8% dei pazienti reclutati, il 31%, invece, è ex fumatore. I pazienti affetti da una forma di ipotensione ortostatica primitiva sono stati il 60%, dato in linea con il rilievo del 64.2% di comorbidità neurologiche in cui le più rappresentate sono il Morbo di Parkinson/Parkinsonismo (41.1%), il decadimento cognitivo (16.8%) e la sindrome ipocinetica (13.7%).

Le comorbidità cardiovascolari sono altrettanto rilevanti nella nostra popolazione (86.3%). In particolare l'ipertensione arteriosa è presente nel 84.2% dei pazienti, il diabete mellito di tipo 2 nel 28.4% e la dislipidemia nel 52.6%.

In merito agli eventi cardiovascolari il 22.1% dei pazienti ha un dato anamnestico di ictus ischemico/TIA, il 64.2% di cardiopatia ischemica e il 29.5% di fibrillazione atriale. Infine, si segnala che il 39.8% dei pazienti era stato ricoverato nei 6 mesi precedenti la valutazione ambulatoriale.

**Tabella VI.** Caratteristiche generali della popolazione al baseline (n=95).

Variabili	Valori
Età, media [anni] (SD)	74.43 (8.8)
Genere femminile [n] (%)	37 (38.9)
BMI, media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	26.22 (5.3)
Ipotensione ortostatica primitiva [n] (%)	57 (60.0)
Tabagismo [n] (%)	
No	54 (64.3)
Si	4 (4.8)
Ex	26 (31.0)
Comorbidità Cardiovascolari [n] (%)	82 (86.3)
Diabete mellito di tipo 2 [n] (%)	27 (28.4)
Ipertensione arteriosa [n] (%)	80 (84.2)
Dislipidemia [n] (%)	50 (52.6)

Ictus/TIA pregressi [n] (%)	21 (22.1)
Cardiopatía ischemico-ipertensiva [n] (%)	61 (64.2)
Fibrillazione atriale [n] (%)	28 (29.5)
Comorbidità Neurologiche [n] (%)	61 (64.2)
Morbo di Parkinson o Parkinsonismo [n] (%)	39 (41.1)
Atrofia multisistemica [n] (%)	6 (6.3)
Pure autonomic failure [n] (%)	2 (2.1)
Decadimento cognitivo [n] (%)	16 (16.8)
Sdr. Ipocinetica [n] (%)	13 (13.7)
Ricoveri nei 6 mesi precedenti [n] (%)	35 (39.8)

La **Tabella VII** riassume la terapia farmacologica assunta dai pazienti al momento della prima valutazione Ambulatoriale. Il 14.7% dei pazienti giunti in visita assumevano già un trattamento per ipotensione ortostatica, in particolare 12 erano in terapia con Midodrina (12.6%), 4 pazienti (4.2%) con Fludrocortisone e 2 pazienti assumevano terapia con entrambi i farmaci. In merito all'ipertensione notturna il 14.7% dei pazienti erano già in trattamento. Nello specifico 4 pazienti assumevano Captopril (4.2%), 4 Nifedipina short-acting (4.2%), 7 pazienti (7.4%) Nitrati transdermici notturni e un paziente assumeva terapia combinata con Captopril e Nitrati transdermici.

Dal punto di vista della terapia per il trattamento dei fattori di rischio e delle patologie cardiovascolari, nonostante la presenza di ipotensione ortostatica, il 73.7% dei pazienti dello studio era in trattamento antiipertensivo, in particolare con ACE-I o Sartani (46.3%). Si segnala inoltre che il 25.3% dei pazienti presi in esame assumeva alfa-litici.

In merito alla terapia ad azione sul SNC il 65.2% dei pazienti presi in esame era in terapia attiva in particolare con farmaci Dopaminergici (42.1%) e il 26.3% con SSRI-SNRI, noti farmaci ad azione ipotensiva.

**Tabella VII.** Terapia al baseline (n=95).

Variabili	Valori
Terapia per ipotensione ortostatica [n] (%)	14 (14.7)
Midodrina [n] (%)	12 (12.6)
Fludrocortisone [n] (%)	4 (4.2)
Terapia per ipertensione notturna o supina [n] (%)	14 (14.7)
Captopril [n] (%)	4 (4.2)
Nifedipina short-acting [n] (%)	4 (4.2)

Nitrati transdermici [n] (%)	7 (7.4)
Terapia antiipertensiva [n] (%)	70 (73.7)
ACE-I/sartani [n] (%)	44 (46.3)
Ca-antagonisti [n] (%)	23 (24.2)
Diuretici tiazidici [n] (%)	17 (17.9)
Diuretici dell'ansa [n] (%)	11 (11.6)
Beta bloccanti [n] (%)	33 (34.7)
Alfa litici [n] (%)	24 (25.3)
Terapia ad azione sul SNC [n] (%)	62 (65.2)
iMAO [n] (%)	15 (15.8)
Dopaminergici [n] (%)	40 (42.1)
SSRI-SNRI [n] (%)	25 (26.3)
Benzodiazepine [n] (%)	26 (27.4)
Antidiabetici [n] (%)	22 (23.2)
Statine [n] (%)	41 (43.2)
Antiaggreganti [n] (%)	26 (27.4)
Anticoagulanti [n] (%)	23 (24.2)

La **Tabella VIII** riassume i sintomi principali segnalati dai pazienti durante la prima valutazione clinica. Il 92.6% dei pazienti ha riferito una sintomatologia ascrivibile all'ipotensione ortostatica, con un timing di esordio medio maggiore di un anno ( $18.4 \pm 29.4$  mesi), a sottolineare come spesso la diagnosi di ipotensione ortostatica venga fatta tardivamente. La sintomatologia più frequente è la presincope/lipotimia, lamentata dal 83% dei pazienti dello studio. Si segnala che il 57.4% dei pazienti ha avuto storia clinica di sincope e quasi il 50% episodi di caduta a terra, problematiche ad alto rischio di ospedalizzazione.

**Tabella VIII.** Sintomi e storia clinica riferiti al baseline (n=95).

Variabili	Valori
Ipotensione sintomatica [n] (%)	8 (92.6)
Timing di esordio della sintomatologia [mesi] (SD)	18.4 (29.4)
Astenia [n] (%)	33 (37.9)
Presincope/lipotimia [n] (%)	78 (83.0)
Sincope [n] (%)	54 (57.4)
Cadute [n] (%)	43 (49.4)

La **Tabella IX** mostra i valori pressori in clinostatismo ed ortostatismo a 1 e 3 minuti della nostra popolazione. Come atteso, i valori medi in clinostatismo sono risultati essere più elevati rispetto a quelli in ortostatismo a 1 minuto. La differenza di PAS

media tra le due rilevazioni è stata di  $26.4 \pm 1.9$  mmHg e di PAD media  $7.8 \pm 0.7$  mmHg. Tale discrepanza pressoria viene confermata anche con il confronto della PA in ortostatismo a 3' con quella in clinostatismo, dove quest'ultima risulta maggiore.

Inoltre, sono stati rilevati i valori tramite ABPM delle 24h di 83 pazienti. Si è evidenziato che i valori pressori sisto-diastolici medi notturni sono nettamente al di sopra del range di normalità (PA media notturna  $141.0/79.9 \pm 23.4/12.9$  mmHg), mentre il profilo sisto-diastolico medio delle 24 ore e diurno è ai limiti superiori di norma. I rilievi dell'ABPM hanno, oltretutto, consentito di stratificare la popolazione in base alla presenza di ipertensione notturna presente in 61 pazienti pari al 64.2% ed al profilo reverse dipper, presente in 55 pazienti e corrispondente a 57,9%.

**Tabella IX.** Valori pressori al baseline (n=95) e ABPM al baseline (n=83).

Variabili	Valori
PA in clinostatismo	
Pressione sistolica [mmHg] (SD)	142.0 (25.3)
Pressione diastolica [mmHg] (SD)	77.3 (11.8)
Frequenza cardiaca [bpm] (SD)	70.1 (11.5)
PA in ortostatismo dopo 1 minuto	
Pressione sistolica [mmHg] (SD)	115.6 (23.4)
Pressione diastolica [mmHg] (SD)	69.5 (12.5)
Frequenza cardiaca [bpm] (SD)	74.9 (14.2)
PA in ortostatismo dopo 3 minuti	
Pressione sistolica [mmHg] (SD)	122.7 (22.5)
Pressione diastolica [mmHg] (SD)	72.7 (12.5)
Frequenza cardiaca [bpm] (SD)	75.7 (15.0)
ABPM	
PAS media delle 24 ore [mmHg] (SD)	134.1 (16.9)
PAD media delle 24 ore [mmHg] (SD)	72.4 (9.8)
PAS diurna [mmHg] (SD)	130.9 (16.2)
PAD diurna [mmHg] (SD)	71.7 (9.5)
PAS notturna [mmHg] (SD)	141.0 (23.4)
PAD notturna [mmHg] (SD)	73.9 (12.9)
Ipertensione notturna [n] (%)	61 (64.2)
Dippers [n] (%)	4 (4.2)
Non dippers [n] (%)	8 (8.4)
Reverse dippers [n] (%)	55 (57.9)

Gli esami di inquadramento bioumorale sono riassunti nella **Tabella X**.

In merito alla funzione renale al baseline (disponibile per 86 pazienti) si evidenzia che, sebbene i valori di creatinina risultino mediamente entro il range di normalità (creatinina  $1.0 \pm 0.4$  mg/dl), è presente una lieve decurtazione della funzione renale (eGFR media  $67.6 \pm 20.0$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) e con il 35.8% dei pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

In merito al profilo lipidico, disponibile per 55 pazienti, considerata l'elevata prevalenza di problematiche cardiovascolari (86.3%) si può ritenere non perfettamente a target (Colesterolo LDL  $93.9 \pm 38.5$  mg/dl).

**Tabella X.** Esami di bioumorali al baseline (n=95).

Variabili	Valori
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	1.0 (0.4)
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	67.6 (20.0)
eGFR, $\leq 60$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (%)	34 (35.8)
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	98.4 (27.4)
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	167.6 (44.6)
Colesterolo HDL, media [mg/dl] (SD)	51.7 (16.0)
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	98.7 (44.5)
Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	93.9 (38.5)

La **Tabella XI** riporta i dati delle misurazioni della rigidità arteriosa effettuate con lo strumento SfygmoCor®, a cui sono stati sottoposti 45 pazienti dello studio e i rilievi ecocolordoppler dei TSA di 54 pazienti. L'analisi all'ecocolordoppler ha rilevato che nel 75.9% dei pazienti era presente la placca aterosclerotica, ma tutti con stenosi non critica. L'analisi di rigidità arteriosa valutata mediante Pulse Wave Velocity (PWV) mostra una velocità media di  $8.2 \pm 2.2$  m/s.

**Tabella XI.** Parametri di rimodellamento vascolare con ecocolordoppler dei TSA (n=54) e PWV SfygmoCor (n=45)

Variabili	Valori
Placca carotidea [n] (%)	41 (75.9%)
PWV, media [m/s] (SD)	8.2 (2.2)

## 2. Trattamento per ipotensione ortostatica: valutazione del profilo pressorio al follow-up

E' stato valutato il profilo pressorio in clinostatismo e in ortostatismo dopo 1 minuto di 61 pazienti che avevano un dato disponibile sia la baseline che alla visita di controllo. Il follow-up medio è stato di  $14.4 \pm 15.0$  mesi.

La **Tabella XII** mostra il confronto tra i pazienti a cui è stata posta indicazione all'ottimizzazione delle norme comportamentali con indicazioni sullo stile di vita ed eventuale rimodulazione del trattamento antiipertensivo per OH (NcOH=34) e coloro in cui si è intrapresa o ottimizzata la terapia farmacologica per OH (TpOH=27), ovvero l'avvio di Midodrina, Fludrocortisone o Droxidopa. I 14 pazienti già in trattamento con questi farmaci al baseline sono stati inseriti nel gruppo TpOH solo qualora la terapia sia stata modificata (n=5), i restanti 9 pazienti sono stati assegnati al gruppo NcOH.

I due gruppi sono risultati sovrapponibili per quanto riguarda l'età media ( $p=0.299$ ), il sesso ( $p=0.865$ ) e il BMI ( $p=0.807$ ) mentre il trattamento farmacologico (TpOH) è stato somministrato in numero significativamente maggiore ai pazienti affetti da ipotensione ortostatica primitiva ( $p=0.030$ ).

La **Tabella XII** mostra inoltre che la scelta di attuare norme comportamentali è significativamente superiore nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa ( $p=0.018$ ), cardiopatia ischemico-ipertensiva ( $p=0.037$ ) e già in trattamento antiipertensivo ( $p=0.023$ ) poiché, prima di avviare un trattamento farmacologico per OH, si è proceduto a rimodulare la terapia preesistente.

In merito alle problematiche Neurologiche anamnestiche e alla sintomatologia di esordio i due gruppi non hanno rilevato differenze statisticamente significative.

**Tabella XII.** Confronto del trattamento per ipotensione ortostatica.

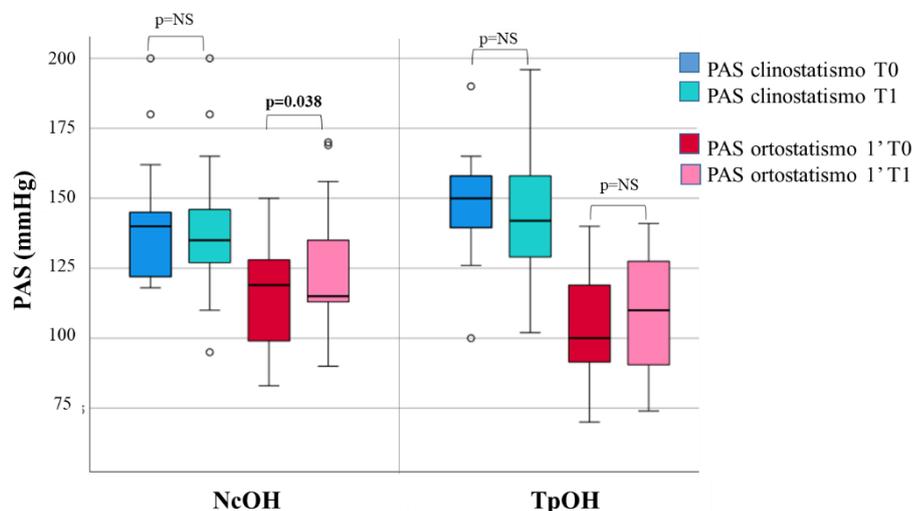
Variabili	NcOH (n=34)	Tp OH (n=27)	p
Età, media [anni] (SD)	75.8 (8.1)	73.8 (6.9)	0.299
Sesso femminile [n] (%)	12 (35.3)	11 (40.7)	0.865
BMI media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	25.9 (4.6)	25.6 (5.1)	0.807
Ipotensione ortostatica primitiva [n] (%)	19 (55.9)	23 (85.2)	<b>0.030</b>
Comorbidità cardiovascolari [n] (%)	34 (100.0)	25 (92.6)	0.374
Diabete mellito di tipo 2 [n] (%)	7 (20.6)	7 (25.9)	0.853
Ipertensione arteriosa [n] (%)	31 (91.2)	17 (63.0)	<b>0.018</b>
Dislipidemia [n] (%)	20 (58.8)	9 (33.3)	0.085

Ictus/TIA [n] (%)	14 (41.2)	5 (18.5)	0.105
Cardiopatía ischemico-ipertensiva [n] (%)	24 (70.6)	11 (40.7)	<b>0.037</b>
Comorbidità neurologiche [n] (%)	21 (61.8)	22 (81.5)	0.163
Morbo di Parkinson/Parkinsonismo [n] (%)	14 (41.2)	14 (51.9)	0.567
Terapia antiipertensiva [n] (%)	28 (82.4)	14 (51.9)	<b>0.023</b>
Ricoveri ultimi 6 mesi [n] (%)	17 (50.0)	7 (25.9)	0.099
Presincope/Lipotimia [n] (%)	27 (79.4)	23 (88.5)	0.560
Sincope [n] (%)	20 (58.8)	19 (73.1)	0.382

La **Figura 11** mostra il confronto dei valori pressori sistolici medi in clino e ortostatismo 1 minuto, al baseline ( $T_0$ ) e al follow-up ( $T_1$ ), suddivisi tra NcOH e TpOH.

Confrontando lo stesso paziente al  $T_0$  e  $T_1$  si rileva che le norme comportamentali in ortostatismo 1' sono risultate statisticamente significative nell'incrementare i valori di PAS (PAS ortostatismo NcOH  $T_0$   $114.8 \pm 19.2$  mmHg; PAS ortostatismo NcOH  $T_1$   $123.1 \pm 22.1$  mmHg;  $p=0.038$ ). Al contrario le norme comportamentali in clinostatismo non hanno fatto rilevare una differenza di rilievo tra la prima visita e il controllo ( $p=0.192$ ).

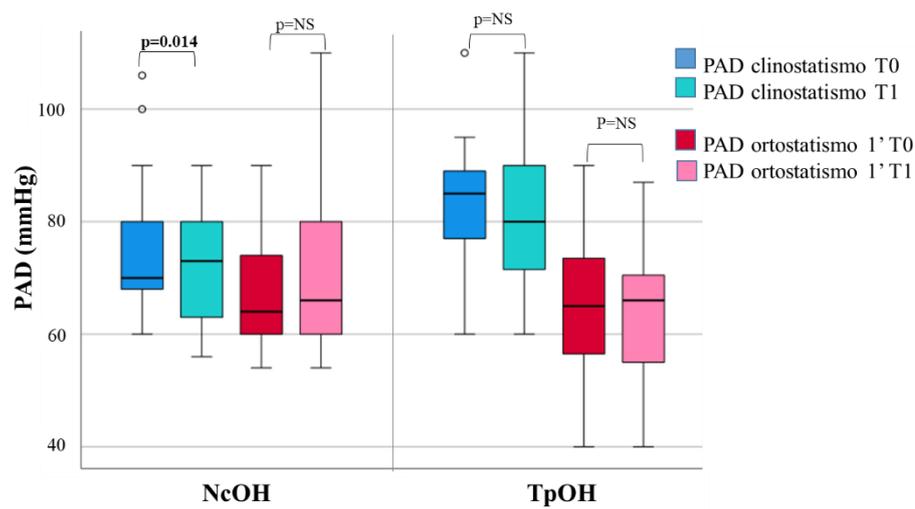
Per quanto concerne invece il confronto del gruppo TpOH a  $T_0$  e  $T_1$  si rileva un incremento di 6 mmHg della PAS ortostatismo  $T_1$ , che tuttavia non è statisticamente significativo (PAS ortostatismo TpOH  $T_0$   $103.4 \pm 21.9$ ; PAS ortostatismo TpOH  $T_1$   $109.4 \pm 22.4$  mmHg;  $p=0.200$ ). Anche i valori in clinostatismo dei pazienti del gruppo TpOH a  $T_0$  e  $T_1$  non sono risultati significativamente differenti ( $p=0.488$ ).



**Figura 11.** Confronto tra NcOH e TpOH per ipotensione ortostatica sui valori pressori sistolici medi in clino e ortostatismo 1 minuto al baseline e al follow-up

La **Figura 12** mostra i dati relativi ai rilievi di pressione arteriosa diastolica dei pazienti in follow-up del gruppo delle norme comportamentali OH oppure della terapia farmacologica OH.

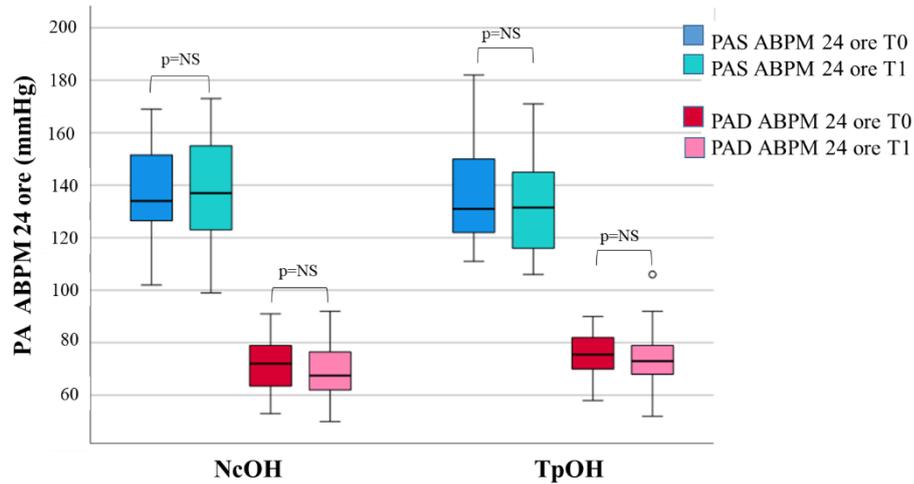
L'analisi per dati appaiati evidenzia che vi è una differenza significativa nei valori pressori medi in clinostatismo nei pazienti gestiti con NcOH (PAD clino T<sub>0</sub> 76.7±11.4 mmHg; PAD clino T<sub>1</sub> 72.1±10.2 mmHg; p=0.014). I restanti confronti di PAD non risultano statisticamente significativi e nemmeno clinicamente rilevanti.



**Figura 12.** Confronto tra NcOH e TpOH sui valori pressori medi diastolici in clino e in ortostatismo 1 minuto al baseline e al follow-up

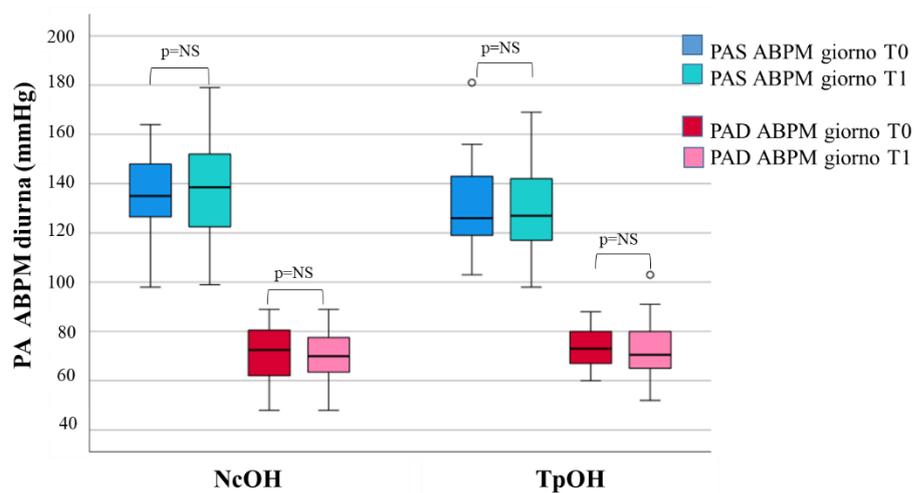
La **Figura 13** mostra i risultati dei valori pressori medi sisto-diastolici rilevati all'ABPM 24 ore al baseline e al controllo di 49 pazienti suddivisi tra NcOH e TpOH.

Tra i gruppi considerati non emergono differenze statisticamente significative al baseline e follow-up.



**Figura 13.** Confronto tra NcOH e TpOH per ipotensione ortostatica sui valori pressori medi sisto-diastolici rilevati all'ABPM delle 24 ore al baseline e al follow-up

I dati relativi ai valori ABPM di pressione media sisto-diastolica diurna sono mostrati nella **Figura 14**. Anche in questo caso non si rilevano differenze significative tra valori al baseline e al follow-up sia di pazienti del gruppo NcOH che TpOH.



**Figura 14.** Confronto tra norme comportamentali e terapia farmacologica per ipotensione ortostatica sui valori pressori medi sisto-diastolici diurni rilevati all'ABPM al baseline e al follow-up

### 3. Trattamento per ipertensione notturna: valutazione del profilo pressorio al follow-up

La *Tabella XIII* mostra i dati dei 49 pazienti sottoposti follow-up con ABPM confrontando le sole norme comportamentali per ipertensione notturna, intese come indicazioni per evitare eventi ipertensivi (NcHN=37) con il trattamento farmacologico (TpHN=14), ovvero Captopril, Ca-antagonisti short-acting e Nitrati transdermici. Nessuno dei 9 pazienti che faceva terapia per HN al baseline ha modificato il trattamento farmacologico durante il follow-up, pertanto è stato inserito nel gruppo NcHN.

L'analisi non ha rilevato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per tutti i parametri presi in esame. In particolare i pazienti erano confrontabili per età media al reclutamento ( $p=0.221$ ), il BMI ( $p=0.458$ ) e sesso ( $p=1.000$ ). Anche la presenza di ipotensione ortostatica primitiva ( $p=0.643$ ), le comorbidity cardiovascolari ( $p=1.000$ ) e neurologiche ( $p=0.767$ ) si sono rivelate confrontabili tra i due gruppi presi in esame.

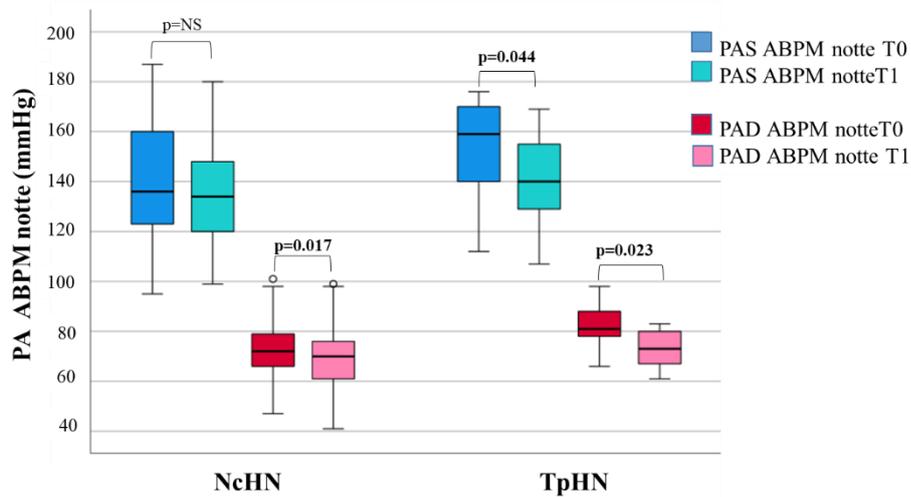
*Tabella XIII. Confronto del trattamento per ipertensione notturna.*

Variabili	NcHN (n=37)	TpHN (n=12)	p
Età, media [anni] (SD)	74.2 (6.9)	73.9 (4.2)	0.221
Sesso femminile [n] (%)	14 (37.8)	4 (33.3)	1.000
BMI media [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	26.3 (5.1)	25.1 (4.2)	0.458
Ipotensione ortostatica primitiva [n] (%)	23 (62.2)	9 (75.0)	0.643
Comorbidity cardiovascolari [n] (%)	32 (86.5)	10 (83.3)	1.000
Diabete mellito di tipo 2 [n] (%)	9 (24.3)	4 (33.3)	0.821
Ipertensione arteriosa [n] (%)	30 (81.1)	9 (75.0)	0.966
Dislipidemia [n] (%)	20 (54.1)	4 (33.3)	0.360
Ictus/TIA [n] (%)	13 (35.1)	2 (16.7)	0.398
Cardiopatía ischemico-ipertensiva [n] (%)	25 (67.6)	6 (50.0)	0.452
Comorbidity neurologiche [n] (%)	24 (64.9)	9 (75.0)	0.767
Morbo di Parkinson o Parkinsonismo [n] (%)	18 (48.6)	7 (58.3)	0.802
Ricoveri ultimi 6 mesi [n] (%)	14 (37.8)	5 (41.7)	1.000
Lipotimia [n] (%)	29 (78.4)	11 (91.7)	0.546
Sincope [n] (%)	26 (70.3)	6 (50.0)	0.351
Terapia antiipertensiva [n] (%)	27 (73.0)	6 (50.0)	0.263

La **Figura 15** mostra il confronto tra norme comportamentali e terapia farmacologica per ipertensione notturna sui valori pressori sistolici medi notturni rilevati all'ABPM al baseline (T<sub>0</sub>) e al follow-up (T<sub>1</sub>).

Nel confronto appaiato dei dati tra baseline e follow-up emerge che il trattamento farmacologico per HN abbassa sia i valori sistolici medi notturni (PAS notturna T<sub>0</sub> TpHN 154.7±18.7 mmHg; PAS notturna T<sub>1</sub> TpHN 139.2±18.5 mmHg; p=0.044) che quelli diastolici medi notturni (PAD notturna T<sub>0</sub> TpHN 81.7±9.8 mmHg; PAD notturna T<sub>1</sub> TpHN 72.7±7.6 mmHg; p=0.023).

Inoltre, anche le norme comportamentali sono efficaci nel ridurre la PAD tra baseline e follow-up ( $\Delta$ PAD T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub> 4.1 mmHg; p=0.017) mentre per la PAS notturna le NcHN non raggiungono la significatività statistica (p=0.082), sebbene si rilevi una riduzione di 5.7 mmHg.



**Figura 15.** Confronto tra NcHN e TpHN sui valori pressori medi sisto-diastolici notturni rilevati all'ABPM al baseline e al follow-up

#### 4. Analisi degli outcome clinici

Tutti i 95 pazienti del nostro studio sono stati seguiti per  $17.5 \pm 16.8$  mesi per valutare l'incidenza di eventi, intesi come valutazione composita di mortalità, nuovi eventi cardiovascolari e nuovi ricoveri per ipotensione ortostatica ( $n=20$ ).

Durante l'osservazione clinica si sono verificati 9 decessi (9.5%). Gli eventi CV sono stati 8 (8.4%), di cui 6 (6.3%) ricoveri per scompenso cardiaco e 2 per ischemia cerebrale (2.1%). Le ospedalizzazioni in seguito ad ipotensione ortostatica sono state 4 (4.2%), due delle quali con caduta a terra, traumatismo e conseguente frattura.

La *Tabella XIV* mostra il confronto tra i due gruppi presi in esame.

Emerge che le due popolazioni non presentano differenze statisticamente significative in termini di età ( $p=0.487$ ), sesso ( $p=0.377$ ) e BMI ( $p=0.272$ ). In merito alla tipologia di ipotensione ortostatica primitiva non si rileva differenza tra i due gruppi (OH primitiva eventi NO 64.0%; OH primitiva eventi SI 45.0%;  $p=0.199$ ). Dal punto di vista anamnestico non si evidenziano differenze significative sia per quanto riguarda i classici fattori di rischio cardiovascolare ( $p=0.197$ ) che per l'anamnesi neurologica ( $p=0.079$ ).

I valori pressori in clino-ortostatismo rilevati al baseline sono sovrapponibili tra i due gruppi presi in esame (PAS clinostatismo  $p=0.070$ ; PAD clinostatismo  $p=0.231$ ; PAS ortostatismo 1'  $p=0.110$ ; PAD ortostatismo 1'  $p=0.667$ ).

La tabella mostra che i rilievi ABPM di PAS media delle 24 ore sono significativamente più elevati nel gruppo con eventi (PAS media delle 24 ore Eventi NO  $132.2 \pm 16.5$  mmHg; PAS media delle 24 ore Eventi SI  $144.4 \pm 15.7$ ;  $p=0.016$ ). Consensualmente la PAS media notturna all'ABPM è 21.4 mmHg più elevata nel gruppo con eventi ( $p=0.002$ ), mentre non si rileva differenza per la PAS media diurna ( $p=0.094$ ).

Dal punto di vista bioumorale l'unico dato statisticamente differente tra i due gruppi l'eGFR che è peggiore nei pazienti con eventi (media  $59$  ml/min/ $1.73$ m<sup>2</sup>) rispetto al gruppo che non li ha avuti ( $69.6$ ml/min/ $1.73$ m<sup>2</sup>;  $p=0.048$ ). I restanti esami bioumorali al baseline non sono risultati significativamente differenti. Dal punto di vista del danno d'organo clinico e subclinico non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi (placca TSA  $p=0.339$ ; PWV  $p=0.954$ ).

**Tabella XIV** Outcome clinici al follow-up su 95 pazienti (morte, eventi cardiovascolari e/o nuovi ricoveri per ipotensione ortostatica).

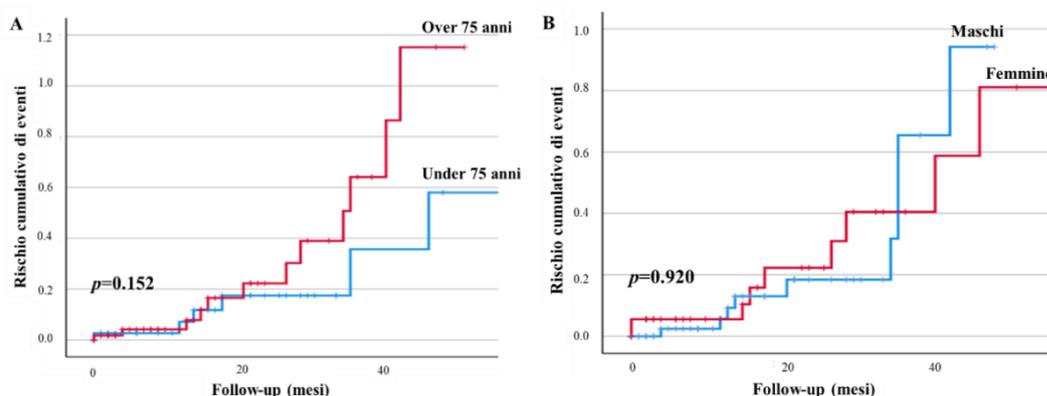
Variabili	Evento no (n=75)	Evento si (n=20)	P
Età, media [anni] (SD)	74.1 (9.0)	75.7 (8.0)	0.487
Sesso femminile [n] (%)	27 (36.0)	10 (50.0)	0.377
BMI	25.9 (5.2)	27.7 (5.6)	0.272
Ipotensione ortostatica primitiva [n] (%)	48 (64.0)	9 (45.0)	0.199
Comorbidità cardiovascolari [n] (%)	67 (89.3)	15 (75.0)	0.197
Diabete mellito di tipo 2 [n] (%)	22 (29.3)	5 (25.0)	0.918
Ipertensione arteriosa [n] (%)	64 (85.3)	16 (80.0)	0.813
Dislipidemia [n] (%)	18 (24.0)	3 (15.0)	0.989
Ictus/TIA [n] (%)	18 (24.0)	3 (15.0)	0.576
Cardiopatia ischemico-ipertensiva [n] (%)	51 (68.0)	10 (50.0)	0.219
Comorbidità neurologiche [n] (%)	52 (69.3)	9 (45.0)	0.079
Morbo di Parkinson o Parkinsonismo [n] (%)	34 (45.3)	5 (25.0)	0.166
Decadimento cognitivo [n] (%)	12 (16.0)	4 (20.0)	0.929
Sdr. ipocinetica [n] (%)	11 (14.7)	2 (10.0)	0.862
Ricoveri ultimi 6 mesi [n] (%)	29 (39.2)	6 (42.9)	1.000
Sincope [n] (%)	46 (62.2)	8 (40.0)	0.128
Trattamento farmacologico			
Terapia antiipertensiva [n] (%)	57 (76.0)	13 (65.0)	0.480
Trattamento OH [n] (%)	28 (37.3)	6 (30.0)	0.730
Trattamento ipertensione notturna [n] (%)	18 (24)	5 (25)	0.926
Valori pressori in clinostatismo			
Pressione sistolica [mmHg] (SD)	139.6 (25.1)	151.1 (24.7)	0.070
Pressione diastolica [mmHg] (SD)	76.5 (11.8)	80.1 (11.4)	0.231
Frequenza cardiaca [bpm] (SD)	69.6 (11.7)	72.2 (11.0)	0.395
Valori pressori in ortostatismo dopo 1 minuto			
Pressione sistolica [mmHg] (SD)	113.5 (21.9)	124.0 (28.1)	0.110
Pressione diastolica [mmHg] (SD)	69.2 (12.5)	70.7 (12.7)	0.667
Frequenza cardiaca [bpm] (SD)	76.4 (14.1)	69.2 (13.4)	0.092
ABPM			
PAS media delle 24 ore [mmHg] (SD)	132.2 (16.5)	144.4 (15.7)	<b>0.016</b>
PAD media delle 24 ore [mmHg] (SD)	71.8 (9.8)	75.5 (10.2)	0.214
PAS diurna [mmHg] (SD)	129.6 (16.2)	137.8 (15.4)	0.094
PAD diurna [mmHg] (SD)	71.3 (9.4)	73.8 (10.3)	0.389
PAS notturna [mmHg] (SD)	137.6 (21.8)	159.0 (24.5)	<b>0.002</b>
PAD notturna [mmHg] (SD)	72.9 (12.5)	79.3 (14.3)	0.098
Esami bioumorali			
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	1.0 (0.4)	1.1 (0.3)	0.185
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	69.6 (20.0)	59.0 (17.7)	<b>0.048</b>
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	98.0 (23.5)	100.0 (40.6)	0.824
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	167.1 (45.3)	170.9 (42.9)	0.839
Colesterolo HDL, media [mg/dl] (SD)	51.3 (15.2)	53.1 (19.2)	0.739
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	95.7 (42.2)	110.6 (53.1)	0.306

Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	96.4 (37.7)	84.8 (41.7)	0.363
Studio vascolare			
Placca TSA [n] (%)	35 (72.9)	6 (100.0)	0.339
PWV media [m/s] (SD)	8.2 (2.3)	8.3 (0.9)	0.954

E' stata effettuata una analisi mediante le curve di Kaplan Meier per indagare il legame tra il rischio di eventi stratificato per età, sesso, tipologia di ipotensione ortostatica (primitiva o secondaria), anamnesi di eventi cardiovascolari o malattie neurologiche, presenza di ipertensione notturna, profilo ABPM reverse dipper, funzione renale, presenza di placca aterosclerotica dei TSA, trattamento antiipertensivo, terapia per ipertensione supina o ipotensione ortostatica.

Per analizzare la relazione tra l'età al reclutamento ed il rischio di eventi, si è stabilito di dividere la popolazione in due gruppi sulla base del valore 75 anni. La **Figura 16 A** riporta il rischio cumulativo di eventi osservato nei due gruppi di pazienti che è risultato sovrapponibile ( $p=0.152$ ). In particolare nei pazienti over 75 anni si sono rilevati 13 eventi (22.8%) mentre nel gruppo under 75 si sono rilevati 7 eventi pari al 18.4%.

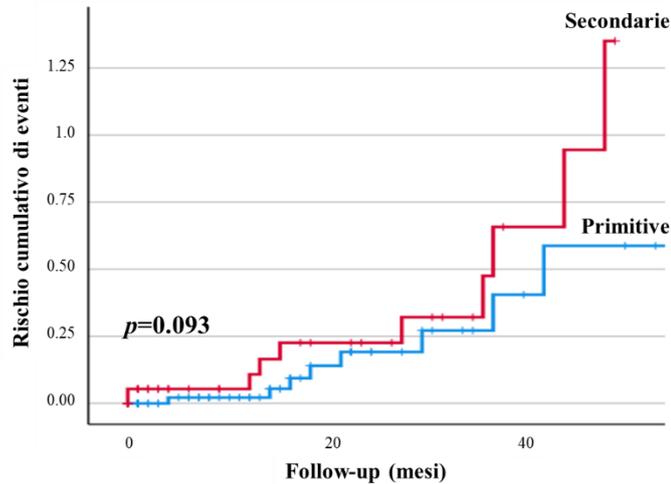
Nella **Figura 16 B** è stato analizzato il sesso per valutare l'eventuale rapporto tra questa variabile e il rischio di eventi. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi, infatti sia nel sesso maschile che in quello femminile si sono rilevati 10 eventi (M=17.2%; F=27%;  $p=0.920$ ).



**Figura 16.** Rischio cumulativo di eventi durante il follow-up secondo l'età (A) e il sesso (B)

La **Figura 17** mostra la curva di Kaplan Meier suddividendo i pazienti affetti da ipotensione ortostatica primitiva e secondaria. Nel gruppo con tipologia primitiva

gli eventi sono stati 9 (15.8%) mentre nel gruppo delle secondarie sono stati 11 (28.9%) senza rilievi statisticamente significativi ( $p=0.093$ ).

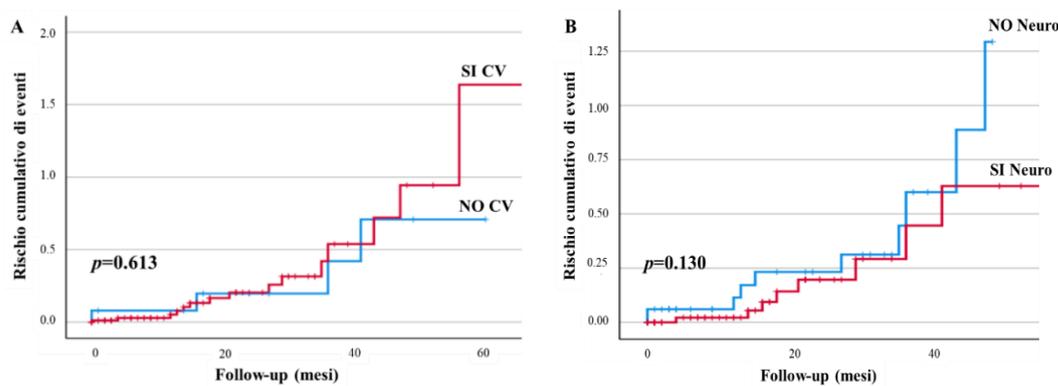


**Figura 17.** Rischio cumulativo di eventi durante il follow-up secondo l'eziologia dell'ipotensione ortostatica

La popolazione oggetto di studio è stata inoltre suddivisa in base alle comorbidità anamnestiche cardiovascolari o neurologiche per valutare se tali condizioni possono aumentare il rischio di eventi nel il follow-up. In entrambi i casi non è stata raggiunta la significatività statistica, tuttavia si rileva una tendenza ad un maggior numero di eventi nei pazienti con comorbidità cardiovascolari e senza problematiche neurologiche.

In particolare la **figura 18 A** mostra la curva relativa alle comorbidità CV in cui si sono riscontrati 15 nuovi eventi su 82 pazienti, pari al 18,3%; invece, il gruppo senza comorbidità CV ha riportato 5 nuovi eventi, pari al 38,5%. ( $p=0.613$ ).

La **figura 18 B** si riferisce invece alle comorbidità neurologiche. Si sono verificati 11 nuovi eventi nel gruppo di chi non era affetto da problematiche neurologiche, (32.4%) mentre nel gruppo formato da pazienti con comorbidità neurologiche ci sono stati 9 nuovi corrispondenti al 14.8% ( $p=0.130$ ).



**Figura 18.** Rischio cumulativo di eventi durante il follow-up secondo l'anamnesi di comorbidità CV (A) o di comorbidità neurologiche (B)

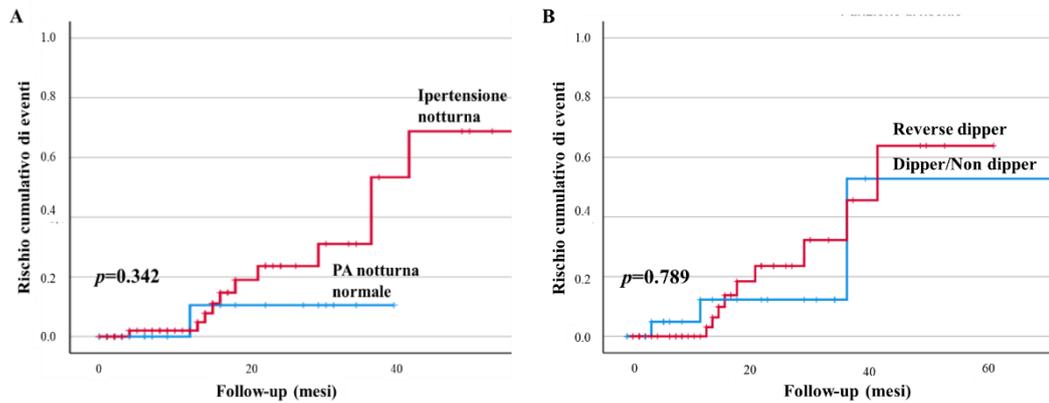
Il rialzo pressorio notturno rilevato all'ABPM è un noto fattore di rischio per eventi, sia in presenza di valori superiori ai limiti di norma (ABPM PA notturna >120/70 mmHg) che qualora vi sia un profilo non dipper o reverse dipper.

La relazione tra profilo pressorio notturno ed eventi è stata studiata dividendo la popolazione in differenti gruppi in base agli esiti dell'ABPM eseguito al baseline da 83 pazienti.

Nel primo gruppo (**Figura 19 A**) sono stati inseriti i pazienti che hanno valori pressori notturni all'ABPM normali o patologici (PA media notturna >120/70 mmHg) mentre nel secondo sottogruppo (**Figura 19 B**) sono stati suddivisi in pazienti in base all'essere dipper/non dipper oppure reverse dipper.

In nessuno dei due confronti considerati è stata raggiunta la significatività statistica, si segnala tuttavia che nel primo confronto tra i pazienti con PA notturna normale vi sono stati il 4.5% di eventi, mentre nel gruppo con HT notturna ce ne sono stati il 19.7% ( $p=0.342$ ).

Al contrario gli eventi tra i pazienti reverse dipper sono stati 10 (18.2%) mentre quelli dell'altro gruppo sono stati 3 (10.7%;  $p=0.789$ )



**Figura 19.** Rischio cumulativo di eventi nei pazienti in base ai valori pressori notturni dell'ABPM (A) e al dipping notturno (B)

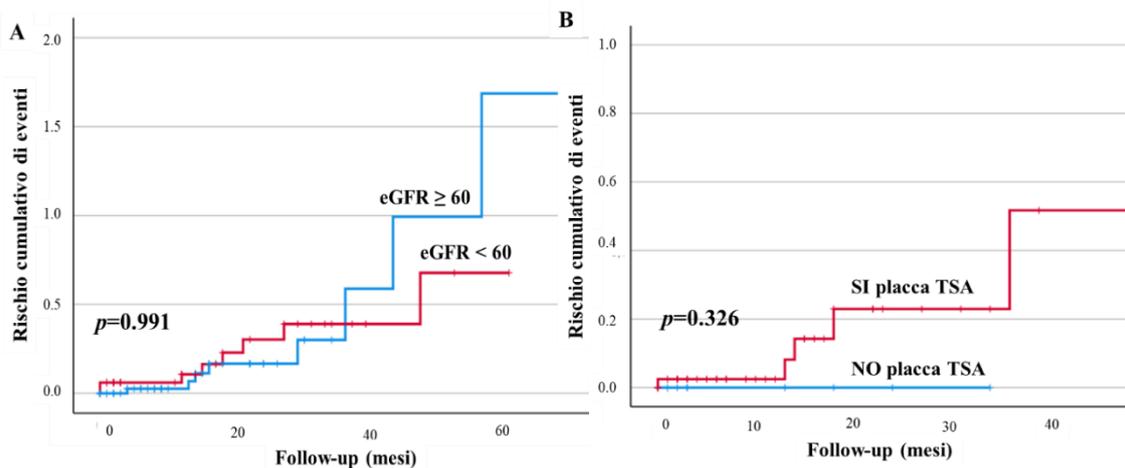
La **Figura 20** mostra il rischio cumulativo di eventi in pazienti stratificati in base alla funzione renale e al danno d'organo aterosclerotico, noti fattori di rischio cardiovascolari.

Nella **Figura 20 A** sono stati divisi i pazienti (n=86) sulla base dell'eGFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o inferiore mentre nella **Figura 20 B** in base alla presenza o assenza di placca aterosclerotica, valutata mediante ecocolordoppler dei TSA (n=54).

Anche in questo caso non è stato raggiunto il livello di significatività statistica in entrambi i confronti (eGFR p=0.991; placca TSA p=0.326).

Nonostante ciò, vanno comunque segnalati alcuni dati: gli eventi riscontrati nel confronto tra differenti valori di eGFR sono stati rispettivamente di 8 su 52 pazienti (15.4%) nel gruppo a funzione renale normale e di 9 su 34 pazienti (26.5%) in quello con eGFR ≤ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

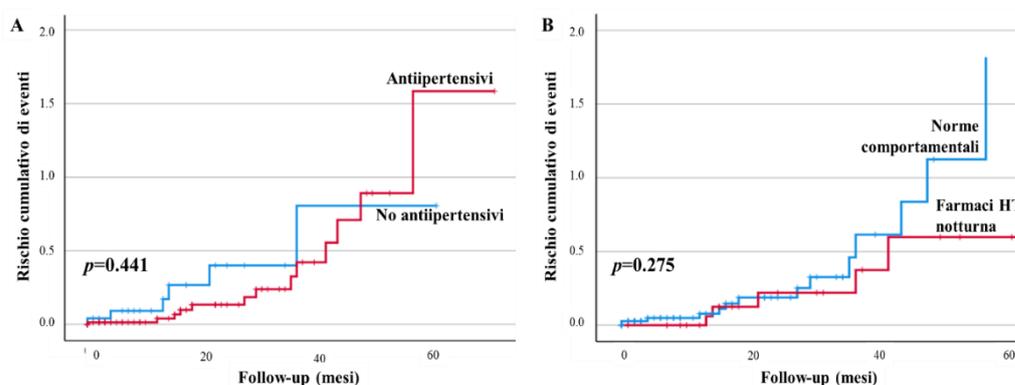
Invece, nel gruppo stratificato in base al fatto di avere o meno la placca aterosclerotica carotidea, non si ha avuto alcun evento su 13 pazienti in chi non era affetto, al contrario nel gruppo dei pazienti ai quali è stata riscontrata la placca carotidea ci sono stati 6 eventi su 41, corrispondenti al 14.6%.



**Figura 20.** Rischio cumulativo di eventi nei pazienti in base ai valori di  $eGFR$  (A) e alla presenza o meno di placca a livello dei TSA (B)

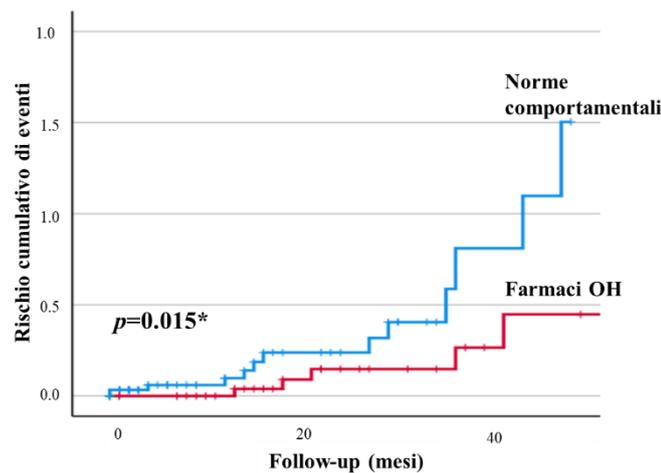
La **Figura 21** mostra i dati relativi al trattamento farmacologico dei pazienti. Nella **Figura 21 A** le curve rappresentano il rischio cumulativo di eventi nei pazienti in base al trattamento antiipertensivo al baseline, senza evidenziare differenze significative tra i due gruppi ( $p=0.441$ ).

La **Figura 21 B** descrive l'andamento dei pazienti in base all'assunzione di farmaci per ipertensione notturna al baseline (Captopril, Nitrati transdermici e/o Ca-antagonisti short-acting) rispetto alle norme comportamentali. Nel gruppo con implementazione delle norme comportamentali si sono verificati il 20.8% di eventi mentre nel gruppo con terapia farmacologica il 21.7% ( $p=0.275$ ).



**Figura 21.** Rischio cumulativo di eventi nei pazienti in base al trattamento antiipertensivo (A) e per l'ipertensione supina (B)

La **figura 22** rappresenta le curve di Kaplan Maier dei pazienti suddivisi tra coloro a cui è stata data indicazione ad attuare le norme comportamentali rispetto alla terapia farmacologia per ipotensione ortostatica al baseline (Midodrina, Fludrocortisone e/o Droxidopa). Si rileva che il rischio di incorrere in nuovi eventi è statisticamente differente tra le due popolazioni prese in esame ( $p=0.015$ ). Infatti, nel gruppo di pazienti affetti da ipotensione ortostatica e trattati con la sola terapia comportamentale, il rischio cumulativo di nuovi eventi è maggiore (23%) rispetto invece alla popolazione che utilizza la terapia farmacologica per trattare la patologia ipotensiva (17,6%).



**Figura 22.** Rischio cumulativo di eventi nei pazienti in base al trattamento per ipotensione ortostatica o alle norme comportamentali

La **Tabella XV** riporta la stima dell'Hazard Ratio (HR) di eventi sulla base di alcuni dei fattori di rischio precedentemente analizzati: età, sesso maschile, tipologia primitiva di OH, PAS notturna rilevata all'ABPM, eGFR, terapia farmacologica per OH al baseline.

All'analisi univariata solamente l'utilizzo di farmaci per OH è associato ad una riduzione del rischio degli eventi ( $p=0.022$ ).

All'analisi multivariata non si conferma il dato sulla terapia farmacologica per OH ( $p=0.358$ ) né gli altri parametri considerati.

*Tabella XV. Hazard Ratio per eventi secondo fattori di rischio.*

Fattori di rischio	Univariata				Multivariata			
	HR	Intervallo di confidenza 95%		p	HR	Intervallo di confidenza 95%		P
		Inferiore	Superiore			Inferiore	Superiore	
Età (anni)	1.037	0.976	1.102	0.244	1.045	0.952	1.147	0.358
Sesso Maschile	0.954	0.382	0.384	0.921	0.607	0.129	2.851	0.527
OH primitiva	2.144	0.858	5.356	0.103	1.603	0.400	6.431	0.506
ABPM PAS notturna (mmHg)	1.013	0.990	1.036	0.275	1.022	0.989	1.056	0.189
eGFR	1.014	0.985	1.043	0.341	1.018	0.980	1.058	0.359
Farmaci OH	0.298	0.106	0.841	<b>0.022</b>	0.493	0.109	2.228	0.358

## DISCUSSIONE

Con il presente studio ci siamo proposti di caratterizzare dal punto di vista antropometrico, anamnestico, farmacologico, bioumorale e del danno d'organo i pazienti affetti da ipotensione ortostatica.

È stato inoltre analizzato l'effetto delle norme comportamentali e del trattamento farmacologico, sia per ipotensione ortostatica che ipertensione notturna, sul profilo pressorio ambulatoriale e sui dati ABPM al baseline e a distanza.

Infine, si è valutato l'impatto delle caratteristiche al baseline su mortalità, eventi cardiovascolari e ospedalizzazioni per ipotensione ortostatica al fine di ricercare dei fattori predittivi.

In merito ai dati anamnestici, nella popolazione in esame l'età media è risultata pari a  $74 \pm 8.8$  anni, dato che conferma come l'ipotensione ortostatica sia una patologia la cui prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età (C. A. Shibao & Biaggioni, 2020). L'84.2% dei pazienti del nostro studio sono affetti da ipertensione arteriosa rilevando, come è possibile osservare nella **Tabella IX**, un aumento pressorio durante le rilevazioni eseguite in clinostatismo (PAS clinostatismo  $142 \pm 25.3$  mmHg) e durante le ore notturne tramite ABPM delle 24h (PAS notturna  $141 \pm 23.4$  mmHg). Un'elevata percentuale di pazienti ipertesi assume un trattamento antipertensivo (73.7%), in particolar modo con Ace-inibitori e Sartani nel 46.3% dei casi, mentre un 25% usava Alfa-litici.

Un'altra cospicua percentuale di pazienti, inoltre, presentava comorbidità neurologiche (64,2%), soprattutto in termini di Morbo di Parkinson (41%), mentre il decadimento cognitivo è risultato esser presente nel 16.8% dei pazienti e la sindrome ipocinetica nel 13.7%. In merito alla terapia ad azione sul SNC, il 42% dei pazienti era in terapia con farmaci dopaminergici, mentre il 26,3% assumeva SSRI-SNRI, noti farmaci ad azione ipotensiva.

Un'ulteriore considerazione, osservabile nella **Tabella VI**, è che il 39.8% dei pazienti è stato ricoverato nei 6 mesi precedenti, dato compatibile con la nota fragilità di questi pazienti e della loro aumentata suscettibilità ad eventi cardiovascolari, sincopi o cadute.

Nella **Tabella VII** si è analizzata la situazione terapeutica al momento della prima visita; è emerso che solo il 14.7% dei pazienti assumevano già un trattamento per l'ipotensione ortostatica con 12 pazienti (12.6%) in terapia con Midodrina e 4

pazienti (4.2%) con Fludrocortisone, mentre soltanto 2 pazienti assumevano entrambi i farmaci. Per ciò che concerne invece l'ipertensione notturna, anche in questo caso la percentuale di pazienti già in trattamento per questa situazione è la medesima (14.7%), di cui 4 pazienti assumevano Captopril (4.2%), 4 Nifedipina short-acting (4.2%) e 7 pazienti (7.4%) Nitrati transdermici notturni, con un solo paziente che assumeva la terapia combinata con Captopril e Nitrati transdermici.

Nella **Tabella VIII**, è stata analizzata la situazione inerente ai sintomi principali segnalati dai pazienti, dove è emerso che il 92,6% avesse sintomi associabili all'ipotensione ortostatica, in particolare la lipotimia (83%), la sincope (57.4%) e cadute a terra nel 49.4% dei casi, con un timing di esordio medio maggiore di un anno ( $18.4 \pm 29.4$  mesi), a sottolineare come spesso la diagnosi di OH venga fatta tardivamente nonostante siano già presenti svariate manifestazioni sintomatologiche.

In merito agli esami di inquadramento bioumorali, è stata evidenziata (**Tabella X**) in particolar modo una decurtazione della funzione renale con eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> nel 35.8% dei pazienti e un controllo lipidico non a target nonostante l'alta presenza di comorbidità cardiovascolari (colesterolo LDL  $93.9 \pm 38.5$  mg/dl). Infine, negli esami di approfondimento cardiovascolare si è evidenziata un'alta percentuale di pazienti con placca aterosclerotica a livello dei TSA (75.9%) anche se in nessun caso è risultata dare una stenosi critica; mentre la PWV si è attestata attorno un valore medio di  $8.2 \pm 2.2$  m/s.

Per poter analizzare in modo più dettagliato la terapia nei pazienti affetti da OH del nostro studio ed i relativi outcome, si è quindi proceduto con un confronto tra norme comportamentali e trattamento farmacologico; è stato quindi valutato il profilo pressorio in clinostatismo ed in ortostatismo dopo 1 minuto di 61 pazienti che presentavano un dato disponibile sia al baseline che alla visita di controllo. Sono stati perciò suddivisi in due gruppi definiti come NcOH (n=34), coloro che hanno avuto indicazione all'ottimizzazione delle norme comportamentali ed eventuale rimodulazione del trattamento antipertensivo e TpOH (n=27) chi invece ha iniziato la terapia farmacologica con Midodrina, Fludrocortisone o Droxidopa; i pazienti già in terapia con questi farmaci (n=14) sono stati inseriti nel gruppo TpOH solo nel caso la terapia abbia subito modifiche (n=5) mentre i restanti sono stati accorpati al gruppo dei NcOH.

Nel confronto tra i due gruppi si è ottenuta la sovrapposibilità per quanto riguarda età media ( $p=0.299$ ), sesso ( $p=0.865$ ) e BMI ( $p=0.807$ ), mentre come è evidenziabile nella **Tabella XII**, nei pazienti affetti da OH primitiva il trattamento farmacologico è stato somministrato in misura significativamente maggiore ( $p=0.030$ ). Sempre per quanto concerne il confronto tra i due gruppi, altri dati ottenuti statisticamente rilevanti sono stati quelli inerenti l'ipertensione arteriosa, ( $p=0.018$ ), la cardiopatia ischemico-ipertensiva ( $p=0.037$ ) e i pazienti già in trattamento ipertensivo ( $p=0.023$ ), dove in tali situazioni si è prima deciso di attuare le norme comportamentali prima di avviare un trattamento farmacologico per la gestione dell'OH.

Sono stati perciò eseguiti dei confronti, in particolare come visibile nella **Figura 11**, si è messo in relazione il valore pressorio sistolico medio in clino ed ortostatismo al 1° minuto, al baseline ( $T_0$ ) e al follow-up ( $T_1$ ) nei gruppi formati da NcOH e TpOH. È stata raggiunta la significatività statistica ( $p=0.038$ ) nel confronto eseguito nel gruppo dei NcOH tra le rilevazioni della PAS effettuate tra gli stessi pazienti al  $T_0$  e al  $T_1$  dopo 1 minuto dall'assunzione della posizione ortostatica, permettendo quindi di affermare che le norme comportamentali sono risultate utili nell'incrementare i valori della PAS (PAS ortostatismo NcOH  $T_0$   $114.8 \pm 19.2$  mmHg; PAS ortostatismo NcOH  $T_1$   $123 \pm 22.1$  mmHg). Invece, per quel che concerne il confronto tra PAS in clinostatismo al  $T_0$  e al  $T_1$  tra gli stessi pazienti trattati con norme comportamentali ed i confronti eseguiti nel gruppo trattato con terapia farmacologica, non è emerso nessun dato statisticamente significativo, nonostante sia da sottolineare un incremento della PAS di 6 mmHg in ortostatismo al 1° minuto tra  $T_0$  e  $T_1$  nel gruppo trattato con terapia farmacologica.

Nella **Figura 12** sono stati invece confrontati i dati inerenti ai rilievi di pressione arteriosa diastolica (PAD) ed è stato così possibile evidenziare la significatività statistica ( $p=0.014$ ) nel gruppo formato dagli NcOH in cui si è provveduto a confrontare i valori di PAD tra gli stessi pazienti al  $T_0$  e al  $T_1$  in clinostatismo, (PAD clinostatismo  $T_0=76.7 \pm 11.4$  mmHg; PAD clinostatismo  $T_1$   $72.1 \pm 10.2$  mmHg) mentre per ciò che concerne gli altri confronti nel gruppo NcOH e TpOH, non si sono ottenuti dati statisticamente rilevanti.

Nella **Figura 13** sono stati confrontati i valori pressori medi sisto-diastolici rilevati all'ABPM delle 24 ore, anche in questo caso dividendo i pazienti tra il gruppo NcOH e TpOH. In nessun confronto eseguito tra gli stessi pazienti è emersa la

significatività statistica. Medesimo risultato si è avuto ponendo a confronto i pazienti appartenenti a tali gruppi suddividendoli, questa volta, in base ai valori di pressione media sisto-diastolica diurni rilevati all'ABPM (**Figura 14**).

Nonostante la significatività statistica dei trattamenti, comportamentali o farmacologici sia stata solo parziale, in linea con quanto atteso, si evidenzia la tendenza all'incremento pressorio nella maggior parte dei rilievi. La nostra analisi inoltre sottolinea che nei pazienti con OH, prima di intraprendere una terapia farmacologica, è altrettanto importante ottimizzare il trattamento per le comorbidità come la presenza di alfa litici, antiipertensivi a lunga durata d'azione, SSRI/SNRI, nonché raccomandare l'aderenza alle norme comportamentali.

Nel confronto tra pazienti affetti da ipertensione notturna è stato rilevato che confronti effettuati tra le PAD notturne al T<sub>0</sub> e al T<sub>1</sub> tra i pazienti trattati con terapia comportamentale (p=0.017) con un  $\Delta$ PAD tra T<sub>0</sub> e T<sub>1</sub> di 4.1mmHg; così come si è ottenuta la rilevanza statistica nei confronti effettuati nei pazienti trattati con terapia farmacologica per HN, ottenendo un abbassamento dei valori sistolici medi notturni (PAS notturna T<sub>0</sub> TpHN 154.7±18.7mmHg; PAS notturna T<sub>1</sub> TpHN 139.2±18.5mmHg con p=0.044) e dei valori medi diastolici notturni (PAD notturna T<sub>0</sub> TpHN 81.7±9.8mmHg; PAD notturna T<sub>1</sub> TpHN 72.7±7.6mmHg; p=0.023).

Anche questo dato è in linea con quanto atteso e mostra l'efficacia del trattamento farmacologico nell'abbassare la PA a breve termine utilizzando farmaci short-acting.

Si è infine proceduto con un'analisi degli outcomes clinici, eseguiti per tutti i 95 pazienti in esame, differenziando come è possibile osservare nella **Tabella XIV**, tra pazienti che durante il nostro studio (tempo di follow-up 17.5±16.8 mesi) hanno avuto un evento inteso come valutazione composita di mortalità, nuovi eventi cardiovascolari e nuovi ricoveri per ipotensione ortostatica (n=20) e pazienti che non hanno avuto eventi (n=75). Durante l'osservazione clinica si sono verificati 9 decessi (9.5%), gli eventi CV sono stati 8 (8.4%), di cui 6 (6.3%) ricoveri per scompenso cardiaco e 2 per ischemia cerebrale (2.1%). Le ospedalizzazioni in seguito ad ipotensione ortostatica sono state 4 (4.2%), due delle quali con cadute a terra, traumatismo e conseguente frattura.

In linea con i dati della letteratura emerge una differenza tra i due gruppi in esame per la PAS notturna, risultando nettamente più elevata nel gruppo che è incorso in

eventi cardiovascolari rispetto al gruppo che non ne ha avuti ( $159\pm 24.5$  mmHg in chi ha avuto eventi contro i  $137.6\pm 21.8$  mmHg in chi non ne ha avuti;  $p=0.002$ ).

Ultimo dato statisticamente significativo inerente alla **Tabella XIV** è stato quello che ha riguardato il confronto tra i due gruppi per ciò che concerne la eGFR dove è risultata inferiore ( $59\pm 17.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) nel gruppo che è incorso in eventi rispetto invece all'eGFR del gruppo dove non sono stati rilevati eventi ( $69.6\pm 20$ ) con  $p=0.048$ . Tale rilievo è stato riportato anche in altri studi di popolazione in cui si rilevava una correlazione tra ipertensione notturna, eventi e funzione renale.

Si è quindi proseguita l'analisi utilizzando le curve di Kaplan-Meier per cercare di determinare il rischio di eventi stratificato per età, sesso, tipologia di ipotensione ortostatica (primitiva o secondaria), anamnesi di eventi cardiovascolari o di malattie neurologiche, presenza di ipotensione notturna, profilo ABPM, funzione renale, presenza di placca aterosclerotica dei TSA, trattamento antipertensivo, terapia per ipertensione supina o ipotensione ortostatica.

L'unico dato significativo di questa analisi risulta il trattamento farmacologico per ipotensione ortostatica rispetto alle sole norme comportamentali ( $p=0.015$ ). Questo rilievo si conferma anche alla regressione univariata di COX fornendo un importante spunto di riflessione circa l'importanza di correggere gli episodi ipotensivi maggiori e variabilità pressoria che potrebbero essere correlati ad outcome peggiori.

## CONCLUSIONI

L'ipotensione ortostatica è una patologia frequente e spesso sottostimata. La facilità di esecuzione delle prove clino-ortostatiche e il costo esiguo, permettono un rapido screening della popolazione che dovrebbe essere incentivato per poter iniziare prima possibile la terapia di tipo comportamentale o farmacologico.

Infatti, il nostro studio ha dimostrato come, ottimizzare le norme comportamentali per OH, conduca ad un significativo incremento dei valori di PAS in ortostatismo e PAD in clinostatismo.

In merito al trattamento dell'HN la terapia farmacologica e le norme comportamentali si sono rivelate efficaci nel ridurre la PAD notturna, mentre solo il trattamento farmacologico per NH si è dimostrato efficace nell'abbassare significativamente i valori di PAS.

L'analisi degli outcome ha mostrato che la PA media notturna rilevata all'ABPM è più elevata nei pazienti con eventi cardiovascolari, mentre l'eGFR è significativamente decurtata in questo gruppo. Infine, i risultati ottenuti suggeriscono che il trattamento farmacologico precoce per ipotensione ortostatica possa migliorare l'outcome rispetto alla sola terapia comportamentale.

I limiti principali dello studio sono rappresentati dai seguenti fattori: il disegno retrospettivo-prospettico, la mancanza di alcuni dati relativi ai controlli ABPM al baseline e al follow-up, l'assunzione di farmaci per OH e NH al momento della prima valutazione, la difficoltà nel valutare con certezza l'aderenza alle norme comportamentali da parte dei pazienti.

Le prospettive future del nostro studio saranno incrementare la casistica dei pazienti, proseguire il follow-up ABPM, vascolare e degli outcome. Inoltre ci proponiamo di caratterizzare i pazienti in base agli episodi ipotensivi, alla variabilità pressoria e con la valutazione del profilo pressorio post-prandiale.

Infine, aumentando il numero dei pazienti affetti da forme primitive di OH sarà possibile effettuare una caratterizzazione più precisa di questa sottopopolazione.

## BIBLIOGRAFIA

- Ali, Y. S., Rembold, K. E., Weaver, B., Wills, M. B., Tatar, S., Ayers, C. R., & Rembold, C. M. (2006). Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis*, *187*(1), 186–190. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.003>
- Arnold, A. C., & Biaggioni, I. (2012). Management approaches to hypertension in autonomic failure. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, *21*(5), 481–485. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328356c52f>
- Associazione Italiana Aritmologia e Cardiolazione. (s.d.). *Modello informativo head-up tilt test*.
- Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Boutouyrie, P., Cameron, J., Chen, C.-H., Cruickshank, J. K., Hwang, S.-J., Lakatta, E. G., Laurent, S., Maldonado, J., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Newman, A. B., Ohishi, M., Pannier, B., ... Wilkinson, I. B. (2014). Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(7), 636–646. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- Berry, S. D., Ngo, L., Samelson, E. J., & Kiel, D. P. (2010). Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults: COMPETING RISK OF DEATH IN STUDIES OF OLDER ADULTS. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(4), 783–787. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x>
- Biaggioni, I. (1994). The Anemia of Primary Autonomic Failure and its Reversal with Recombinant Erythropoietin. *Annals of Internal Medicine*, *121*(3), 181. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-3-199408010-00004>
- Biaggioni, I., Freeman, R., Mathias, C. J., Low, P., Hewitt, L. A., & Kaufmann, H. (2015). Randomized Withdrawal Study of Patients With Symptomatic

- Neurogenic Orthostatic Hypotension Responsive to Droxidopa. *Hypertension*, 65(1), 101–107. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04035>
- Borg, M. J., Xie, C., Rayner, C. K., Horowitz, M., Jones, K. L., & Wu, T. (2021). Potential for Gut Peptide-Based Therapy in Postprandial Hypotension. *Nutrients*, 13(8), 2826. <https://doi.org/10.3390/nu13082826>
- Butlin, M., & Qasem, A. (2016). Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse*, 4(4), 180–192. <https://doi.org/10.1159/000452448>
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*, 380(9841), 581–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
- Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Negrean, V., Orășan, O. H., Vesa, S. C., Sălăgean, O., Iluț, S., & Vlaicu, S. I. (2021). Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 207. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010207>
- Colafella, K. M. M., & Denton, K. M. (2018). Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(3), 185–201. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.189>
- Conroy, R. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *European Heart Journal*, 24(11), 987–1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
- Cuspidi, C., Sala, C., Tadic, M., Gherbesi, E., De Giorgi, A., Grassi, G., & Mancia, G. (2017). Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *The Journal of Clinical Hypertension*, 19(7), 713–721. <https://doi.org/10.1111/jch.13023>
- D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary

Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(6), 743–753.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>

Damiani E. (s.d.). *Fisiopatologia generale per Medicina e chirurgia*. Cleup.

Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Panagopolous, D., Torocastro, M., Sutton, R., &

Lim, P. B. (2021). Orthostatic hypotension in older people: Considerations, diagnosis and management. *Clinical Medicine*, 21(3), e275–e282.

<https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-1044>

Di Stefano, C., & Maule, S. (2018). Treatment of supine hypertension in autonomic failure: A case series. *Clinical Autonomic Research*, 28(2), 245–246.

<https://doi.org/10.1007/s10286-017-0479-6>

Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 328(7455), 1519.

<https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>

Ebrahim, S., Taylor, F., Ward, K., Beswick, A., Burke, M., & Davey Smith, G. (2011).

Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001561.pub3>

Enciclopedia Treccani. (s.d.). Definizione lipotimia. In *Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani*.

Fanciulli, A., Jordan, J., Biaggioni, I., Calandra–Buonaura, G., Cheshire, W. P., Cortelli, P., Eschlboeck, S., Grassi, G., Hilz, M. J., Kaufmann, H., Lahrmann, H., Mancia, G., Mayer, G., Norcliffe–Kaufmann, L., Pavy–Le Traon, A., Raj, S. R., Robertson, D., Rocha, I., Struhal, W., ... Wenning, G. K. (2018). Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clinical Autonomic Research*, 28(4), 355–362. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0529-8>

- Fedorowski, A., Ricci, F., Hamrefors, V., Sandau, K. E., Hwan Chung, T., Muldowney, J. A. S., Gopinathannair, R., & Olshansky, B. (2022). Orthostatic Hypotension: Management of a Complex, But Common, Medical Problem. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *15*(3).  
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010573>
- Fedorowski, A., Ricci, F., & Sutton, R. (2019). Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Kardiologia Polska*, *77*(11), 1020–1027.  
<https://doi.org/10.33963/KP.15055>
- Freeman, R., Abuzinadah, A. R., Gibbons, C., Jones, P., Miglis, M. G., & Sinn, D. I. (2018). Orthostatic Hypotension. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(11), 1294–1309. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.079>
- Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., Benditt, D. G., Benarroch, E., Biaggioni, I., Cheshire, W. P., Chelimsky, T., Cortelli, P., Gibbons, C. H., Goldstein, D. S., Hainsworth, R., Hilz, M. J., Jacob, G., Kaufmann, H., Jordan, J., Lipsitz, L. A., Levine, B. D., Low, P. A., ... Van Dijk, J. G. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*, *21*(2), 69–72.  
<https://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5>
- Gannon, J., Claffey, P., Laird, E., Newman, L., Kenny, R. A., & Briggs, R. (2020). The cross-sectional association between diabetes and orthostatic hypotension in community-dwelling older people. *Diabetic Medicine*, *37*(8), 1299–1307.  
<https://doi.org/10.1111/dme.14187>
- Garcia, M., Mulvagh, S. L., Bairey Merz, C. N., Buring, J. E., & Manson, J. E. (2016). Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circulation Research*, *118*(8), 1273–1293. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
- Garland, E. M., Gamboa, A., Okamoto, L., Raj, S. R., Black, B. K., Davis, T. L., Biaggioni, I., & Robertson, D. (2009). Renal Impairment of Pure Autonomic

Failure. *Hypertension*, 54(5), 1057–1061.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136853>

Gaspar, L., Kruzliak, P., Komornikova, A., Celecova, Z., Krahulec, B., Balaz, D., Sabaka, P., Caprnda, M., Kucera, M., Rodrigo, L., Uehara, Y., & Dukat, A. (2016).

Orthostatic hypotension in diabetic patients—10-year follow-up study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(1), 67–71.

<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.020>

Giampaoli S. (2017). *A sustainable cardiovascular disease prevention strategy*.

Gibbons, C. H., Schmidt, P., Biaggioni, I., Frazier-Mills, C., Freeman, R., Isaacson, S., Karabin, B., Kuritzky, L., Lew, M., Low, P., Mehdirdad, A., Raj, S. R., Vernino, S., & Kaufmann, H. (2017). The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *Journal of Neurology*, 264(8), 1567–1582.

<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8375-x>

Gong, Q., Zhang, P., Wang, J., Ma, J., An, Y., Chen, Y., Zhang, B., Feng, X., Li, H., Chen, X., Cheng, Y. J., Gregg, E. W., Hu, Y., Bennett, P. H., Li, G., Qian, X., Zhang, L., Hui, Y., He, S., ... Roglic, G. (2019). Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(6), 452–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2)

Hauser, R. A., Isaacson, S., Lisk, J. P., Hewitt, L. A., & Rowse, G. (2015). Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (NOSH 306B). *Movement Disorders*, 30(5), 646–654. <https://doi.org/10.1002/mds.26086>

Hippisley-Cox, J., Coupland, C., & Brindle, P. (2017). Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ*, j2099. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>

- Idiaquez, J. F., Idiaquez, J., Casar, J. C., & Biaggioni, I. (2021). Neurogenic Orthostatic Hypotension. Lessons From Synucleinopathies. *American Journal of Hypertension*, *34*(2), 125–133. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa131>
- IRCCS Istituto Clinico Humanitas. (2023). *Definizione sincope*.
- IRCCS-Maugeri. (s.d.).
- Isaacson, S., Shill, H. A., Vernino, S., Ziemann, A., & Rowse, G. J. (2016). Safety and Durability of Effect with Long-Term, Open-Label Droxidopa Treatment in Patients with Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension (NOH303). *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(4), 751–759. <https://doi.org/10.3233/JPD-160860>
- Istituto Superiore di Sanità. (s.d.).
- Jankovic, J., Gilden, J. L., Hiner, B. C., Kaufmann, H., Brown, D. C., Coghlan, C. H., Rubin, M., & Fouad-Tarazi, F. M. (1993). Neurogenic orthostatic hypotension: A double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *The American Journal of Medicine*, *95*(1), 38–48. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90230-M](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90230-M)
- Janner, J. H., Godtfredsen, N. S., Ladelund, S., Vestbo, J., & Prescott, E. (2010). Aortic Augmentation Index: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device. *American Journal of Hypertension*, *23*(2), 180–185. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.234>
- Jorgensen, T., Jacobsen, R. K., Toft, U., Aadahl, M., Glumer, C., & Pisinger, C. (2014). Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ*, *348*(jun09 2), g3617–g3617. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3617>
- Kaufmann, H., Freeman, R., Biaggioni, I., Low, P., Pedder, S., Hewitt, L. A., Mauney, J., Feirtag, M., Mathias, C. J., & On behalf of the NOH301 Investigators. (2014). Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*, *83*(4), 328–335. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000615>

- Kaufmann, H., & Palma, J.-A. (2017). Neurogenic orthostatic hypotension: The very basics. *Clinical Autonomic Research*, 27(S1), 39–43.  
<https://doi.org/10.1007/s10286-017-0437-3>
- Kennedy, O., Su, F., Pears, R., Walmsley, E., & Roderick, P. (2019). Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: A quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open*, 9(9), e029420.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029420>
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., Struijker-Boudier, H., & on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27(21), 2588–2605.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
- L.Lyons. (2015). *Regulation of blood pressure*. AM J Card.
- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M., & Sitzer, M. (2007). Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 115(4), 459–467.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>
- Low, P. A., Gilden, J. L., Freeman, R., Sheng, K. N., & McElligott, M. A. (1997). Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA*, 277(13), 1046–1051.
- Lv, X., Sun, J., Bi, Y., Xu, M., Lu, J., Zhao, L., & Xu, Y. (2015). Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 199, 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.011>
- Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., Sharma, P., Fraser, C., & MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for

- adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, j4849. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Patel, R. S. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, *41*(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Magkas, N., Tsioufis, C., Thomopoulos, C., Dilaveris, P., Georgiopoulos, G., Sanidas, E., Papademetriou, V., & Tousoulis, D. (2019). Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *The Journal of Clinical Hypertension*, *21*(5), 546–554. <https://doi.org/10.1111/jch.13521>
- Mancia(Chairperson), G., Kreutz(Co-Chair), R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, J. K., Cunha, P. G., ... Kjeldsen, S. E. (2023). 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Massimo Volpe. (2021). *Prevenzione in Italia 2021, un update del Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia*.
- McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (2005). Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and

- Aortic Pulse Wave Velocity. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(9), 1753–1760. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.037>
- Nambi, V., Chambless, L., Folsom, A. R., He, M., Hu, Y., Mosley, T., Volcik, K., Boerwinkle, E., & Ballantyne, C. M. (2010). Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(15), 1600–1607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>
- Norcliffe-Kaufmann, L., Axelrod, F. B., & Kaufmann, H. (2013). Developmental abnormalities, blood pressure variability and renal disease in Riley Day syndrome. *Journal of Human Hypertension*, 27(1), 51–55. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.107>
- Norcliffe-Kaufmann, L., Kaufmann, H., Palma, J., Shibao, C. A., Biaggioni, I., Peltier, A. C., Singer, W., Low, P. A., Goldstein, D. S., Gibbons, C. H., Freeman, R., Robertson, D., & Autonomic Disorders Consortium. (2018). Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Annals of Neurology*, 83(3), 522–531. <https://doi.org/10.1002/ana.25170>
- Okamoto, L. E., Shibao, C. A., Gamboa, A., Diedrich, A., Raj, S. R., Black, B. K., Robertson, D., & Biaggioni, I. (2019). Synergistic Pressor Effect of Atomoxetine and Pyridostigmine in Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Hypertension*, 73(1), 235–241. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11790>
- Okamoto, L. E., Shibao, C., Gamboa, A., Choi, L., Diedrich, A., Raj, S. R., Black, B. K., Robertson, D., & Biaggioni, I. (2012). Synergistic Effect of Norepinephrine Transporter Blockade and  $\alpha$ -2 Antagonism on Blood Pressure in Autonomic Failure. *Hypertension*, 59(3), 650–656. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184812>

- Palma, J.-A., & Kaufmann, H. (2020). Management of Orthostatic Hypotension. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 26(1), 154–177.  
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000816>
- Palma, J.-A., Norcliffe-Kaufmann, L., Martinez, J., & Kaufmann, H. (2018). Supine plasma NE predicts the pressor response to droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*, 91(16), e1539–e1544.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006369>
- Palma, J.-A., Redel-Traub, G., Porciuncula, A., Samaniego-Toro, D., Millar Verneti, P., Lui, Y. W., Norcliffe-Kaufmann, L., & Kaufmann, H. (2020). The impact of supine hypertension on target organ damage and survival in patients with synucleinopathies and neurogenic orthostatic hypotension. *Parkinsonism & Related Disorders*, 75, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.011>
- Pavelić, A., Krbot Skorić, M., Crnošija, L., & Habek, M. (2017). Postprandial hypotension in neurological disorders: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Autonomic Research*, 27(4), 263–271. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0440-8>
- Payne, R. A., Wilkinson, I. B., & Webb, D. J. (2010). Arterial Stiffness and Hypertension: Emerging Concepts. *Hypertension*, 55(1), 9–14.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090464>
- Perera, R., Isola, L., & Kaufmann, H. (1995). Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clinical Autonomic Research*, 5(4), 211–213. <https://doi.org/10.1007/BF01824009>
- Peters, S. A. E., Den Ruijter, H. M., Bots, M. L., & Moons, K. G. M. (2012). Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: A systematic review. *Heart*, 98(3), 177–184. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
- Ramirez, C. E., Okamoto, L. E., Arnold, A. C., Gamboa, A., Diedrich, A., Choi, L., Raj, S. R., Robertson, D., Biaggioni, I., & Shibao, C. A. (2014). Efficacy of

Atomoxetine Versus Midodrine for the Treatment of Orthostatic Hypotension in Autonomic Failure. *Hypertension*, 64(6), 1235–1240.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04225>

Ricci, F., De Caterina, R., & Fedorowski, A. (2015). Orthostatic Hypotension. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(7), 848–860.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1084>

Ricci, F., Fedorowski, A., Radico, F., Romanello, M., Tatasciore, A., Di Nicola, M., Zimarino, M., & De Caterina, R. (2015). Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: A meta-analysis of prospective observational studies. *European Heart Journal*, 36(25), 1609–1617.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv093>

Ripatti, S., Tikkanen, E., Orho-Melander, M., Havulinna, A. S., Silander, K., Sharma, A., Guiducci, C., Perola, M., Jula, A., Sinisalo, J., Lokki, M.-L., Nieminen, M. S., Melander, O., Salomaa, V., Peltonen, L., & Kathiresan, S. (2010). A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: Case-control and prospective cohort analyses. *The Lancet*, 376(9750), 1393–1400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61267-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61267-6)

Routledge, F., & McFetridge-Durdle, J. (2007). Nondipping Blood Pressure Patterns among Individuals with Essential Hypertension: A Review of the Literature. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 6(1), 9–26.

<https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2006.05.001>

Salvi, P. (2012). Introduction. In P. Salvi, *Pulse Waves* (pp. 1–2). Springer Milan.

[https://doi.org/10.1007/978-88-470-2439-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-88-470-2439-7_1)

Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S., Boekholdt, S. M., Khaw, K.-T., & Gudnason, V. (2007). Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation*, 115(4), 450–458.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793>

- Shibao, C. A., & Biaggioni, I. (2020). Management of Orthostatic Hypotension, Postprandial Hypotension, and Supine Hypertension. *Seminars in Neurology*, *40*(05), 515–522. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713886>
- Shibao, C., Raj, S. R., Gamboa, A., Diedrich, A., Choi, L., Black, B. K., Robertson, D., & Biaggioni, I. (2007). Norepinephrine Transporter Blockade With Atomoxetine Induces Hypertension in Patients With Impaired Autonomic Function. *Hypertension*, *50*(1), 47–53. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089961>
- Si, S., Moss, J. R., Sullivan, T. R., Newton, S. S., & Stocks, N. P. (2014). Effectiveness of general practice-based health checks: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice*, *64*(618), e47–e53. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X676456>
- SIN- Società italiana di neurologia.* (s.d.).
- Singer, W., Sandroni, P., Opfer-Gehrking, T. L., Suarez, G. A., Klein, C. M., Hines, S., O'Brien, P. C., Slezak, J., & Low, P. A. (2006). Pyridostigmine Treatment Trial in Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Archives of Neurology*, *63*(4), 513. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.noc50340>
- Smith, W., Wan, H., Much, D., Robinson, A. G., & Martin, P. (2016). Clinical benefit of midodrine hydrochloride in symptomatic orthostatic hypotension: A phase 4, double-blind, placebo-controlled, randomized, tilt-table study. *Clinical Autonomic Research*, *26*(4), 269–277. <https://doi.org/10.1007/s10286-016-0363-9>
- Stein, J. H., Korcarz, C. E., & Post, W. S. (2009). Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: Summary and Discussion of the American Society of Echocardiography Consensus Statement. *Preventive Cardiology*, *12*(1), 34–38. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2008.00021.x>
- Sun, Y.-Q., Burgess, S., Staley, J. R., Wood, A. M., Bell, S., Kaptoge, S. K., Guo, Q., Bolton, T. R., Mason, A. M., Butterworth, A. S., Di Angelantonio, E., Vie, G. Å.,

- Bjørngaard, J. H., Kinge, J. M., Chen, Y., & Mai, X.-M. (2019). Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: Linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ*, 11042. <https://doi.org/10.1136/bmj.11042>
- Sutton, R. (2013). Clinical Classification of Syncope. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(4), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.11.005>
- The Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. (2016). Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: The Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care*, 39(8), 1345–1355. <https://doi.org/10.2337/dc16-0509>
- The Emerging Risk Factors Collaboration. (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*, 377(9771), 1085–1095. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60105-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60105-0)
- Tokgozoglu, L., & Torp-Pedersen, C. (2021). Redefining cardiovascular risk prediction: Is the crystal ball clearer now? *European Heart Journal*, 42(25), 2468–2471. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab310>
- Tzoulaki, I., Siontis, K. C., Evangelou, E., & Ioannidis, J. P. A. (2013). Bias in Associations of Emerging Biomarkers With Cardiovascular Disease. *JAMA Internal Medicine*, 173(8), 664. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3018>
- Valensi, P., Pariès, J., & Attali, J. R. (2003). Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: Influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the french multicenter study. *Metabolism*, 52(7), 815–820. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00095-7](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00095-7)
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on

- cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Wallace, S. M. L., Yasmin, McEniery, C. M., Mäki-Petäjä, K. M., Booth, A. D., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2007). Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension*, 50(1), 228–233. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089391>
- Wieling, W., Raj, S. R., & Thijs, R. D. (2009). Are small observational studies sufficient evidence for a recommendation of head-up sleeping in all patients with debilitating orthostatic hypotension? MacLean and Allen revisited after 70 years. *Clinical Autonomic Research*, 19(1), 8–12. <https://doi.org/10.1007/s10286-009-0522-3>
- Wilkinson, I. B., Cockcroft, J. R., & McEniery, C. M. (2015). Aortic stiffness as a cardiovascular risk predictor. *BMJ*, h3764. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3764>
- Wright, J. D., Folsom, A. R., Coresh, J., Sharrett, A. R., Couper, D., Wagenknecht, L. E., Mosley, T. H., Ballantyne, C. M., Boerwinkle, E. A., Rosamond, W. D., & Heiss, G. (2021). The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(23), 2939–2959. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.035>
- Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., & Toplak, H. (2015). European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*, 8(6), 402–424. <https://doi.org/10.1159/000442721>
- Zomer, E., Gurusamy, K., Leach, R., Trimmer, C., Lobstein, T., Morris, S., James, W. P. T., & Finer, N. (2016). Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis: Weight loss and cardiovascular risk. *Obesity Reviews*, 17(10), 1001–1011. <https://doi.org/10.1111/obr.12433>