

# *The KIDNEY, HYPERTENSION and CARDIOVASCULAR RISK*

## HIGHLIGHTS



Fondazione  
Internazionale  
Menarini



*Genova*

*19-21 Maggio 2016*

# HIGHLIGHTS

## Benvenuti a Genova!

Il Prof. Pontremoli, Chairman del convegno, ha aperto i lavori congressuali presentando i temi principali del convegno ed ha ringraziato i partecipanti, in particolare quelli arrivati dagli altri continenti quali America e Filippine. Il simposio ha affrontato alcuni fra i principali temi legati al rischio cardiovascolare e le sue connessioni con l'insufficienza renale e l'ipertensione arteriosa. Le relazioni sono state tenute da ricercatori ed opinion leader fra i principali esperti del settore.



**Roberto Pontremoli**  
(Genova, Italia)



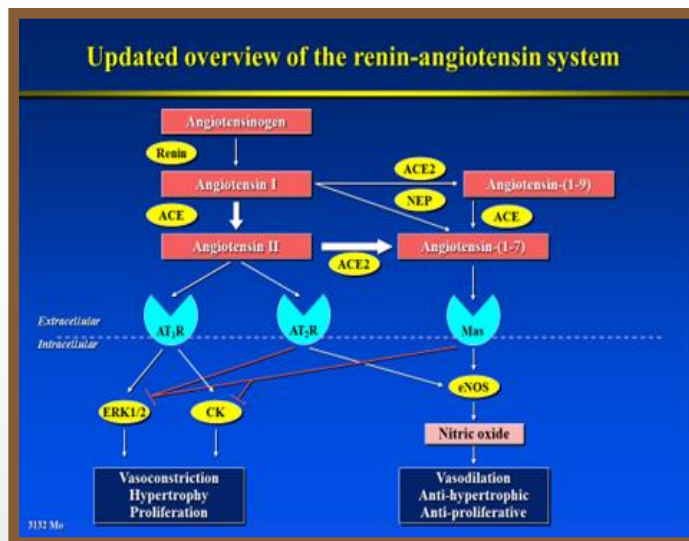
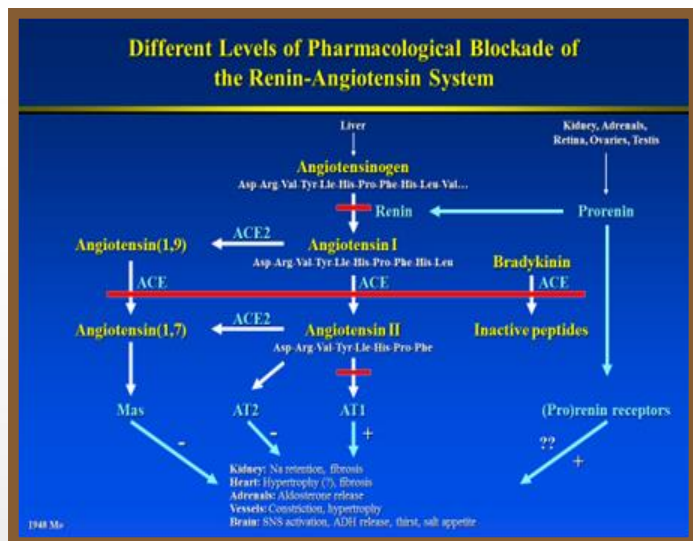
# HIGHLIGHTS

## Il sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'ipertensione arteriosa e il rischio cardiovascolare: a che punto siamo?

Nella lettura di apertura del convegno, il Prof. Morganti di Milano ha affrontato questa tematica partendo dalla storia della scoperta del sistema SRAA avvenuta negli anni '80. Il relatore ha sottolineato come il trattamento farmacologico a base di ACE inibitori e inibitori dell'angiotensina II determini, come epifenomeno, l'aumento reattivo dei livelli plasmatici di renina che correla con l'aumento dei fenomeni di remodelling e degli eventi cardiovascolari. Il relatore ha presentato dati su pazienti caratterizzati dalla presenza di una particolare espressione genotipica definita PRR. Il sistema renina-angiotensina oggi presenta dei nuovi attori quali: l'angiotensina 1-9 e l'angiotensina 1-7. Quest'ultima viene studiata come molecola target di nuovi farmaci specifici per le malattie cardiovascolari. Il relatore ha dedicato l'ultima parte della sua lettura a presentare dati sulle forme di iperaldosteronismo primario e i suoi legami con l'obesità e l'ipertensione arteriosa.



Alberto Morganti  
(Milano, Italia)



Qual è il ruolo dell'angio I, angio II e della renina nei fenomeni di remodelling?

Quali patologie si legano alla presenza dell'espressione genotipica PRR?

Qual è il ruolo dell'angiotensina 1-7?

Qual è il legame fra obesità, iperaldosteronismo e ipertensione arteriosa?

E' possibile trattare l'ipertensione con gli antagonisti dell'aldosterone in pazienti diabetici?



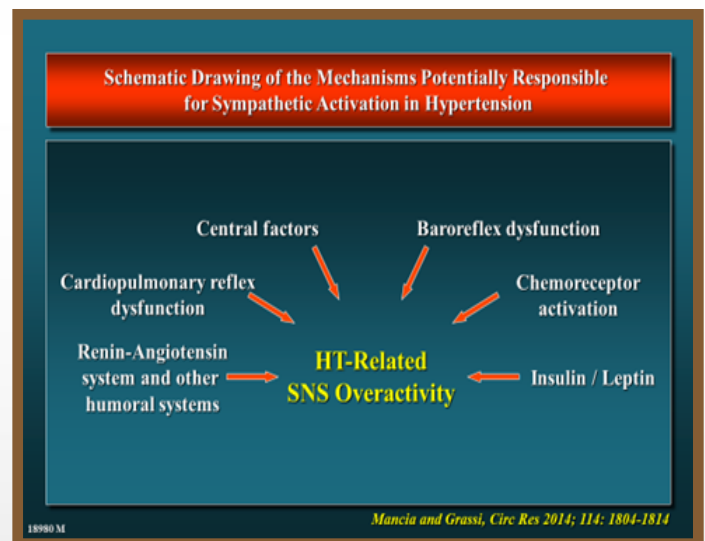
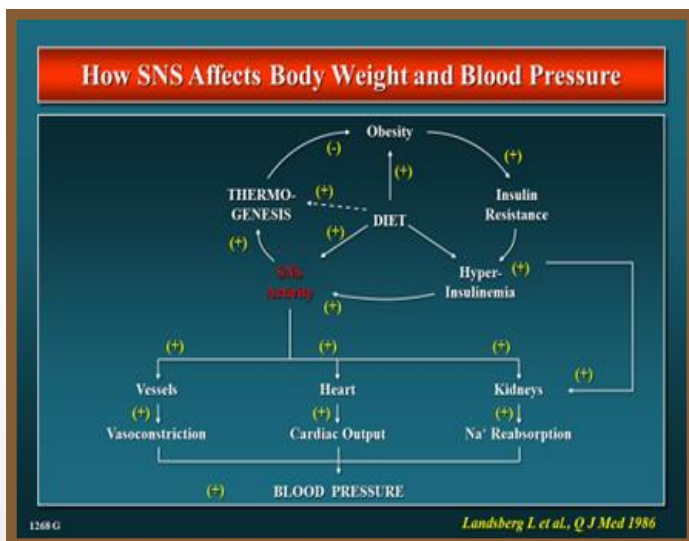
# HIGHLIGHTS

## L'attivazione del sistema nervoso simpatico al centro della malattia cardiovascolare

Il Prof. Grassi di Milano ha presentato dei dati sulla correlazione fra sistema nervoso simpatico (SNS), ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica. L'attivazione del SNS è il *primum movens* nel determinismo di patologie quali: diabete, malattia renale, dislipidemia, ipertensione arteriosa e obesità; la sua azione coinvolge anche la regolazione nervosa autonoma del sistema immunitario. Anche i livelli plasmatici di norepinefrina possono aumentare in presenza di disregolazione del SNS e questa condizione determina l'aumento significativo della prevalenza di ipertensione arteriosa. La marcata attivazione del SNS presenta una stretta correlazione con il peggioramento dell'evoluzione di malattia in pazienti affetti da scompenso cardiaco, insufficienza renale e ictus. L'ultima parte dell'intervento è stato dedicato al trattamento dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica nei quali è presente uno stato di iperattivazione del SNS. Il relatore ha presentato dati sia sul trattamento farmacologico che su quello invasivo.



Guido Grassi  
(Milano, Italia)



Quali sono i principali meccanismi potenzialmente responsabili di attivazione del SNS in presenza di ipertensione arteriosa?

Quali sono gli effetti dell'autoregolazione del circuito neuro-immune in pazienti con malattia cardiovascolare?

Quali sono i principali eventi avversi causati dall'attivazione del SNS?

Quali sono i farmaci che riducono lo stato di attivazione del SNS in pazienti affetti da insufficienza renale cronica?



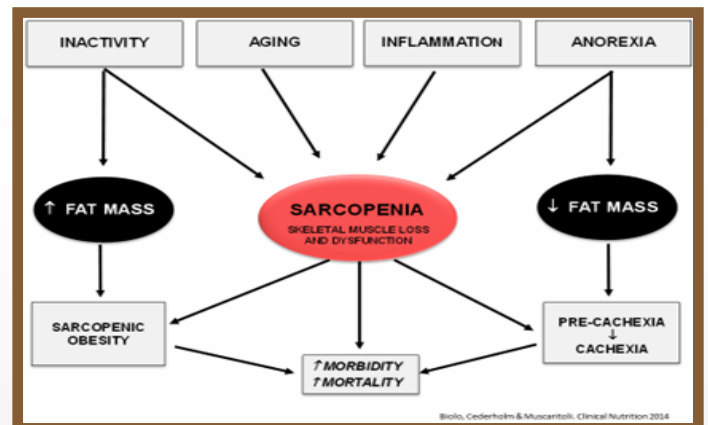
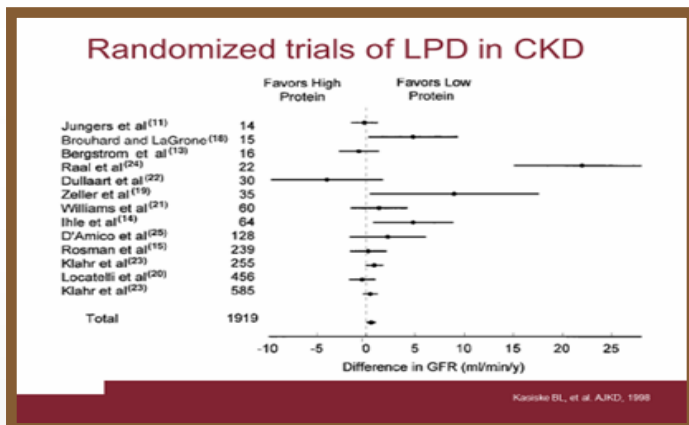
# HIGHLIGHTS

## La dieta nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica: rischi e benefici

Il Prof. Muscaritoli di Roma ha approfondito questo tema partendo dalla teoria di Brenner del nefrone residuo in base al quale il regime dietetico ideale in pazienti con grave deficit funzionale renale è caratterizzato da un livello decisamente basso di proteine. Con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia clinica di questa teoria sono stati condotti tutta una serie di studi i cui risultati si sono rivelati sostanzialmente deludenti. La restrizione proteica rischia di peggiorare lo stato nutrizionale dei pazienti nefropatici portandoli di fatto ad una condizione di *protein energy wasting*. Gli effetti della restrizione proteica vengono amplificati in corso di malattie croniche, quali l'insufficienza renale cronica, a causa dello stato proinfiammatorio sotteso. Questi pazienti sono ad alto rischio di sviluppare uno stato di sarcopenia che a sua volta peggiora in maniera significativa le funzioni metaboliche e quindi la malattia renale stessa. Questi dati pongono il medico di fronte ad un dilemma: continuare a trattare i pazienti nefropatici con diete ipoproteiche al fine di proteggere la funzionalità renale oppure modificare il regime dietetico aumentando la concentrazione di proteine per evitare l'insorgenza di fenomeni di tipo sarcopenico?



Maurizio Muscaritoli  
(Roma, Italia)



La restrizione proteica è realmente efficace nel rallentare l'evoluzione dell'insufficienza renale?

Cosa si intende per protein energy wasting?

Perché nel paziente nefropatico cronico è presente un forte stato di anoressia?

Qual è l'effetto della dieta ipoproteica sullo stato del microbiota intestinale?

Quali sono i livelli di proteine contenuti nella dieta, raccomandati per i pazienti affetti da insufficienza renale?

Qual è la strategia che il relatore ha suggerito di applicare per la gestione ottimale di questi pazienti?



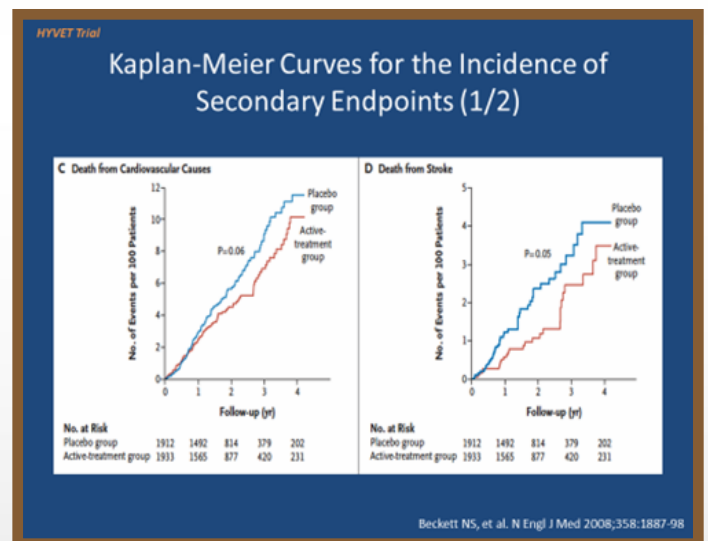
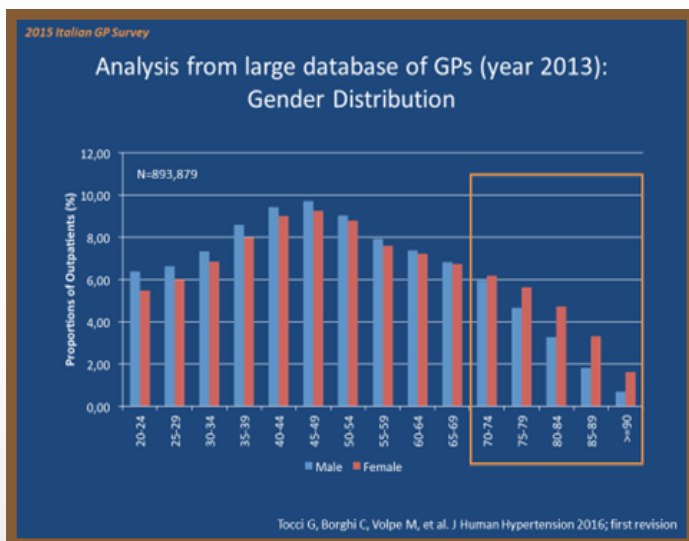
# HIGHLIGHTS

## L'ipertensione arteriosa nel paziente anziano e la necessità di ridefinire le strategie di trattamento

Il Prof. Tocci di Roma ha approfondito la problematica del controllo pressorio nel paziente anziano. L'ipertensione nell'anziano ha raggiunto livelli di prevalenza superiori al 60% e la sua gestione è più complessa a causa delle comorbidità spesso presenti. Le linee guida presentano differenti raccomandazioni per i pazienti anziani ipertesi in stato di fragilità rispetto a quelli sostanzialmente sani. Nei primi è bene raggiungere livelli pressori sistolici compresi fra 140 e 150 mmHg, mentre nei secondi si può cercare di raggiungere target pressori < a 140 mmHg. Dal punto di vista terapeutico, il relatore ha sottolineato l'importanza di trattare questi pazienti non solo con calcio antagonisti e diuretici ma anche con inibitori del sistema renina-angiotensina, quali ACE inibitori e inibitori dei recettori dell'angiotensina II, preferibilmente in associazione preconstituita, al fine di aumentare la *compliance* al trattamento.



Giuliano Tocci  
(Roma, Italia)



Quali sono i dati di prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione italiana sopra gli 80 anni di età?

Quali sono i fattori, oltre i valori pressori, che influenzano la prognosi dei pazienti ipertesi?

Quali vantaggi in termini di riduzione di eventi, vengono raggiunti con il controllo ottimale della pressione arteriosa nei pazienti anziani?



# HIGHLIGHTS

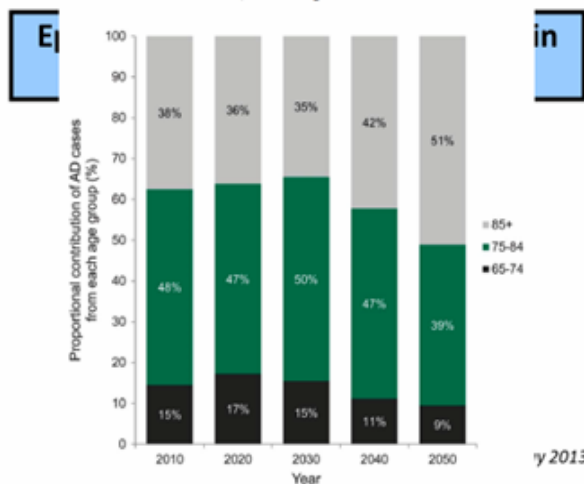
## L'ipertensione arteriosa e il deficit cognitivo nel paziente anziano

Il Prof. Bellelli di Milano ha approfondito questa tematica estremamente attuale, visto l'invecchiamento della popolazione a livello globale. Gli studi condotti in popolazioni anziane presentano risultati contrastanti sulla correlazione fra ipertensione arteriosa e demenza. Il trattamento antiipertensivo in pazienti affetti da demenza può peggiorare lo stato del deficit cognitivo/demenza soprattutto nel caso di trattamenti farmacologici aggressivi che determinano una riduzione significativa della pressione arteriosa nelle ore notturne. D'altro canto, recenti dati pubblicati su JAMA indicano come soggetti anziani ipertesi in trattamento farmacologico presentino un rallentamento significativo nell'evoluzione del deficit cognitivo rispetto a soggetti ipertesi non trattati. Da questo ed altri studi simili si evidenzia come sia la pressione arteriosa sistolica, e non la diastolica, a correlare in maniera significativa con l'insorgenza di deficit cognitivo nei pazienti ipertesi. Il relatore ha concluso il suo intervento affermando che il trattamento antiipertensivo può rallentare l'evoluzione del deficit cognitivo. Tuttavia, soprattutto in pazienti anziani con evidenti segni di fragilità, lo stesso trattamento, se non è sufficientemente equilibrato, può al contrario peggiorare lo stato cognitivo dei pazienti ed accelerare l'insorgenza di demenza.

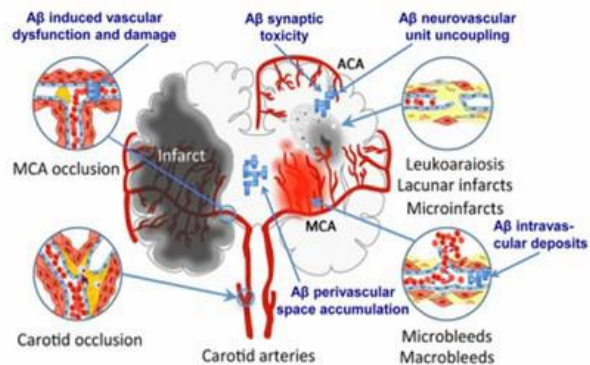


Giuseppe Bellelli  
(Milano, Italia)

Figure 2 Age distribution of number of persons with Alzheimer disease (AD) in the United States, 2010 through 2050



Ischemic brain lesions associated with hypertension may synergize to accelerate late onset Alzheimer disease evolution



Thorin E, Hypertension, 2015;65:36-38

**Ha senso trattare l'ipertensione arteriosa per ridurre il deficit cognitivo?**

**Qual è il tipo di demenza presente nei pazienti ipertesi?**

**Qual è l'effetto del trattamento farmacologico antiipertensivo sull'insorgenza di segni di deficit cognitivo?**

**Quale correlazione esiste fra variabilità pressoria e deficit cognitivo?**

**Quale correlazione esiste fra ipertensione arteriosa e livelli plasmatici di  $\beta$ -amiloide?**



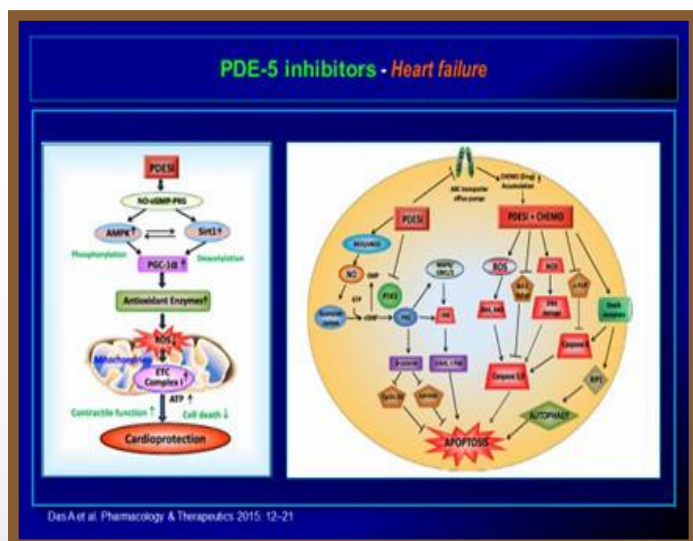
# HIGHLIGHTS

## Gli inibitori della 5 fosfodiesterasi nei pazienti con sindrome cardiorenale

Il Prof. Ferri da L'Aquila ha presentato dei recenti dati sull'utilizzo degli inibitori della 5 fosfodiesterasi in pazienti affetti da sindrome cardiorenale. I presupposti fisiopatologici sono molto interessanti ed anche i risultati negli studi condotti su pazienti affetti da scompenso cardiaco con ipertensione polmonare sono stati più che incoraggianti. Tuttavia, approfondendo ulteriormente l'analisi, risulta evidente come nei soggetti scompensati senza ipertensione polmonare, i dati di efficacia e di *safety* non mostrino nessun beneficio apparente. Le condizioni che determinano la controindicazione dell'utilizzo di questi farmaci sono la cardiomiopatia ipertrofica e la somministrazione di nitrati. Nella popolazione anziana non sono stati pubblicati sufficienti dati nell'anziano e, di conseguenza, le evidenze sono troppo scarse.



**Claudio Ferri**  
(L'Aquila, Italia)



**FDA – warning letter**

**CONTRAINDICATIONS**  
Consistent with its known effects on the nitric oxide/cGMP pathway (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**), VIAGRA was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its administration to patients who are using organic nitrates, either regularly and/or intermittently, in any form is therefore contraindicated. . . .

**WARNINGS**  
There is a potential for cardiac risk of sexual activity in patients with preexisting cardiovascular disease. Therefore, treatments for erectile dysfunction, including VIAGRA, should not be generally used in men for whom sexual activity is inadvisable because of their underlying cardiovascular status. . . .

**Quali sono i dati relativi all'ospedalizzazione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco in Italia?**

**Quali sono i trattamenti farmacologici raccomandati dalle linee guida pubblicate nel 2013 per i pazienti affetti da sindrome cardiorenale?**

**Qual è l'effetto del Nebivololo sulla sintesi di monossido d'azoto nei pazienti affetti da sindrome cardiorenale?**





# HIGHLIGHTS

## Come trattare l'ipertensione resistente?

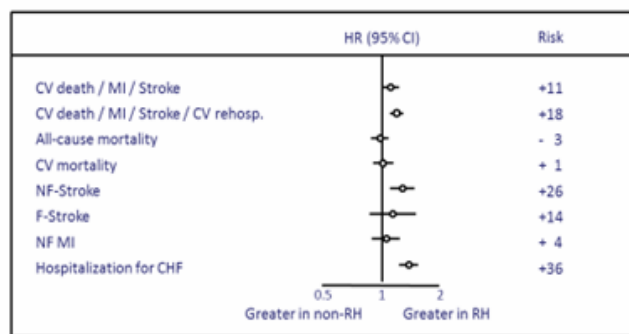
Il Prof. Taddei di Pisa ha approfondito il tema relativo al trattamento dell'ipertensione resistente. Le linee guida definiscono questo quadro come una condizione patologica che necessita di ulteriori indagini diagnostiche e non come una malattia incurabile. Questi pazienti assumono da tre a quattro farmaci senza benefici apparenti in termini di riduzione e/o controllo dei valori pressori. Il problema è capire se ci si trova davanti a ipertensione veramente resistente alla terapia ovvero a forme definibili come pseudo resistenti quali: bassa compliance del paziente alla terapia, stili di vita inadeguati, presenza di patologie sistemiche che determinano a loro volta uno stato di ipervolemia plasmatica. Il relatore ha approfondito questi punti arrivando alla conclusione che si può effettivamente parlare di ipertensione resistente nei casi in cui, dopo avere escluso le cause sopracitate, oltre al mancato controllo pressorio in seguito all'utilizzo di almeno tre farmaci a dosaggi adeguati, è stato testato senza successo anche un agente antialdosteronico. Il relatore ha dedicato l'ultima parte del suo intervento alla presentazione di dati sulla denervazione renale come ultima strategia terapeutica da applicare in caso di ipertensione resistente.



**Stefano Taddei**  
(Pisa, Italia)

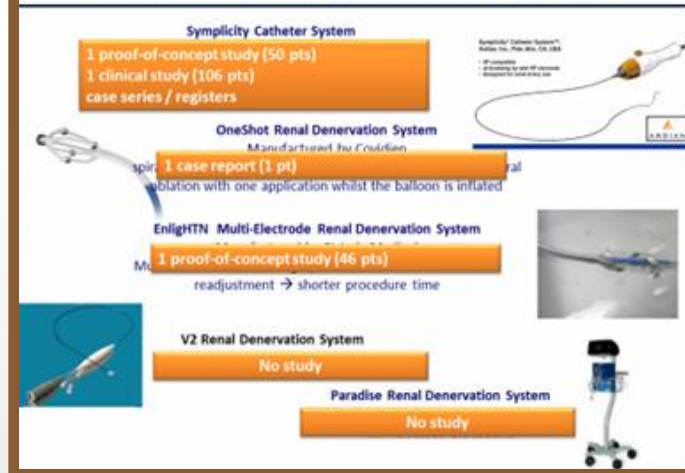
### Patients with resistant hypertension have a greater CV Risk!

Adjusted Multivariate Hazard Ratio of Events  
in RH (n = 6790) vs Non-RH (n = 46740)



Kumbhani DJ et al., Eur Heart J 2013

### Denervazione renale: devices RF e US con marchio CE



**Quali sono le condizioni che definiscono la cosiddetta ipertensione pseudo resistente?**

**Quanto pesa l'effetto "white coat" sulla corretta diagnosi di ipertensione resistente alla terapia?**

**Quali sono i principali presidi terapeutici applicabili?**

**La denervazione renale è un presidio efficace e risolutivo?**



# HIGHLIGHTS

## Acido urico, ipertensione e diabete: un'associazione casuale o esiste un preciso rapporto di causalità?

Il Prof. Desideri da L'Aquila ha presentato dei dati su questa associazione, definendola tutt'altro che casuale. L'iperuricemia infatti non solo è effetto ma anche causa dell'ipertensione e del dismetabolismo glucidico. Iperuricemia, ipertensione e diabete sono legate da un rapporto di covarianza e questa correlazione è presente soprattutto nelle persone di genere femminile di età < a 50 anni. Dal punto di vista fisiopatologico questa correlazione sembra essere presente anche fin dalla vita intrauterina. L'aumento dei livelli plasmatici di acido urico determina delle lesioni vascolari che non sono controbilanciate dalla semplice riduzione della pressione arteriosa. È necessario pertanto intervenire con presidi terapeutici in grado di correggere l'alterazione metabolica sottesa. Il relatore nell'ultima parte del suo intervento ha presentato dati sulla correlazione fra prevalenza di ipertensione arteriosa, malattia cardiovascolare e livelli plasmatici di acido urico in pazienti trattati con gli inibitori della xantina ossidasi.



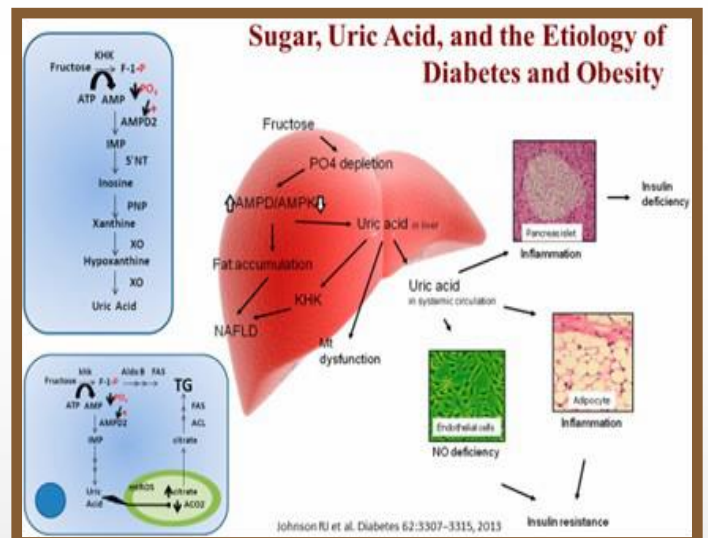
Giovambattista Desideri  
(L'Aquila, Italia)

### Uric acid, hypertension and diabetes: casual or causal associations?

#### Causal inference

Identification of the cause or causes of a phenomenon:

- ❖ *establishing covariation effect*
- ❖ *the elimination of plausible alternative causes*
- ❖ *a time-order relationship with the cause preceding the effect*



**Quale correlazione esiste fra acido urico, pressione arteriosa e rischio cardiovascolare nei bambini?**

**Quanto aumenta il rischio di diabete di tipo 2 in pazienti iperuricemici?**

**Qual è il meccanismo fisiopatologico che sottende allo sviluppo di ipertensione nei soggetti iperuricemici?**

**Quali sono i livelli di uricemia oltre i quali aumenta in maniera significativa il rischio cardiovascolare?**



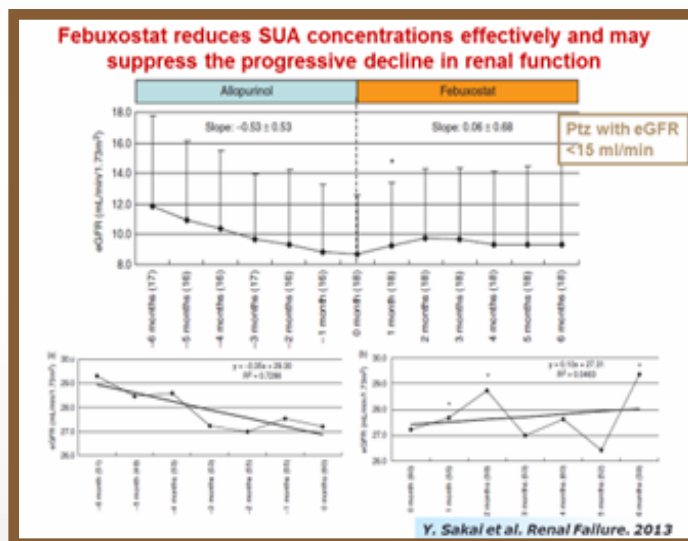
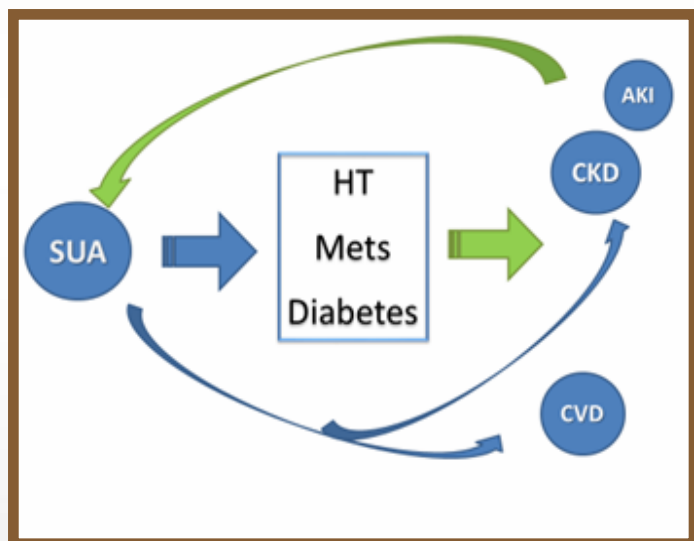
# HIGHLIGHTS

## L'acido urico e il danno renale

La Prof.ssa Viazi di Genova ha presentato dei dati recenti sulla correlazione fra acido urico e danno renale, sia per quanto riguarda il versante vascolare, sia per quello strutturale organico, quale tubuli e glomeruli. In studi su cellule tubulari renali, la presenza di alti livelli di acido urico determina la riduzione della vitalità cellulare e aumenta i fenomeni di apoptosi. La prova definitiva della correlazione fra acido urico e danno renale è stata ottenuta da studi condotti con farmaci ipouricemizzanti quali allopurinolo e febuxostat. Quest'ultimo in particolare, ha ridotto i livelli plasmatici di acido urico in pazienti con filtrato glomerulare < 15 ml/min bloccando il progressivo declino della funzionalità renale.



**Francesca Viazi**  
(Genova, Italia)



- Quali sono le condizioni patologiche che correlano con i livelli plasmatici di acido urico?
- Qual è il livello di predizione dell'iperuricemia sulla valutazione dell'outcome in pazienti con trapianto renale?
- Qual è il livello di rischio nei pazienti iperuricemici di sviluppare quadri di malattia renale?
- Quanto è predittiva l'iperuricemia per l'insorgenza di danno renale acuto in pazienti sottoposti a bypass coronarico?



# HIGHLIGHTS

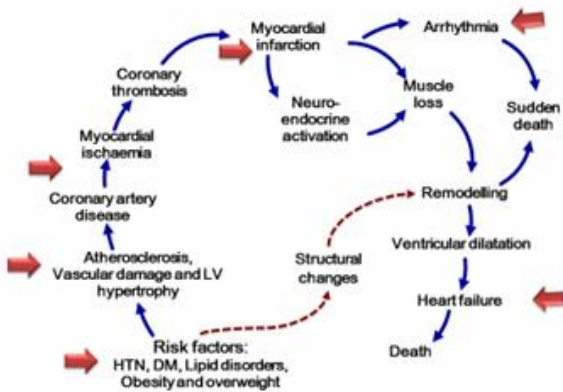
## L'iperuricemia asintomatica e malattia cardiovascolare: è tempo di agire?

Il Prof. Borghi di Bologna ha approfondito questa tematica partendo dai meccanismi fisiopatologici che legano l'iperuricemia, anche asintomatica, all'insorgenza di malattia cardiovascolare. I soggetti iperuricemici hanno un elevato rischio di diventare ipertesi nel corso degli anni. La riduzione dei livelli di acido urico fin dall'età adolescenziale contribuisce all'abbassamento significativo della pressione arteriosa. L'acido urico inoltre è un fattore di rischio non solo di ipertensione ma anche di sindrome metabolica e di danno d'organo bersaglio. L'impatto dell'uricemia sul danno d'organo bersaglio si manifesta a livello sistemico sul cuore, sul rene e, più in generale, su svariati distretti vascolari. Questo fenomeno determina l'aumento degli eventi cardiovascolari, anche in presenza di livelli di acido urico inferiori a quelli considerati fuori della norma. Il relatore nell'ultima parte del suo intervento ha presentato dei dati sul trattamento farmacologico di pazienti con scompenso cardiaco e iperuricemia e sull'effetto della terapia anche sull'incidenza di eventi cardiovascolari.



**Claudio Borghi**  
(Bologna, Italia)

### Chain of events leading to cardiovascular disease



Dzau V et al, Circulation 2000 (mod)



### Febuxostat: RCT with CV outcome

Trial	Drug	1 <sup>o</sup> objective	Reference
BP control	Febuxostat vs. Allopurinol	Clinic and ABPM	NCT01701622*
Coronary endothelial dysfunction	Febuxostat vs. Placebo	Coronary flow	NCT01763996*
BP control	Febuxostat vs. Placebo	ABPM	NCT01496489*
Exercise tolerance in chronic angina	Febuxostat vs. Placebo	Exercise test (ETT)	NCT01549977*
Vascular structure and function FORWARD Study	Febuxostat vs. Allopurinol	Carotido-Femorale PWV	EUDRACT2014-5567-33
Major CV disease-FREED Study	Febuxostat vs. Placebo	MACE	NCT01984749*

\*ClinicalTrials.gov

**Qual è la catena di eventi che legano l'iperuricemia alla malattia cardiovascolare?**

**Qual è il range di normalità dell'acido urico?**

**Qual è il tempo di sviluppo di ipertensione arteriosa in presenza di iperuricemia?**

**Qual è la correlazione fra iperuricemia e diabete?**

**A quali livelli di uricemia può aumentare il manifestarsi di eventi cardiovascolari?**



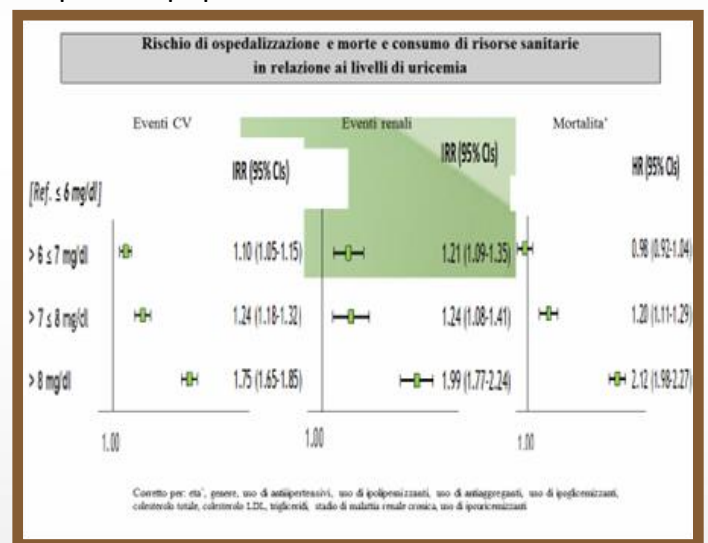
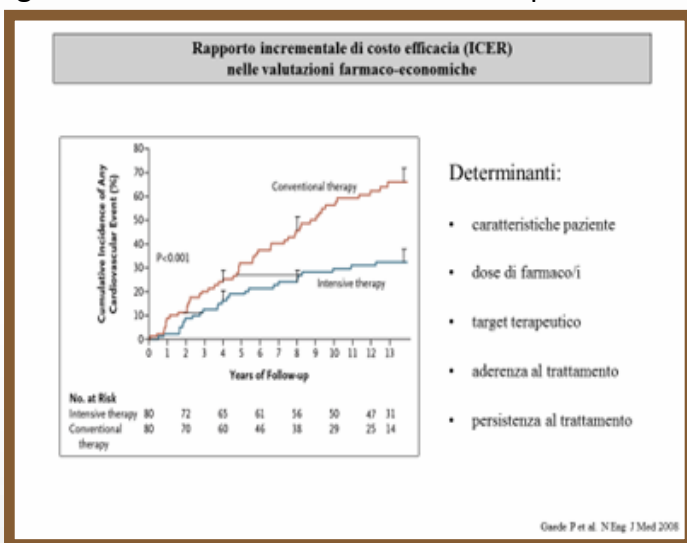
# HIGHLIGHTS

## L'acido urico come target di trattamento dal punto di vista farmaco-economico

Il Prof. Degli Esposti ha svolto la sua relazione partendo dal concetto di farmaco-economia. La limitatezza delle risorse a disposizione implica la necessità di impostare dei criteri di scelta tra soluzioni alternative che concorrono allo stesso ammontare di risorse; la farmaco-economia è la scienza che ci permette di impostare questi criteri. Il relatore ha presentato dei dati basati sulla valutazione della conoscenza dell'uricemia nella pratica clinica, sulla valutazione del rischio di ospedalizzazione e morte in relazione ai livelli di uricemia, sulla definizione del consumo di risorse sanitarie in relazione ai livelli di uricemia e sulla valutazione della terapia ipouricemizzante nella pratica clinica utilizzando i dati raccolti in archivi amministrativi e clinici di 3 ASL, a partire dal 2009 su tutta la popolazione presente sul territorio. Il relatore ha concluso il suo intervento sottolineando la necessità di continuare a monitorare il consumo di risorse al fine di migliorarne l'allocazione che si traduce in un miglioramento dei benefici in termini di prestazioni sanitarie per la popolazione.



**Ezio Degli Esposti**  
(Ravenna, Italia)



**Qual è la gerarchia dei parametri di valutazione di un farmaco in una prospettiva economica?**

**Cosa si intende per rapporto incrementale di costo/efficacia?**

**Quanto pesa il PIL pro capite nella valutazione di accettabilità del rapporto costo/efficacia?**

**Quali sono i livelli di consumo di risorse sanitarie in relazione ai livelli di uricemia?**

**Qual è la percentuale di aderenza alla terapia in rapporto ai livelli di uricemia emersa dallo studio condotto nelle 3 ASL?**



# HIGHLIGHTS

## Sindrome metabolica, obesità e rischio cardiovascolare

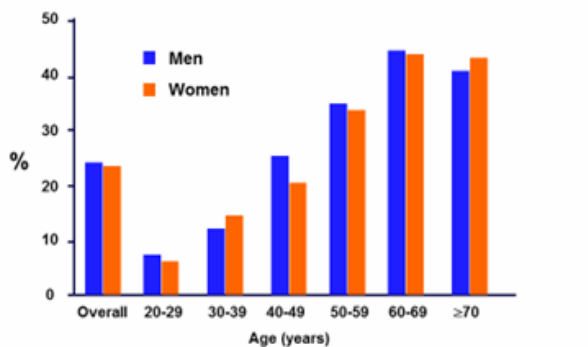
La Prof.ssa Del Vecchio ha parlato della correlazione fra sindrome metabolica, obesità e rischio cardiovascolare. La sindrome metabolica è caratterizzata dalla presenza di almeno tre di queste patologie: obesità addominale, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL, ipertensione arteriosa e iperglicemia. I principali fattori di rischio sono: obesità, età avanzata, inattività fisica, fumo, stato postmenopausale, dieta ad alto contenuto di carboidrati, assunzione di alcool e predisposizione genetica. La sindrome metabolica è un quadro patologico particolarmente frequente nei Paesi ad alto tenore di vita. Le sue principali comorbidità sono il diabete di tipo 2, la malattia cardiovascolare e l'insufficienza renale cronica. L'associazione fra sindrome metabolica e insufficienza renale cronica è stata rilevata in svariati studi epidemiologici e la sua prevalenza cresce proporzionalmente al numero dei quadri patologici presenti che compongono questa sindrome. D'altro canto, sia la sindrome metabolica che l'obesità, prese singolarmente, sono fattori di rischio indipendenti per insufficienza renale cronica.



Lucia Del Vecchio  
(Lecco, Italia)

### Prevalence of the metabolic syndrome among US adults

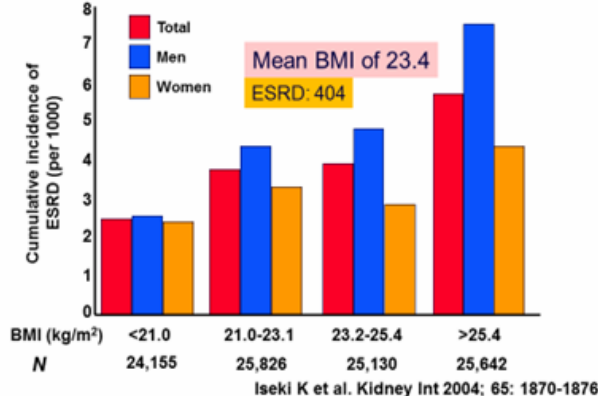
Findings from the NHANES III (n=8,814)



Ford ES et al. JAMA 2002; 287: 356-359

### Association between obesity and the risk of developing end-stage renal disease

1983 community-based screening in Okinawa, Japan



Qual è la correlazione fra adipokine e malattia renale cronica?

Qual è il livello di correlazione fra obesità e il rischio di sviluppare insufficienza renale in stadio terminale?

È l'insulino-resistenza il fattore che determina il peggioramento della funzionalità renale in corso di sindrome metabolica?

Qual è il rapporto fra obesità e glomerulopatia?



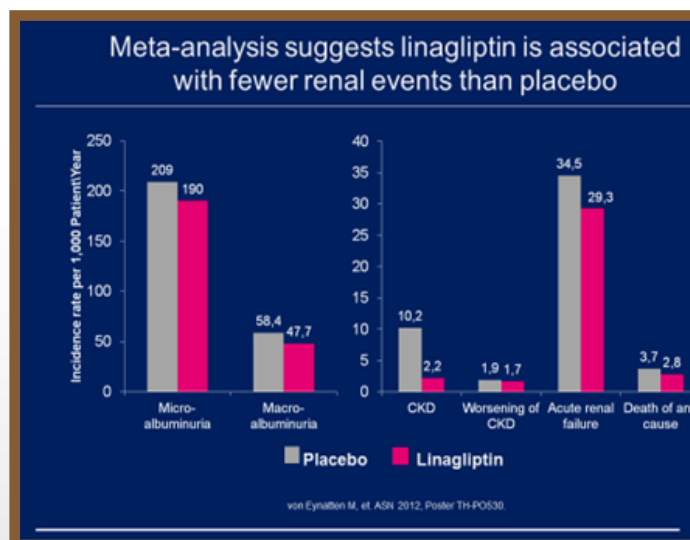
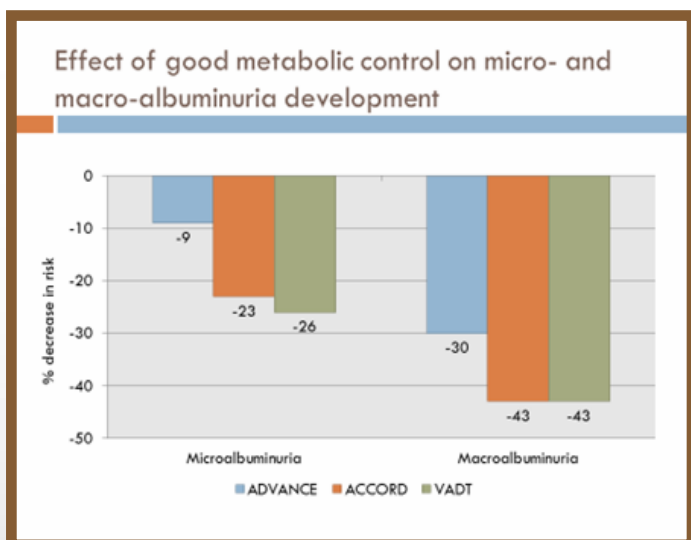
# HIGHLIGHTS

## Trattamento ipoglicemico in pazienti diabetici con malattia renale cronica

Il Prof. Trevisan di Bergamo ha approfondito questa tematica basata sullo stretto rapporto fra glicemia e micro/macroalbuminuria. Il trattamento ipoglicemizante intensivo rallenta l'evoluzione della malattia renale ma al tempo stesso espone il paziente nefropatico al rischio di ipoglicemia che, a sua volta, può indurre nel paziente la perdita di compliance alla terapia. I farmaci ipoglicemizanti tradizionali, quali sulfaniluree e insulina, sono metabolizzati a livello renale e questo fattore ne limita l'utilizzo. Inoltre mancano delle linee guida specifiche per il trattamento dei pazienti diabetici con insufficienza renale di grado elevato. Per quanto riguarda i nuovi farmaci, il relatore ha presentato dei dati sulla somministrazione delle gliptine e degli agonisti dei recettori GLP1. Per quanto riguarda questi ultimi, pur nella scarsità dei dati, il loro utilizzo sembra produrre effetti positivi: non solo migliorano il controllo metabolico, non determinano aumento di peso e riducono la pressione arteriosa. Il relatore ha concluso il suo intervento sottolineando che la somministrazione delle gliptine o degli agonisti dei recettori GLP1 in associazione con metformina (quando possibile) e con insulina, favorisce il raggiungimento di un buon controllo metabolico in pazienti diabetici con ridotta funzionalità renale.



**Roberto Trevisan**  
(Bergamo, Italia)



**Quali sono le caratteristiche del farmaco ipoglicemizante ideale per i pazienti diabetici con malattia renale cronica?**

**Quali sono le raccomandazioni delle linee guida per il trattamento ipoglicemizante in pazienti affetti anche da malattia renale cronica?**

**Quali sono i dati di letteratura relativi all'utilizzo di linagliptina in questa tipologia di pazienti?**



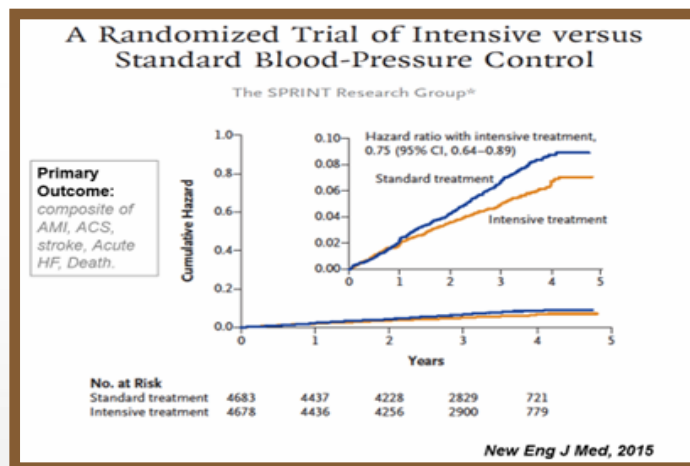
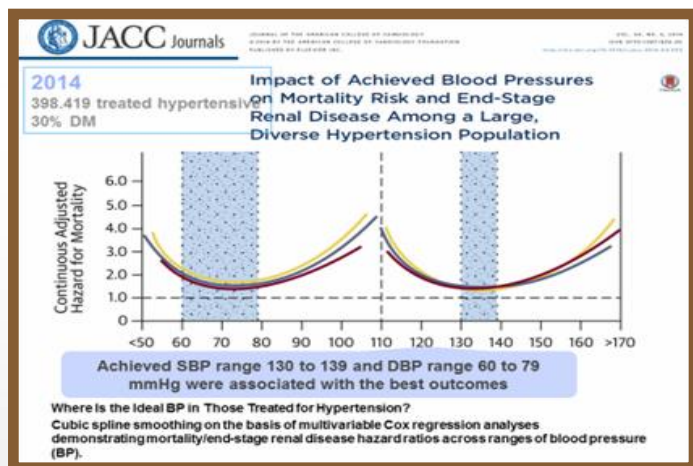
# HIGHLIGHTS

## Il trattamento antiipertensivo nei pazienti affetti da malattia cronica renale

Il Prof. Pontremoli di Genova, Chairman del convegno, ha approfondito questo tema di primaria importanza vista l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale tipica dei pazienti ipertesi e più in particolare di quelli affetti anche da diabete di tipo 2. La presenza di albuminuria sicuramente peggiora la prognosi. Tuttavia, esiste una alta percentuale di pazienti che progrediscono verso lo stato di insufficienza renale terminale in assenza di micro o macro albuminuria. I punti principali toccati dal relatore sono stati: l'individuazione del target di pressione arteriosa da raggiungere nei pazienti con malattia renale cronica e il rapporto fra inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone e la protezione renale. Per quanto riguarda il primo punto, il relatore ha sottolineato che l'abbassamento della pressione arteriosa riduce l'albuminuria ma non sempre questo dato correla con la riduzione dell'incidenza di insufficienza renale terminale. La somministrazione di ACE inibitori e di inibitori dell'angiotensina II in associazione, in tutti gli studi clinici di confronto, compresi gli studi di registro, ha peggiorato la prognosi dei pazienti con malattia renale cronica in termini di outcome. Il relatore ha concluso la sua presentazione affermando che è necessario migliorare ulteriormente i protocolli terapeutici al fine di migliorare l'outcome di questi pazienti.



Roberto Pontremoli  
(Genova, Italia)



**Quali sono i livelli target di pressione arteriosa da raggiungere nei pazienti nefropatici ipertesi affetti da diabete di tipo 2?**

**Qual è l'impatto del raggiungimento dei target di pressione arteriosa sul rischio di mortalità?**

**Quale effetto ha l'associazione aliskiren-enalapril sulla funzionalità renale in pazienti diabetici ipertesi?**

**Quali sono le nuove molecole in studio per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici con un effetto protettivo anche sulla funzione renale?**





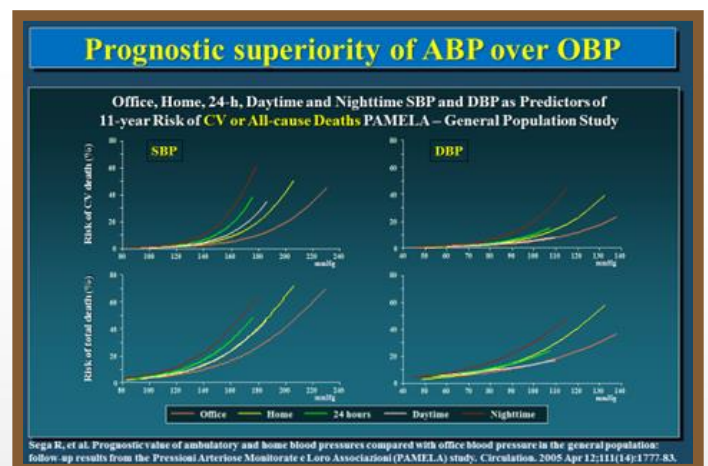
# HIGHLIGHTS

## Il monitoraggio della pressione nella 24 ore nei pazienti affetti da malattia renale cronica

Il Prof. Parati di Milano, affrontando questo tema, ha affermato che il monitoraggio pressorio delle 24 ore, pur non essendo una metodica ancora capillarmente diffusa, è in realtà l'unica in grado di fornire misurazioni attendibili della pressione arteriosa. I dati pubblicati su pazienti nefropatici sono ancora insufficienti per stabilire delle specifiche soglie pressorie di diagnosi di malattia. Di fatto i valori presi a riferimento sono gli stessi dei pazienti non nefropatici. Per quanto riguarda la stratificazione del rischio di mortalità a cui questi pazienti sono esposti, il monitoraggio pressorio delle 24 ore è un predittore migliore rispetto alla metodica classica con sfigmomanometro. Il grosso vantaggio del monitoraggio pressorio nelle 24 ore è il controllo notturno della pressione arteriosa che rende possibile individuare i pazienti *dipper* e *non-dipper*. Grazie a queste informazioni è ora possibile non solo selezionare i pazienti realmente ipertesi ma anche stratificarli in base al loro livello di rischio cardiovascolare. Con questa metodica inoltre è possibile misurare la variabilità pressoria, valore che correla col danno d'organo. Il problema ancora non risolto è l'individuazione dei target pressori da raggiungere col trattamento farmacologico nei pazienti nefropatici. Il relatore ha presentato lo schema dello studio ARTEMIS, disegnato appositamente per ottenere questa informazione.



Gianfranco Parati  
(Milano, Italia)



Quando sono stati prodotti i primi rilevatori della pressione arteriosa delle 24 ore?

Quali sono i principali significati prognostici della misurazione della pressione nelle 24 ore?

Perché è così importante misurare i livelli pressori notturni?

Qual è la prevalenza di ipertensione mascherata e di ipertensione da camicie bianche nei pazienti nefropatici?

Quali sono le principali caratteristiche dello studio ARTEMIS?



# HIGHLIGHTS

## L'ipertrofia ventricolare sinistra: importante indicatore prognostico

La Prof.ssa Muiesan di Brescia ha affrontato questo tema sottolineando che la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari a breve termine. Dal punto di vista prognostico, la metodica più efficace è rappresentata dalla misurazione della pressione arteriosa centrale mediante monitoraggio pressorio delle 24 ore. Il trattamento dell'ipertrofia ventricolare si basa sull'utilizzo degli ACE inibitori, degli inibitori dell'angiotensina II e dei calcio antagonisti. La riduzione dell'ipertrofia ventricolare migliora la prognosi in termini di riduzione di rischio di eventi cardiovascolari. Questi pazienti tuttavia restano esposti ad un livello di rischio residuo in quanto il quadro ipertrofico non è completamente reversibile. Per quanto riguarda i pazienti con malattia renale cronica e ipertrofia ventricolare, la presenza dei due quadri patologici aumenta in maniera significativa il rischio cardiovascolare. Anche i pazienti diabetici nei quali la presenza di ipertrofia ventricolare è frequente sono esposti ad un livello di rischio più elevato.



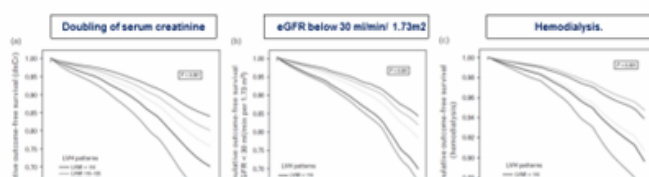
**Maria Lorenza Muiesan**  
(Brescia, Italia)

### Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk

Costas Tsioufis<sup>a</sup>, Peter Kokkinos<sup>a</sup>, Chris MacManus<sup>a</sup>, Costas Thomopoulos<sup>b</sup>, Charles Faselis<sup>a</sup>, Michael Doumas<sup>a</sup>, Christodoulos Stefanadis<sup>b</sup> and Vasilios Papademetriou<sup>a</sup>

*J Hypertens 2010*

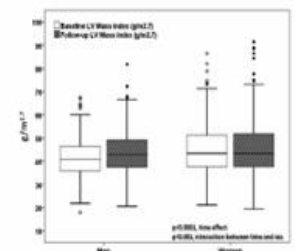
6163 men with high CV risk (68W13 years, 23% with coronary artery disease, 34% with diabetes, 83% with hypertension and 30% smokers) followed for a period of 14 years



**Conclusion** Increased left ventricular mass is a predictor of subsequent kidney dysfunction and should be considered in renal risk stratification in a broad spectrum of men with high cardiovascular risk\*

### Lack of Reduction of Left Ventricular Mass in Treated Hypertension: The Strong Heart Study

	B	P Value	OR	95% CI for OR (Lower to Upper)
Age, y	0.02	<0.007	1.02	1.01 to 1.04
Female sex (ref)	-0.57	<0.003	0.56	0.38 to 0.83
Degree of family relatedness*	0.86	<0.45	2.36	0.25 to 22.0
Baseline LV mass (ref) (g)	-0.06	<0.0001	0.94	0.92 to 0.96
Baseline systolic BP, mm Hg	0.08	<0.0001	1.08	1.05 to 1.12
Baseline diastolic BP, mm Hg	0.02	<0.03	1.02	1.00 to 1.03
BP, mm Hg	0.01	<0.09	1.02	1.00 to 1.03
Baseline heart rate, bpm				
Baseline urinary albumin/creatinine, mg/g	0.49	<0.001	1.63	1.21 to 2.19
Change in systolic BP, % of baseline	0.04	<0.0001	1.04	1.02 to 1.06
Follow-up hypertension (ref)	-0.49	<0.08	0.61	0.36 to 1.06
Constant	-2.29	<0.07		



In multivariable logistic regression, lack of decrease in LVMI was associated with:  
-initially higher BMI  
-urinary albumin/creatinine ratio  
-older age  
-female gender  
-change in BP over time of follow up

de Simone et al. J Am Heart Ass 2013

**Quali sono i limiti elettrocardiografici di rilevazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra?**

**Quale correlazione esiste fra ipertrofia ventricolare sinistra e aritmie sopraventricolari?**

**Qual è la correlazione fra ipertrofia ventricolare sinistra e ipertensione notturna?**



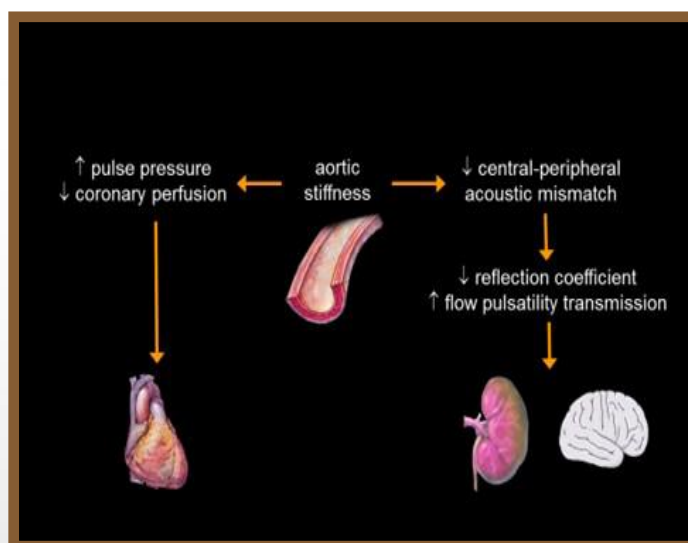
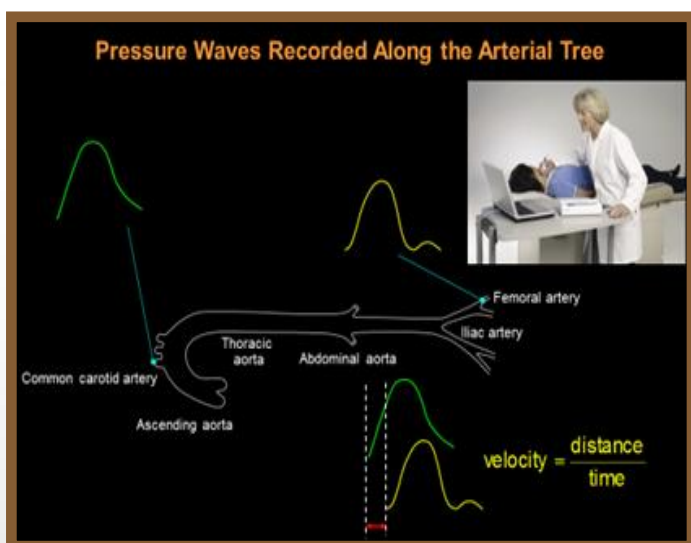
# HIGHLIGHTS

## La rigidità vascolare e l'aumento della velocità di propagazione dell'onda sfigmica

Il Prof. Schillaci di Perugia ha approfondito il concetto di rigidità vascolare, dove a ridursi è la portata di sangue che determina l'aumento della velocità dell'onda sfigmica. Oggi è possibile misurare la velocità mediante la misurazione carotideo-femorale. Gli standard di normalità sono pari a 10 m/s. In presenza di velocità superiori hanno inizio i fenomeni di adattamento cardiaco che preludono all'instaurazione dell'ipertrofia concentrica della camera ventricolare. La rigidità aortica, inoltre, determina un aumento dell'energia cinetica che raggiunge gli organi bersaglio, quali rene e cervello. L'aumento della pulsatilità pressoria determina l'aumento della pressione a livello delle arteriole renali e di quelle cerebrali dando di fatto inizio alle alterazioni morfologiche tissutali. La misurazione della velocità dell'onda sfigmica aiuta a riclassificare i soggetti a rischio cardiovascolare indipendentemente dalla loro età. Al fine di ridurre la velocità è prima di tutto necessario abbassare la pressione arteriosa. Fra le varie classi farmacologiche quella più efficace è la classe dei  $\beta$ -bloccanti, soprattutto per il suo effetto sulla frequenza cardiaca.



**Giuseppe Schillaci**  
(Perugia, Italia)



**Quali sono le metodiche di misurazione della velocità di propagazione dell'onda sfigmica?**

**Qual è il valore prognostico della velocità di propagazione dell'onda sfigmica?**

**L'onda sfigmica alterata è un marker precoce di malattia?**

**Quali sono i trattamenti farmacologici più efficaci per ridurre la velocità di propagazione dell'onda sfigmica?**



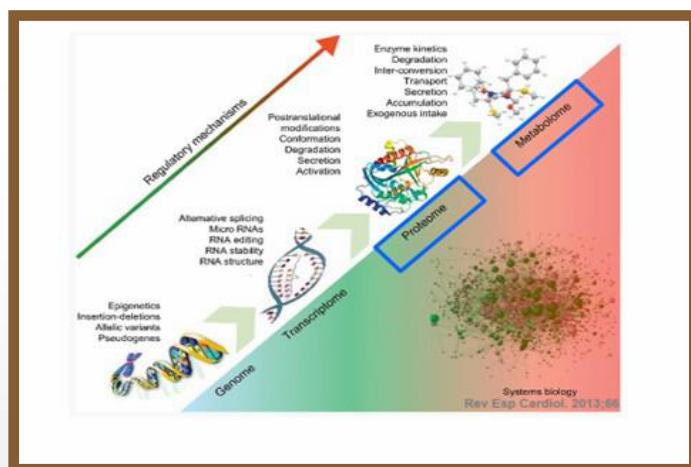
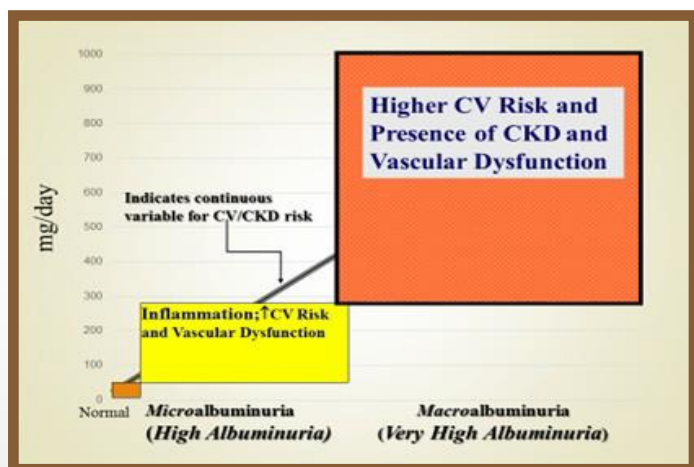
# HIGHLIGHTS

## La microalbuminuria: fattore di rischio o indicatore prognostico?

Il Prof. Ruilope di Madrid ha presentato dati sulla microalbuminuria come fattore di rischio per malattia cardiovascolare e malattia renale. La sua presenza peggiora in maniera significativa la prognosi nei pazienti affetti da qualunque forma di nefropatia ed accelera l'evoluzione verso la malattia renale terminale. Queste considerazioni rendono fondamentale il trattamento della microalbuminuria sia mediante i farmaci tradizionali, quali ACE inibitori e inibitori dell'angiotensina, sia mediante l'associazione con gli antagonisti dell'aldosterone. La presenza di microalbuminuria inoltre correla in maniera significativa con l'aumento dei valori pressori nelle ore notturne a causa di un effetto inibitorio esercitato sul sistema renina-angiotensina. Questa associazione sembra essere particolarmente presente in pazienti diabetici con bassi livelli di filtrazione glomerulare. In seguito a queste considerazioni il relatore ha presentato dati sull'utilizzo di nuovi presidi farmacologici atti a ridurre l'ipertensione arteriosa notturna. Il Prof. Ruilope ha concluso la sua presentazione sottolineando il ruolo centrale della protezione cardiovascolare e renale come fattore che, quanto meno, rallenta se non antagonizza l'azione dei fattori di rischio renali e cardiovascolari fra cui la microalbuminuria riveste un ruolo centrale.



Luis Miguel Ruilope  
(Madrid, Spagna)



Quale correlazione si instaura fra livelli di filtrazione glomerulare, albuminuria e rischio cardiovascolare?

Quanto incide sui livelli di rischio cardiovascolare l'insorgenza di nuovi casi di microalbuminuria nei pazienti ipertesi?

Qual è l'effetto del trattamento farmacologico antiipertensivo sui livelli di albuminuria?

Perché è necessario monitorare la pressione arteriosa notturna in pazienti con microalbuminuria?



# HIGHLIGHTS

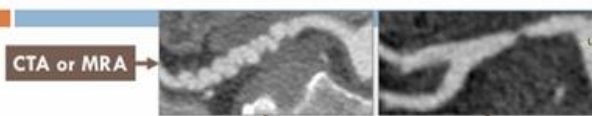
## La displasia fibromuscolare dalla clinica alla genetica

Il Prof. Persu di Brussels ha parlato di questa malattia idiopatica che colpisce la struttura muscolare dell'albero arterioso determinando la stenosi delle arterie di piccolo e medio calibro. La malattia è rara, si stima che la forma renale sia presente dallo 0,4% al 4% della popolazione. Le persone più a rischio sono di genere femminile e di età < 50 anni anche se può coinvolgere pazienti di età più avanzata. La diagnosi è resa possibile grazie alle tecniche di CTA e di MRA. Dal punto di vista terapeutico, la metodica di prima linea è la tecnica di rivascolarizzazione, la chirurgia vascolare può essere utilizzata in caso di restenosi. Il vero problema di questa malattia è che colpisce contemporaneamente più letti vascolari tanto da poter parlare di malattia sistemica. Alla base di questa patologia può esistere una predisposizione genetica.



**Alexandre Persu**  
(Bruxelles, Belgio)

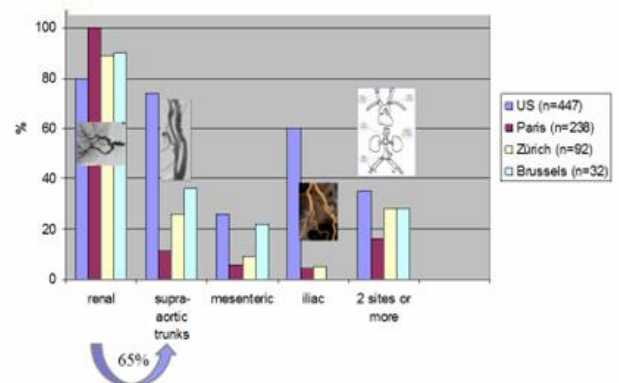
### Differences according to the radiological classification



Angiographic	Multifocal, 276	Focal, 61	p
<b>Men</b>	47 (17%)	19 (31%)	0.02
<b>Age at diagnosis, y</b>	49 [42, 58]	30 [25, 39]	<0.01
<b>Bilateral stenoses</b>	171 (62%)	13 (21%)	<0.01
<b>Small kidney</b>	19 (10%)	16 (33%)	<0.01
<b>Interventions*</b>	50 (35%)	28 (90%)	<0.01

\* Among patients with a FU ≥ 1 year Savard S et al, Circulation 2012;126:3062

### Distribution of FMD lesions



Persu et al. J Hypertens. 2014;32:1367-78.

**Qual è la prevalenza della forma renale silente di FMD?**

**Quali sono le strategie più efficaci di screening?**

**Quali sono le indicazioni per la rivascolarizzazione renale nei pazienti affetti da FMD?**

**Qual è la percentuale di pazienti che possono beneficiare del trattamento di rivascolarizzazione?**

**Quali sono i tratti genetici più comuni nei pazienti affetti da FMD?**



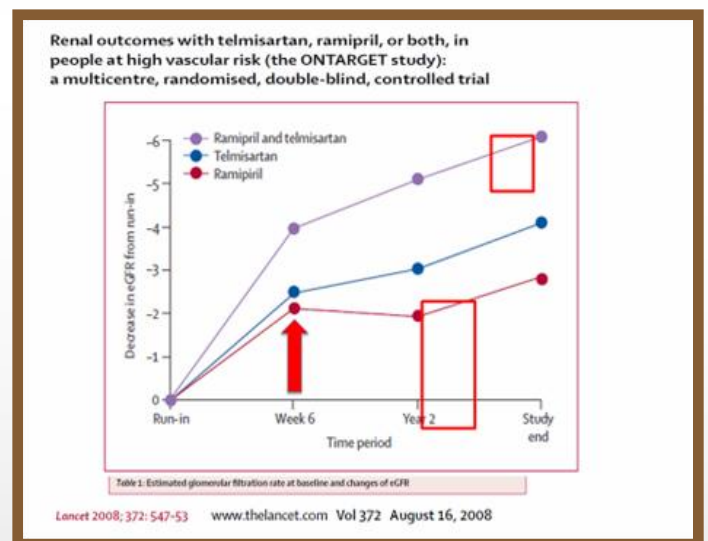
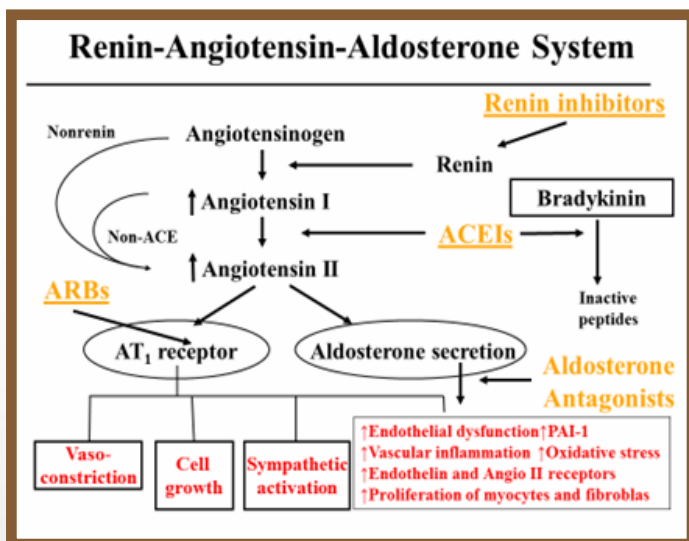
# HIGHLIGHTS

## L'inibizione del sistema RAA: monoterapia e terapie di combinazione a confronto in pazienti con malattia renale cronica

Il Prof. Bianchi di Livorno ha affrontato questa tematica alla luce dei trials condotti su pazienti affetti da ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e proteinuria in presenza di malattia renale cronica. I dati di letteratura non sostengono la terapia di combinazione basata sul doppio o triplo blocco del sistema RAA. Rispetto alla monoterapia aumentano in maniera significativa gli eventi avversi senza l'aggiunta di nessun beneficio. Alla luce di queste considerazioni, il doppio blocco del sistema RAA non può essere considerato una strategia terapeutica standard. Nei pazienti proteinurici l'associazione ACEi-ARB può essere indicata in casi selezionati e sotto stretto controllo. Nei pazienti proteinurici affetti da scompenso cardiaco può essere preso in considerazione l'utilizzo degli anti-aldosteronici in associazione con ACEi o ARB. Quando applicata, la terapia di combinazione deve comunque essere personalizzata in termini di dosaggio e titolazione. In tutti questi casi devono essere tenuti sotto stretto controllo gli indici di funzionalità renale, l'equilibrio acido-base e la potassiemia.



Stefano Bianchi  
(Livorno, Italia)



Quali sono i principali trials clinici condotti su pazienti in trattamento con terapia di combinazione?

Quali sono le basi fisiopatogenetiche che giustificano l'utilizzo della terapia di combinazione?

Quanto è utile associare un inibitore dell'aldosterone ad un ACEi o a un ARB in soggetti affetti da nefropatia proteinurica?



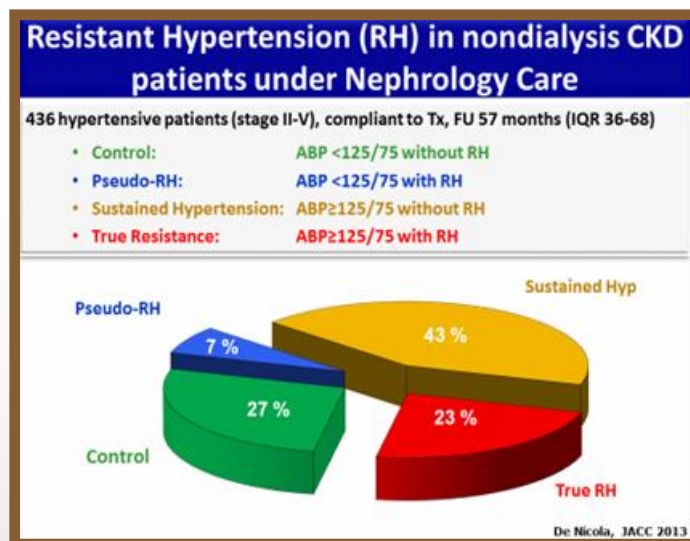
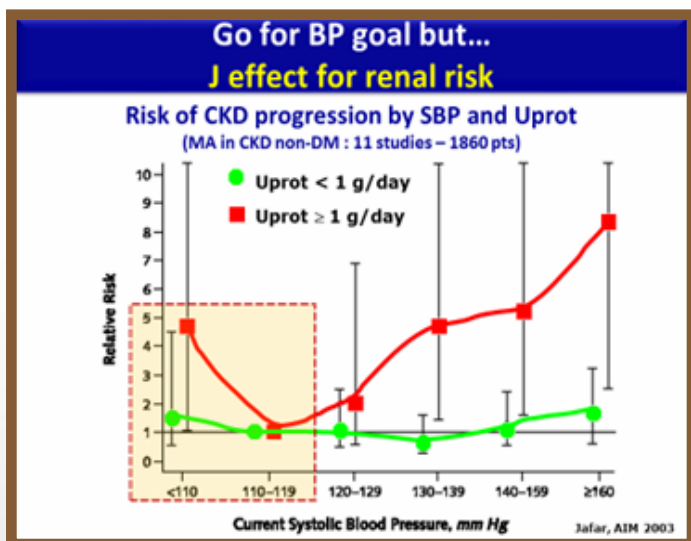
# HIGHLIGHTS

## L'ipertensione arteriosa nei pazienti con malattia renale: una sfida continua?

Il Prof. De Nicola di Napoli ha approfondito questa tematica caratterizzata da tutta una serie di problematiche ancora aperte quali: il target pressorio da raggiungere, le strategie diagnostiche ottimali e i protocolli terapeutici più efficaci. Per quanto riguarda il primo punto, non esistono delle linee guida condivise sul livello minimo di pressione arteriosa da raggiungere al fine di migliorare la funzionalità renale e al tempo stesso non danneggiare l'outcome dei pazienti in termini di eventi cardiovascolari. Esiste anche un problema diagnostico: in questi pazienti la prevalenza sia di ipertensione da camicie bianche che di ipertensione resistente è decisamente alta. Di conseguenza è necessario applicare delle metodiche diagnostiche adeguate quali ad esempio la misurazione della pressione arteriosa delle 24 ore. Dal punto di vista terapeutico, il problema principale è, e resterà sempre, il volume extracellulare che si traduce nella necessità di bilanciare l'assunzione di sodio con la dieta prima di impostare una qualunque terapia farmacologica.



Luca De Nicola  
(Napoli, Italia)



Esiste un effetto di J curve per rischio cardiovascolare nei pazienti nefropatici ipertesi in trattamento antiipertensivo?

Quanto è frequente l'ipertensione da camicie bianche nei pazienti nefropatici?

Qual è la prevalenza di ipertensione resistente nei pazienti nefropatici?

Qual è il valore pressorio consigliato dal relatore come target terapeutico da raggiungere?



# HIGHLIGHTS

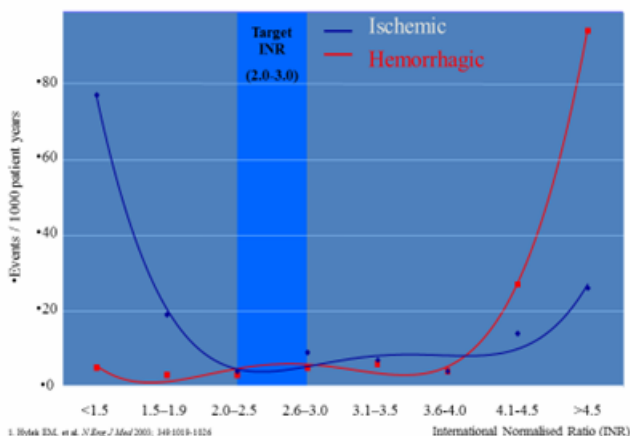
## La fibrillazione atriale nei pazienti affetti da malattia renale cronica: una vera sfida terapeutica

La Prof.ssa Genovesi di Milano ha approfondito questa tematica di elevato interesse vista l'incidenza di ictus e di sanguinamento nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e malattia renale. L'insufficienza renale cronica aumenta in maniera significativa l'incidenza di ictus nei pazienti affetti da fibrillazione atriale. In questi pazienti quindi deve essere applicata una terapia anticoagulante che a sua volta aumenta l'incidenza di sanguinamento. La finestra terapeutica è piuttosto stretta, l'INR deve essere mantenuto stabile fra 2 e 3. Gli anticoagulanti orali danno risultati discordanti sia sullo *stroke* che sull'emorragia. I nuovi anticoagulanti sembrano avere un effetto migliorativo, rispetto al Warfarin, sia sull'ictus che sul sanguinamento. Per quanto riguarda la funzione renale i dati sono meno evidenti, in particolare nei pazienti con insufficienza renale terminale.

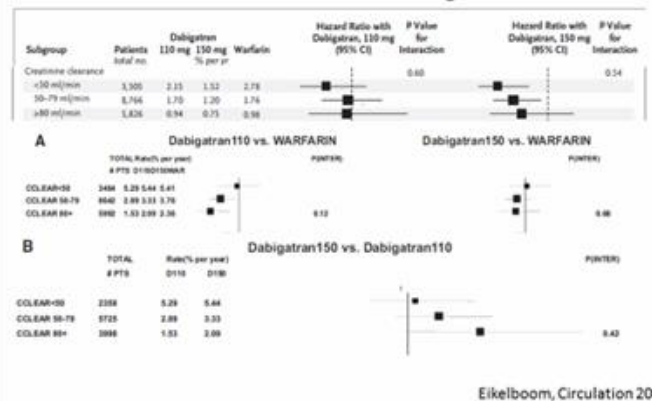


Simonetta Genovesi  
(Milano, Italia)

### Range terapeutico con VKA



### Dabigatran and renal function stroke and bleeding



Quali sono i principali score per monitorare il rischio di ictus emorragico nei pazienti con fibrillazione atriale e malattia renale?

Qual è la prevalenza di fibrillazione atriale nei pazienti con insufficienza renale terminale? Esiste una correlazione fra funzione renale e rischio di ictus?

Qual è l'effetto del Warfarin nei pazienti nefropatici con fibrillazione atriale?

Quali sono i dati relativi ai nuovi anticoagulanti orali?





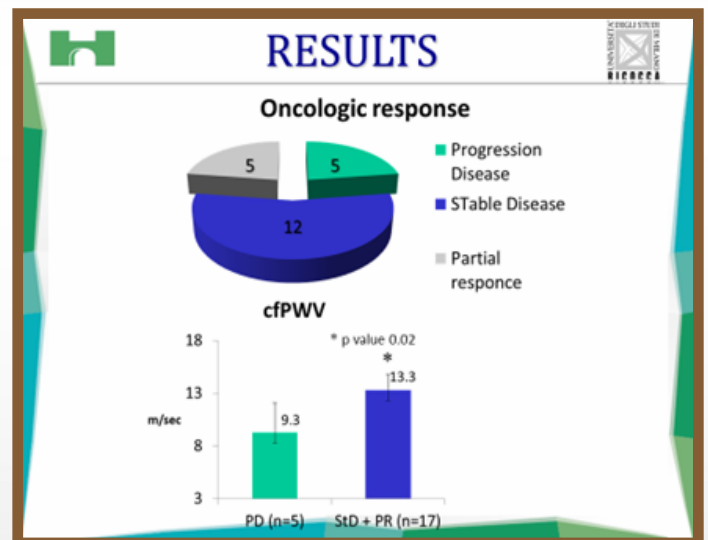
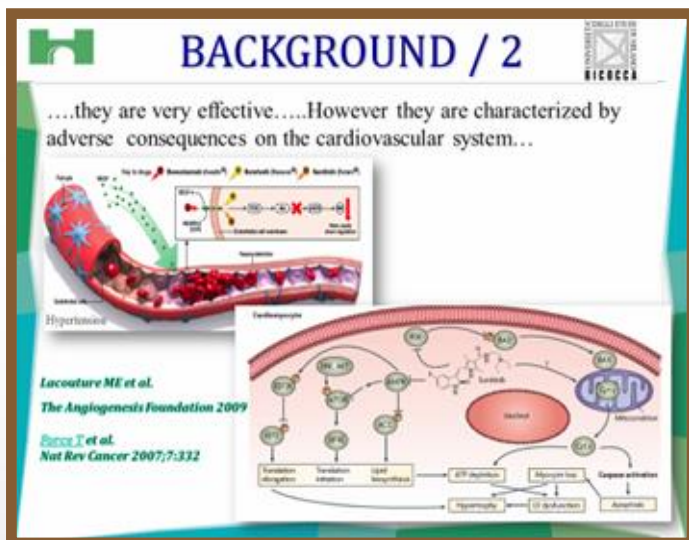
# HIGHLIGHTS

## La cardio-oncologia: è arrivato il suo momento?

La Prof.ssa Giannattasio di Milano ha affrontato questa tematica di estrema attualità visti i nuovi protocolli terapeutici in ambito oncologico. Gli inibitori della proliferazione endoteliale sono la nuova frontiera in campo oncologico, più in particolare nel trattamento dei tumori solidi. Questi farmaci, tuttavia, a livello cardiovascolare provocano incremento della pressione arteriosa e aumento della rigidità vascolare, in particolare in quei pazienti che rispondono positivamente alla terapia antineoplastica. In questi pazienti aumenta l'incidenza di scompenso cardiaco, di aritmie e di embolia polmonare. Questi dati indicano che nel prossimo futuro aumenterà la prevalenza di pazienti cardiopatici sopravvissuti a patologie neoplastiche.



Cristina Giannattasio  
(Milano, Italia)



**Quali sono i fattori di rischio cardiovascolari associati alla terapia oncologica?**

**Di quanto è migliorata la prognosi dei pazienti affetti da patologie oncologiche in seguito all'introduzione degli inibitori dell'angiogenesi nei protocolli terapeutici?**

**Quali sono i meccanismi fisiopatogenetici alla base dell'effetto tossico sul sistema cardiovascolare dei nuovi farmaci antineoplastici?**

**Quali sono i fattori predittivi di danno cardiovascolare in pazienti oncologici in trattamento con gli inibitori dell'angiogenesi?**



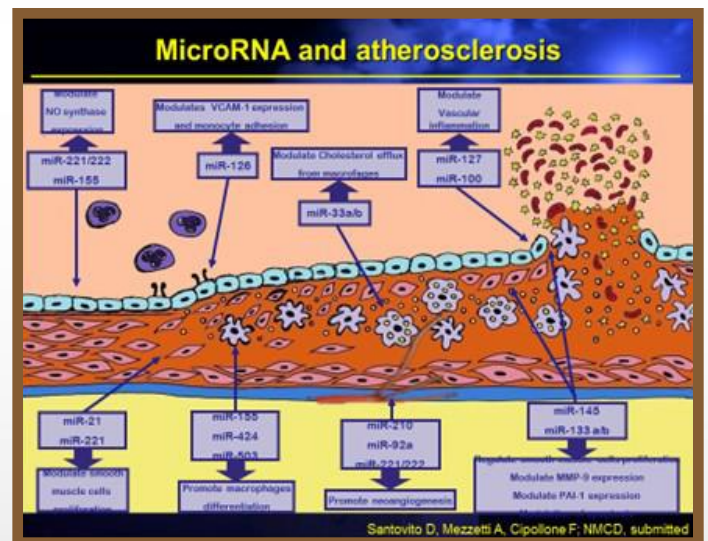
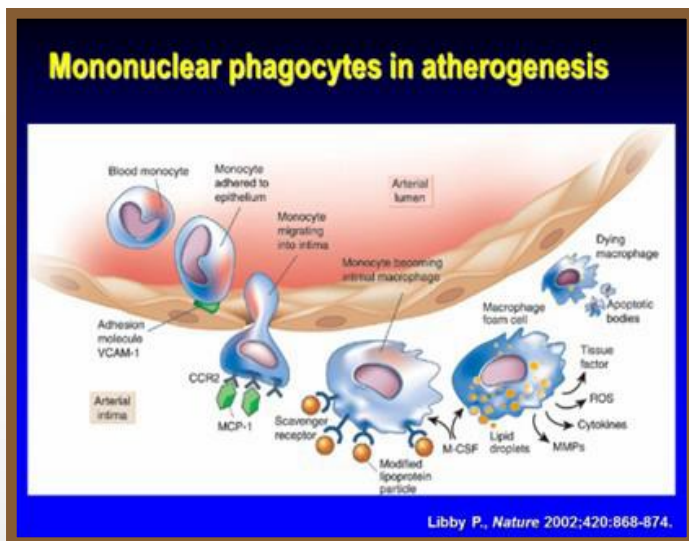
# HIGHLIGHTS

## Nuove scoperte in tema di aterosclerosi

Il Prof. Cipollone di Chieti ha presentato dei dati di recente pubblicazione in tema di aterosclerosi. I primi eventi che determinano l'insorgenza della placca aterosclerotica sono di origine infiammatoria. I processi infiammatori sono coinvolti anche nei fenomeni che portano alla rottura della placca ateromastica. Nella placca vulnerabile, gli infiltrati infiammatori sono particolarmente presenti e determinano la disgregazione del collagene a livello interstiziale, fattore che a sua volta determina un aumento dell'instabilità strutturale tissutale locale, fino alla rottura. La presenza di placche instabili è un indicatore di infiammazione sistemica, più che locale. I pazienti vulnerabili presentano più placche instabili in differenti distretti vascolari e questo dato dimostra il loro stato proinfiammatorio basale. Nella placca aterosclerotica sono presenti dei micro RNA che regolano molteplici processi proinfiammatori e la loro espressione può essere utilizzata per discriminare le placche asintomatiche da quelle sintomatiche. La prossima frontiera dal punto di vista farmacologico è rappresentata dallo sviluppo di nuovi farmaci anti microRNA.



**Francesco Cipollone**  
(Chieti, Italia)



**Quali sono i meccanismi che promuovono la rottura della placca aterosclerotica in presenza di infiammazione?**

**Qual è il rapporto colesterolo/infiammazione?**

**Quanto è importante l'effetto antiinfiammatorio delle statine nella riduzione della frequenza di eventi cardiovascolari?**

**Può l'infiammazione assurgere a target terapeutico anche in presenza di normali livelli di colesterolemia?**



# HIGHLIGHTS

Queste sono solo alcune delle tematiche trattate durante i lavori congressuali. Per un maggior approfondimento si rimanda al sito della **Fondazione Internazionale Menarini** dove sono presenti le relazioni congressuali in versione integrale.

Per seguire le presentazioni di questo convegno clicca su questo link: [www.fondazione-menarini.it/...](http://www.fondazione-menarini.it/...) e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



## Fondazione Internazionale Menarini

Centro Direzionale Milanofiori 20089 Rozzano (MI) - Edificio L - Strada 6  
Tel. +39 02 55308110 Fax +39 02 55305739 Email: [milan@fondazione-menarini.it](mailto:milan@fondazione-menarini.it)  
[www.fondazione-menarini.it](http://www.fondazione-menarini.it) - [www.facebook.com/fondazionemenarini](https://www.facebook.com/fondazionemenarini)