

Ipertensione arteriosa: Gender and age management

Daria Motta

**Ambulatorio di Nefrologia
Ospedale Sperino Oftalmico
S.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche**



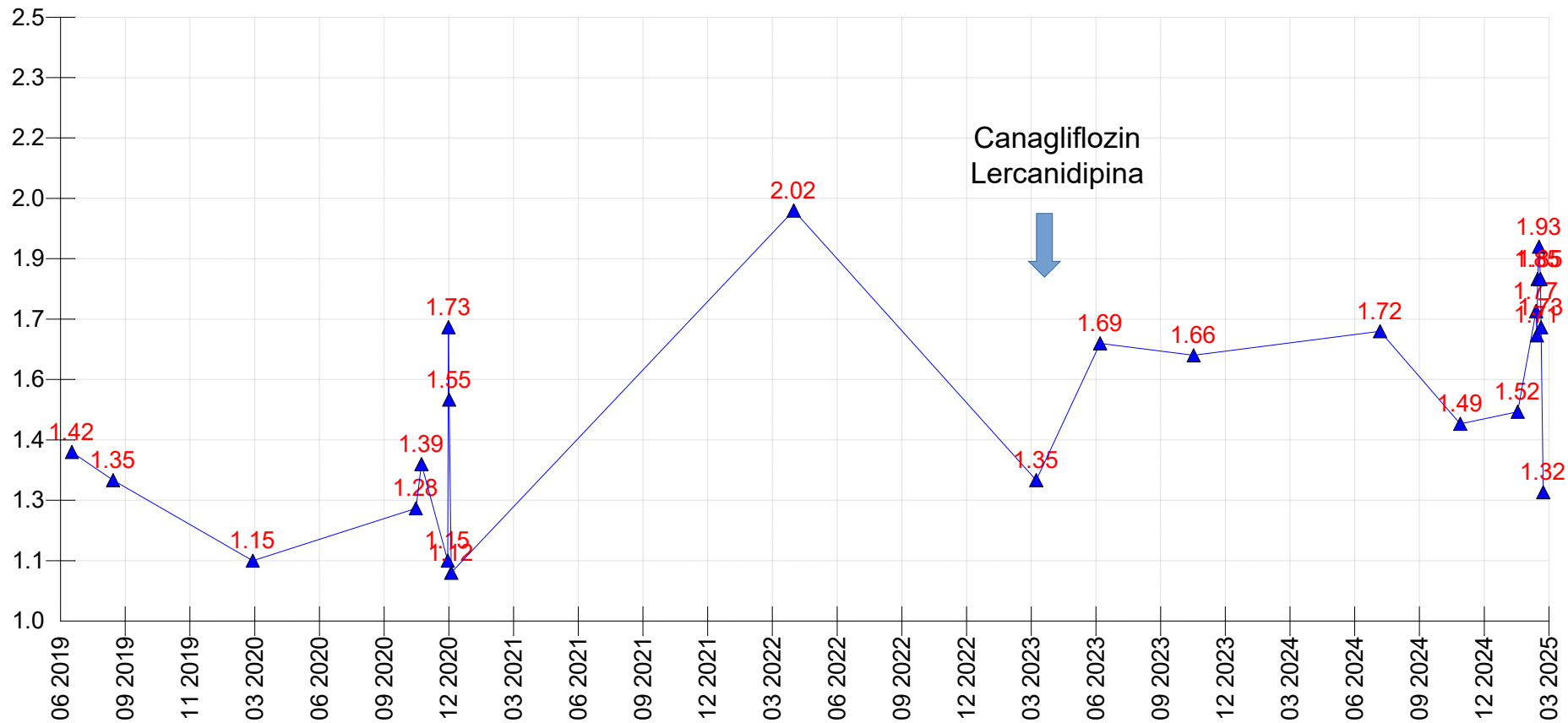
Donna, 86 anni

- Mai fumato
- Menopausa chirurgica all'età di 37 anni (isterectomia e annessiectomia sinistra per fibroma)
- Ipertensione arteriosa nota dall'età di 46 anni
- Diabete mellito tipo 2 noto dal 2019, con indicazione a sola dietoterapia
- Dislipidemia in terapia con statina
- Luglio 2019 avvia follow-up nefrologico e, per motivi organizzativi, esegue alcune visite presso l'ambulatorio di Nefrologia Generale ed altre presso l'ambulatorio dell'Ipertensione Arteriosa
- Luglio 2020 P.A. 150/70 mmHg con F.C. 70 bpm. Creatinina 1.5 mg/dl, eGFR 32 ml/min. Riferito incremento dei valori pressori al domicilio nelle ultime settimane, in particolare nelle ore serali/notturne. Consigliata **prosecuzione di Lacidipina 4 mg; in caso di rialzo dei valori, aggiungere doxazosina 2 mg, da assumere prima di coricarsi.**
- Ottobre 2020 **accesso in DEA per FA.** Eseguita visita cardiologica e praticato metoprololo e.v. e flecainide e.v. con ripristino del RS. Consigliata terapia con DOAC e flecainide per os.
- Novembre 2020 prima visita presso l'**ambulatorio dell'Ipertensione arteriosa:** P.A. 105/55 mmHg con FC 60 bpm. Edemi declivi + a dx, ++ a sx. Crs 1,39 mg/dl. Valori pressori riferiti "instabili" al domicilio. Consigliata **riduzione di atenololo (50 mg x 2) e di lacidipina (4 mg la sera), aumento di furosemide (50 mg die) e sospensione di indapamide**
- Dicembre **2020 ricovero in Cardiologia** per dolore toracico. Sottoposta a coronarografia: esclusa malattia coronarica. Alla dimissione Crs 1.1 mg/dl. **Ecocardiogramma pre-dimissione: Vsx di dimensioni e cinesi normali con lieve ipertrofia concentrica delle pareti. FE 60%. Asx lievemente dilatato. Apparati valvolari nei limiti di norma. Alla dimissione avviata amlodipina 5 mg**

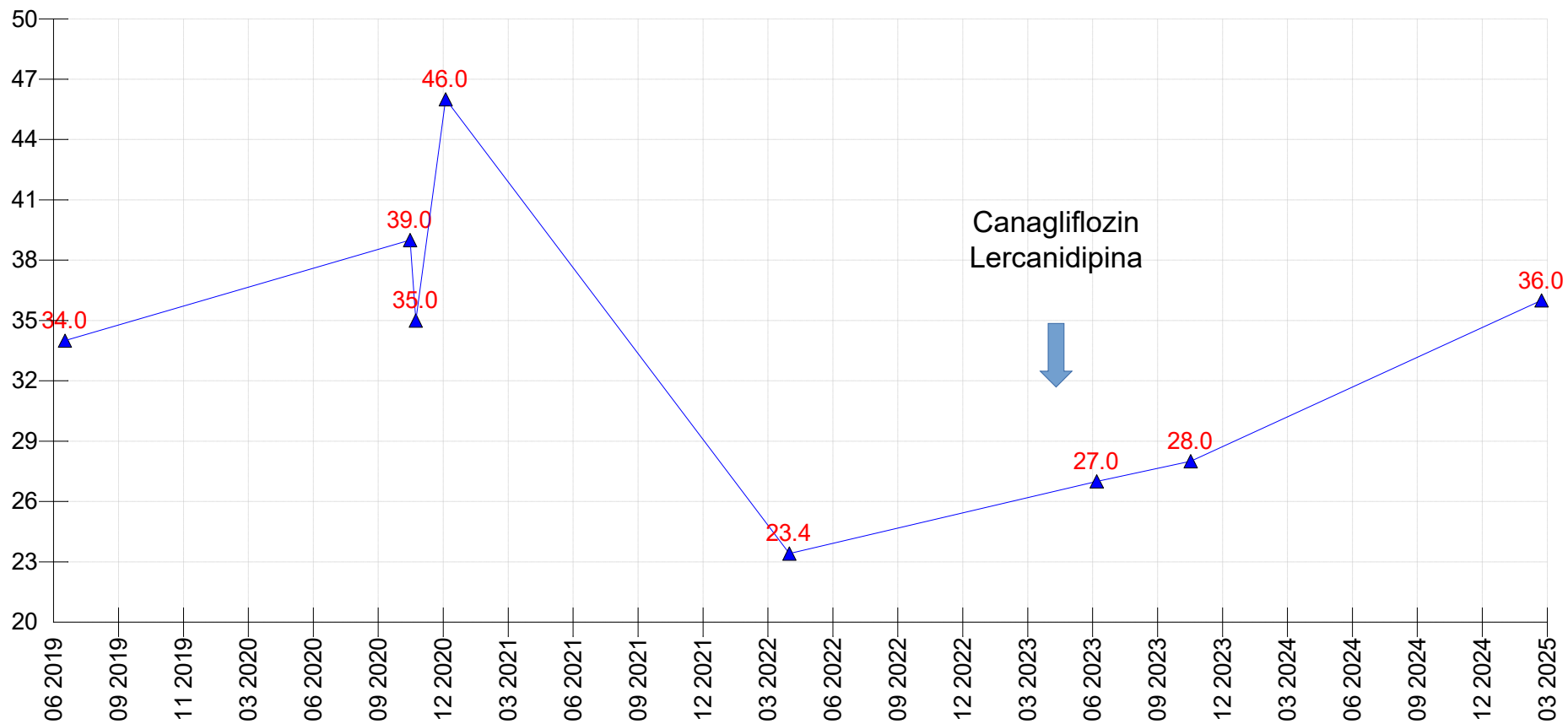
- **5/2022 Ambulatorio Ipertensione Arteriosa:** Da pochi giorni **ha sospeso doxazosina e amlodipina per ipotensione sintomatica**. Ha avviato diuretico per edemi declivi, su indicazione del MMG.P.A. Ortostastica 150/86 mmHg con F.C. 56 bpm, P.A. da seduto 130/57 mmHg con FC 56 bpm, lievi edemi declivi. Crs 2 mg/dl. Consigliato prosieguo della terapia in atto
- **Ecocardiogramma (20/05/2022):** Vsx non dilatato, elevata pressione di riempimento. Asx molto dilatato. Aorta ascendente ai limiti superiori di norma. Cavità dx normali. Lieve ipertensione polmonare. FE 62%
- 11/2022 Ambulatorio nefrologia generale. P.A. 130/60 mmHg con F.C. 58 bpm. Consigliato prosieguo di doxazosina 2 mg x 2, che nel frattempo aveva riavviato
- **5/2023 Ambulatorio dell'Ipertensione:** P.A.147/75 mmHg con F.C. 63 bpm , Crs 1.43 mg/dl. Riferiti frequenti episodi di tachicardia e talora dolore toracico. Moderati edemi declivi. In attesa di visita cardiologica, consigliato **avvio Canagliflozin 100 mg, sostituzione di amlodipina 5 mg con Lercanidipina 10 mg**, Doxazosina 2 mg x 2, Bisoprololo 2,5 mg, Furosemide 50 mg

- 10/2023 PA 145/70 mmHg. Sovraccarico polmonare e periferico moderati. Consigliato aumento di furosemide a 75 mg
- 4/2024 PA 135/80 mmHg, Non edemi declivi. Terapia invariata
- **Ecocardiogramma 23.1.2024 IVsx, insufficienza aortica a e mitralica lievi, Asx severamente dilatato, disfunzione diastolica di II grado**
- 4/2025 PA 145/80 mmHg. Lievissimi edemi declivi. Terapia invariata

▲ Creatininemia [mg/dl]



▲ CKD-EPI [ml/min]



Nei soggetti anziani

L'ipertensione arteriosa è frequente nei soggetti anziani e si accompagna ad un aumento del rischio di esiti CVS e renali.

La **pressione sistolica** è prognosticamente molto più importante della pressione diastolica e l'ipertensione sistolica isolata è il fenotipo di ipertensione predominante, in particolare al di sopra dei 70 anni di età.

Possiamo considerare due soglie di età: **65 anni** (si osserva un'accelerazione dell'invecchiamento arterioso, con forte aumento della PAS e della pressione differenziale e concomitante diminuzione della PAD), e **80 anni** (diverse comorbidità, fragilità e perdita di funzionalità, che condizionano anche la scelta dei target pressori)

Lo **studio HYVET** (Hypertension in the Very Elderly Trial) ha dimostrato che nei pazienti ipertesi con età ≥ 80 anni il trattamento antipertensivo è accompagnato da un rischio ridotto di eventi CV e mortalità per tutte le cause rispetto al placebo (RR - 21 %). A livello globale, i benefici del trattamento per abbassare la pressione arteriosa negli ottuagenari moderatamente fragili non sembrano essere diversi rispetto a quelli osservati negli anziani in forma.

Lo **studio SPRINT** (systolic Blood Pressure Intervention Trial) ha dimostrato, in un sottogruppo di pazienti di età >75 anni, il beneficio del controllo intensivo della PA, indipendentemente dal loro livello di fragilità.

Figura 1

Studio HYVET: riduzione dell'incidenza di ictus fatale e non fatale

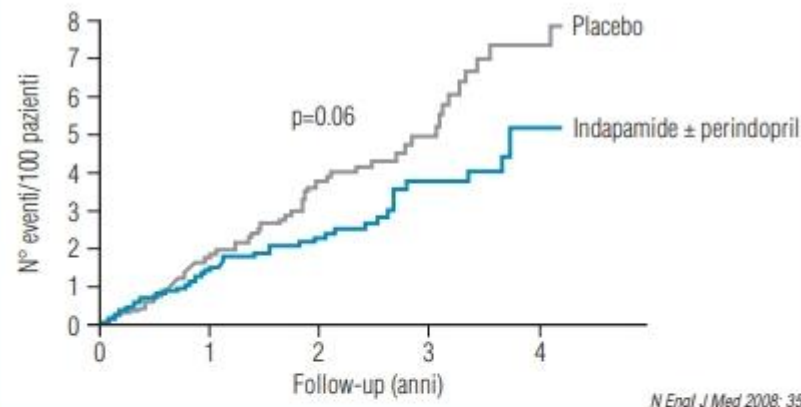


Tabella 1

Studio HYVET: riduzione degli endpoint fatali e non fatali

Endpoint	Riduzione (%)	p
• Ictus fatale	-39%	0.05
• Morte per ogni causa	-21%	0.02
• Morte nonCV/cause sconosciute	-19%	0.12
• Morte cardiovascolare	-23%	0.06
• Morte per cause cardiache	-29%	0.19
• Scompenso cardiaco	-64%	<0.001
• Eventi cardiovascolari	-34%	<0.001

N Engl J Med 2008; 358

Nelle donne

Nell'ipertensione esistono **differenze di sesso** (caratteristica biologica) e di **genere** (costrutto sociale), con impatto importante su fisiopatologia, epidemiologia e gestione clinica.

In Italia, negli ultimi anni, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa tra le donne è diminuita, passando nella fascia di età tra 35 e 74 anni dal 44,3 al 37,2%

L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare e la Health Examination Survey hanno messo a confronto la prevalenza in Italia di ipertensione arteriosa tra le donne in menopausa (età media 62 anni) negli anni 1998-2002 e 2008-2012.

- valori medi di pressione sistolica e diastolica si sono ridotti (da 141 a 136 mmHg e da 84 a 81 mmHg)
- la prevalenza di ipertensione arteriosa è scesa dal 63 al 58%
- la percentuale delle donne ipertese adeguatamente controllate è quindi salita dal 12 al 28,7%

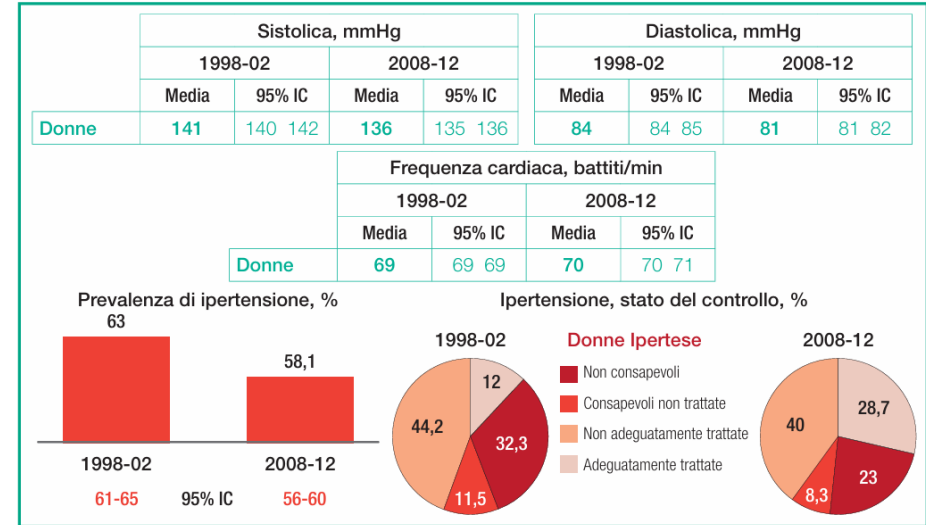


FIGURA 3.

Pressione arteriosa in donne in menopausa: confronto tra 1998-02 e 2008-12.

Le **donne** presentano alcuni **fattori specifici**:

- specificità ormonali nelle diverse fasi della vita
 - fattori comportamentali e sociali
-
- Un'ipotesi fisiopatologica pone l'accento sul **ruolo mineralcorticoide degli androgeni** che, dopo la menopausa, tendono a rimanere elevati.
-
- Inoltre, la **riduzione dei livelli plasmatici di estrogeni** porta ad un aumento dei livelli di colesterolo totale e delle LDL, una ridotta sensibilità all'insulina con conseguente aumento del rischio di diabete mellito, redistribuzione delle adiposità secondo un modello androide e aumento del rischio di sviluppare ipertensione e dislipidemia
-
- In età fertile possiedono una sorta di “**ombrello protettivo**” nei confronti di eventi CV legato agli estrogeni che favoriscono la vasodilatazione endoteliale, tramite la sovraregolazione della via dell'ossido nitrico e l'inibizione dell'attività di SNS e RAS, e diminuiscono la produzione di endotelina, lo stress ossidativo e l'infiammazione.
-
- Tale protezione viene ovviamente meno con la comparsa della menopausa
-
- La **menopausa precoce** dunque rappresenta un importante fattore di rischio gender-specifico ed un momento critico per la valutazione del rischio CV globale.

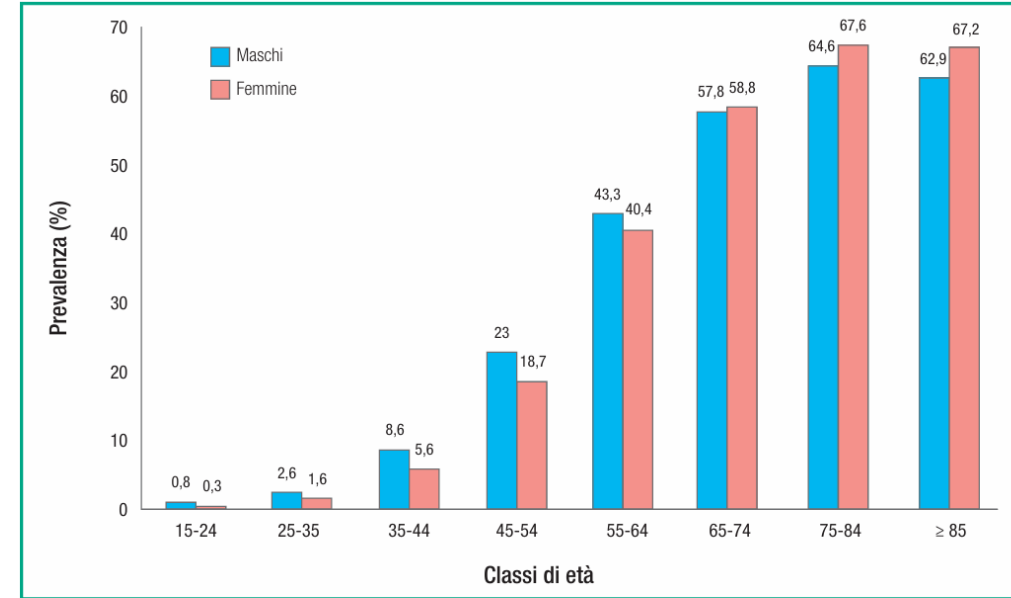


FIGURA 4.

Prevalenza di ipertensione arteriosa per fasce d'età (da VIII Rapporto Health Search).

Fattori di rischio nelle donne: modificabili e non modificabili

Un fattore di rischio modificabile ed in aumento nel genere femminile è il **fumo** (nel sesso femminile la prevalenza è in aumento dal 16,8 al 17,1%)

Le donne inoltre risultano piuttosto **sedentarie** (prevalenza stimata del 42,8% vs 33,5% rispetto agli uomini di pari età)

Elevata prevalenza di **White Coat Hypertension in anziani e donne in gravidanza** (come dimostrato dal registro spagnolo ABPM (43 contro 26%) e dal registro IDACO (21,1 contro 11,4%)

L'ipertrofia ventricolare sinistra è più prevalente e meno modificabile dal trattamento antipertensivo nelle donne rispetto agli uomini, e la dilatazione, segno precoce di cardiopatia ipertensiva, è più comune nelle donne che negli uomini con ipertensione.

Per quanto riguarda poi la rigidità arteriosa, la PWV diminuisce nelle donne dopo la pubertà, dunque le **donne anziane presentano una maggiore rigidità aortica e pulsatilità arteriosa.**

Anche lo sviluppo degli esiti CV in relazione all'ipertensione è influenzato dal sesso, infatti **gli esiti correlati all'ipertensione** (infarto miocardico, scompenso cardiaco, ictus e CVD) **possono verificarsi a livelli di pressione sistolica più bassi nelle donne.**

L'ipertensione sembra inoltre essere un fattore di rischio più forte **per la demenza e il declino cognitivo nelle donne**

SEX DIFFERENCES IN RESPONSE TO ANTIHYPERTENSIVE

Nelle donne il **50-70% in più di reazioni avverse/effetti collaterali** con **60% di ospedalizzazioni per tali cause**

Fattori sesso-correlati che influenzano biodisponibilità e distribuzione dei farmaci:


- Composizione corporea (maggiore massa grassa)
- Volume plasmatico (maggiore quota di proteine leganti il farmaco)
- Differenza enzimi che metabolizzano i farmaci
- Quindi i farmaci liposolubili hanno maggiore emivita nelle donne
- Clearance renale maggiore negli uomini con conseguente differente biodisponibilità

Nelle donne maggiori eventi avversi con RAASi, Ca-antagonisti, diuretici dell'ansa, tiazidici

Nelle donne **maggiori concentrazioni plasmatiche di beta-bloccanti**

Assessing the relationship between sex, gender, and hypertension

A federated analysis of European and Canadian Public Health Surveys

Zahra Azizi, MD, MSc^{a,m}, Simon Linder, MSc^{b,m}, María del Carmen Macías Ruiz, MD, MSc^{c,m}, Pouria Alipour, MDCM, MSc^{a,d,m}, Valeria Raparelli, MD, PhD^{a,f,m}, Colleen M. Norris, RN, GNP, PhD^{f,g,m}, Karolina Kublickiene, MD, PhD^{h,m}, Alexandra Kautzky-Willer, MD^{b,m}, Peter Klimek^{b,m}, Khaled El Emam, PhD^{i,j,k,m}, Emiliano Fernandez Villalba, MD, PhD^{c,m}, Maria Trinidad Herrero, MD, PhD^{c,m}, Louise Pilote, MD, PhD^{a,l,m,*} 

Data from the Canadian Community Health Survey (CCHS 2013–2014, N = 127,462, women: 56.6%) and the European Health Interview Survey (EHIS-second wave, 2013–2015, N = 316,333, women: 51.3%) were analyzed. The CCHS is a cross-sectional survey that collects information regarding

physical and mental health status, social health factors, and healthcare resource utilization in the Canadian population. This survey was administered every 2 years from 2001 to 2005 and then annually since 2007. The target subjects in this survey were individuals aged ≥ 12 years who lived in 10 provinces and 3 territories. The exclusion criteria were as follows: those living in

3.1. Association between gendered factors and the prevalence of HTN

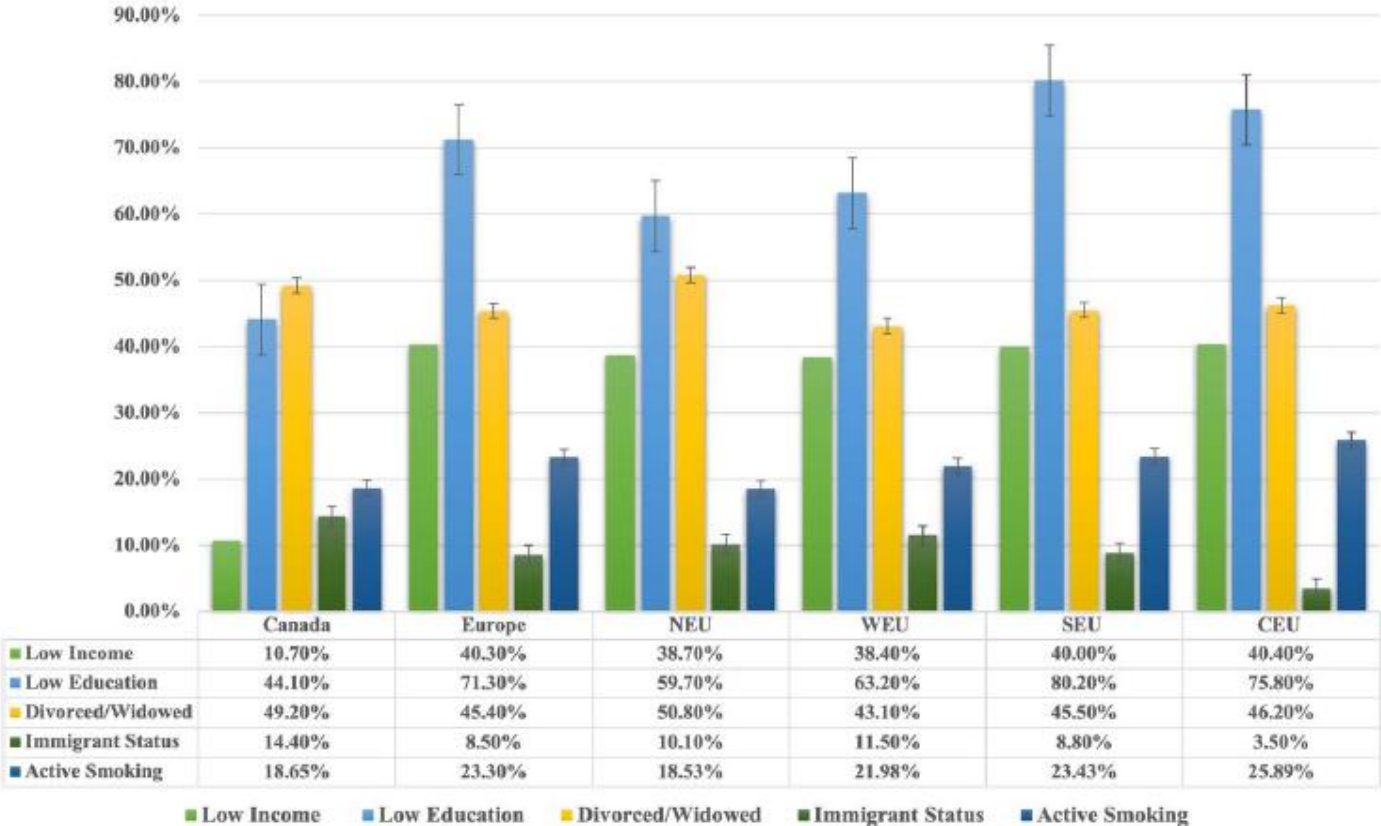
In the multivariate model for assessing the role of gender in the prevalence of HTN, female sex, older age, greater body mass index, and lower income were associated with a higher risk of developing HTN. Being single, living in a larger household, having a higher level of education, and living in European countries rather than Canada were associated with a lower risk of developing HTN (Fig. 3). Amongst Europeans, those living in CEU had a greater risk of developing HTN compare with those living in NEU (WEU vs NEU: OR: 1.14 (95%CI: 1.10–1.19), SEU vs NEU: OR: 1.16 (95%CI: 1.11–1.21), CEU vs NEU: OR: 1.52 (95%CI: 1.46–1.58)).

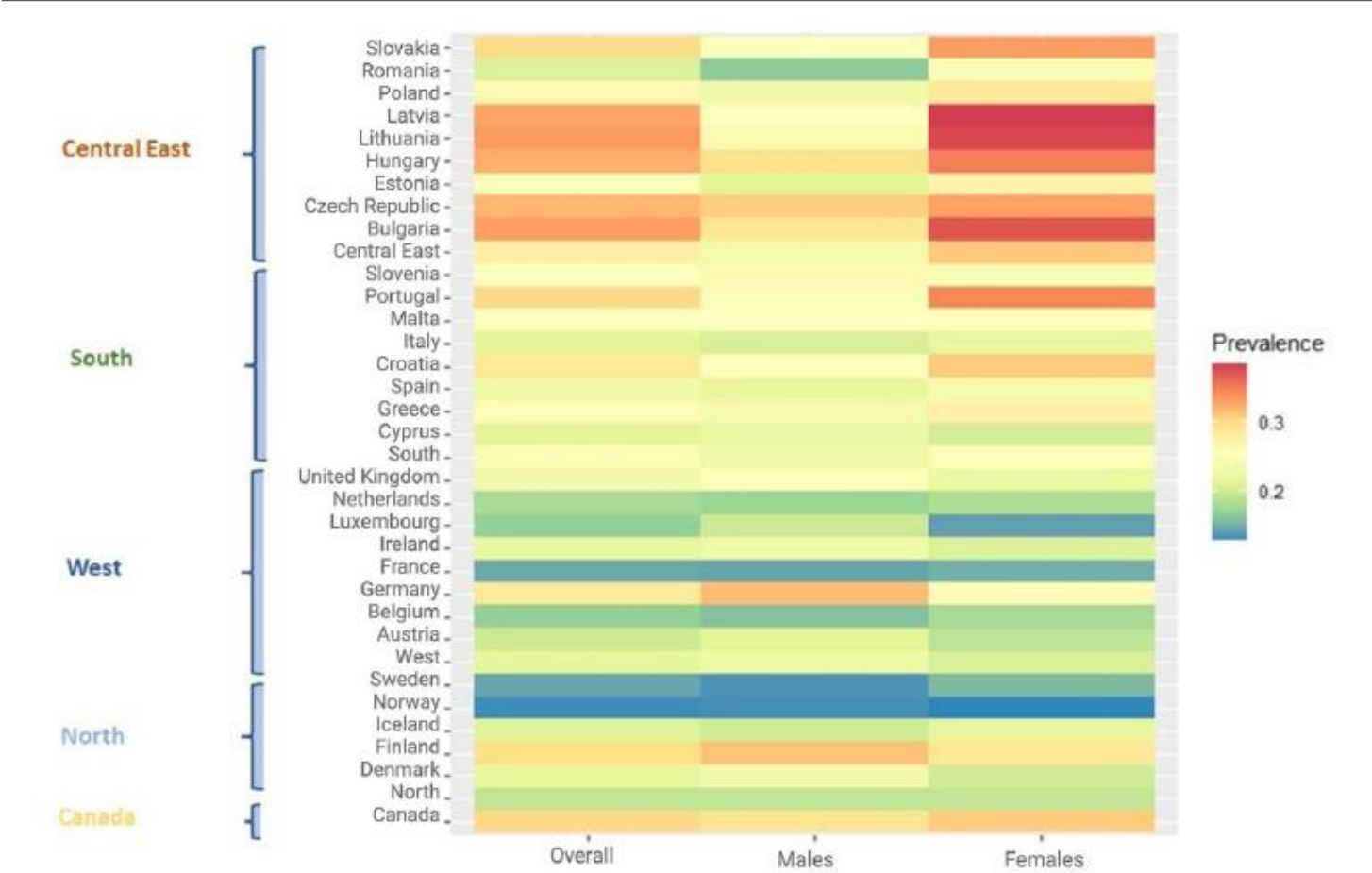
Table 2

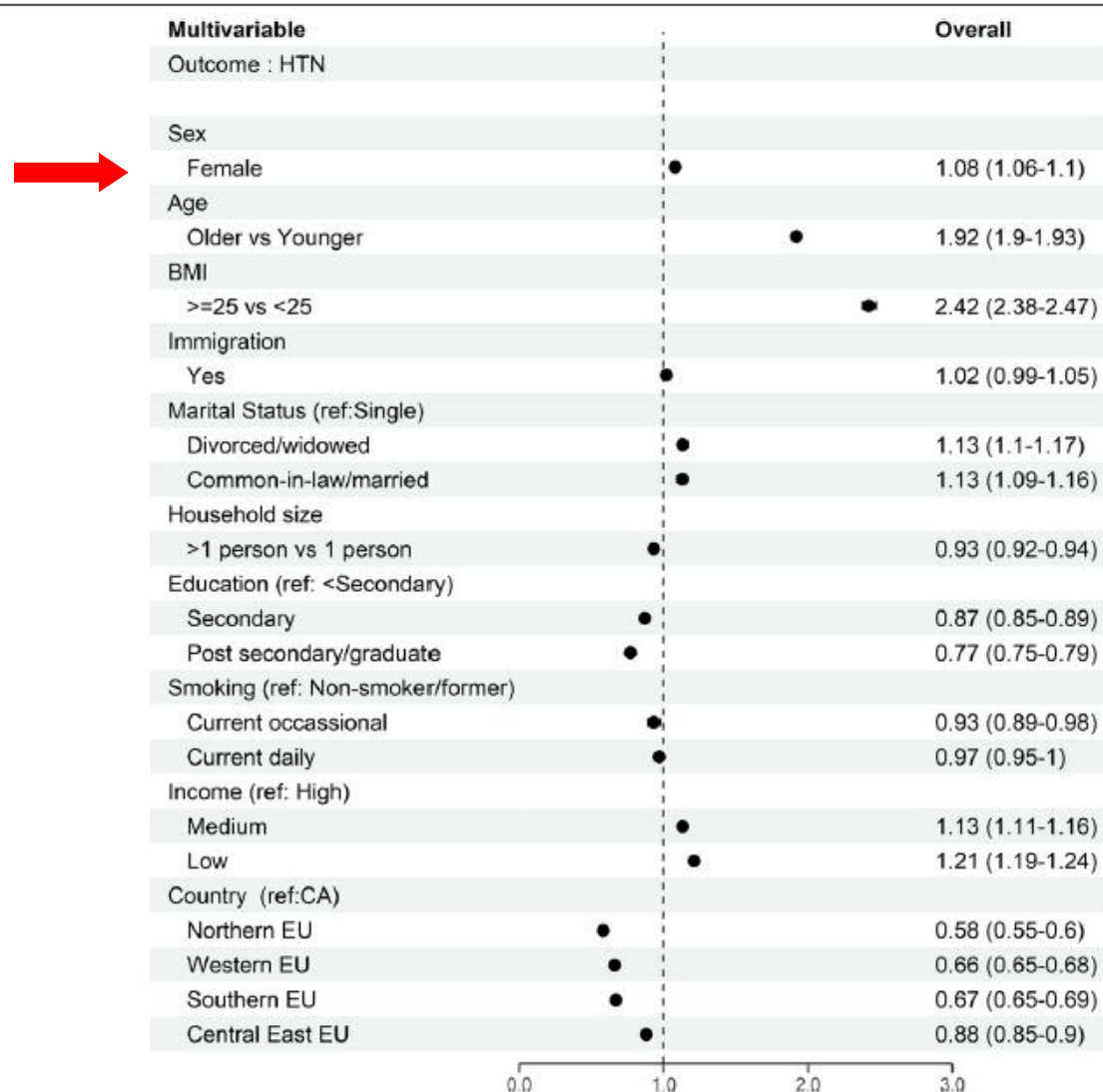
Gender-related variables of the Canadian and European populations.

Gender variables	CCHS				EHIS			
	Overall	Male sex	Female sex	P-value	Overall	Male sex	Female sex	P-value
Marital status	N = 127,462	N = 57,062	N = 70,123		N = 315,609	N = 144,597	N = 171,012	
Single	28.4	32.8	24.9	<.001	27.6	31.4	24.4	<.001
Divorced/widowed	20.8	13.6	26.6		17.8	10.9	23.6	
Common-law/married	50.8	53.6	48.6		54.6	57.8	51.9	
Household size	N = 127,405	N = 57,152	N = 70,253		N = 316,004	N = 144,795	N = 165,744	
1	27.7	23.6	31	<.001	18.5	16.1	20.6	<.001
2	39	41.1	37.3		33.9	34.7	33.2	
3	13.2	14.1	12.6		19.5	20.1	19.0	
4	13.1	13.9	12.6		17.8	18.4	17.3	
5 & 5+	7	7.4	6.6		10.3	10.6	10.0	
Education	N = 125,386	N = 56,174	N = 69,212		N = 313,571	N = 141,784	N = 171,209	
<Secondary	24.4	25.8	23.3	<.001	14.9	13.3	16.2	<.001
Secondary	19.7	19	20.3		56.5	59.2	54.1	
Postsecondary	55.9	55.2	56.4		28.7	27.5	29.7	
Worked last 12 months	N = 104,287	N = 47,177	N = 57,110		N = 314,613	N = 144,160	N = 17,0453	
	68.8	73.8	64.6	<.001	52.6	47.2	57.2	<.001
Occupation type	N = 62,043	N = 30,046	N = 31,997		N = 145,746	N = 74,630	N = 71,116	
Self-employed	17.3	20.6	14.1	<.001	15.6	19.3	11.8	<.001
Employee	82.7	79.4	85.9		84.4	80.7	88.2	
Working hours	N = 61,282	N = 29,658	N = 31,624		N = 145,181	N = 74,019	N = 71,162	
Part-time	19.9	13.6	25.8	<.001	16.9	6.9	26.4	<.001
Full-time	80.1	86.4	74.2		83.5	93.1	73.6	
Household income	N = 127,328	N = 57,106	N = 70,222		N = 135,684	N = 160,003	N = 295,687	
Low	10.7	8.1	12.7	<.001	40.3	43.5	37.6	<.001
Medium	40	37.4	42.1		20.3	20.1	20.5	
High	49.3	54.4	45.2		39.4	36.5	41.9	
Immigrant	N = 123,432	N = 55,348	N = 68,084		N = 313,543	N = 143,429	N = 170,114	
	14.4	14.3	14.4	.7	8.5	8	8.9	<.001
Smoking	N = 126,496	N = 56,735	N = 69,761		N = 311,028	N = 142,371	N = 168,657	
Never/former	81.4	79	83.3	<.001	76.8	71.4	81.3	<.001
Occasionally	4	4.6	3.6		4.6	5.3	3.9	
Daily	14.6	16.4	13.1		18.7	23.3	14.8	

Gender Variables in Canada vs Europe







Office BP targets for drug treatment

LG ESH 2023



Recommendations and statements	CoR	LoE
Patients 18 to 64 years old		
The goal is to lower office BP to <130/80mmHg.	I	A
Patients 65 to 79 years old		
The primary goal of treatment is to lower BP to <140/80mmHg.	I	A
However, lowering BP to below 130/80mmHg can be considered if treatment is well tolerated.	II	B
Patients 65 to 79 years old with ISH		
The primary goal of treatment is to lower SBP in the 140 to 150 mmHg range.	I	A
However, a reduction of office SBP in the 130 to 139 mmHg range should be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	I	B
Patients ≥80 years old		
Office SBP should be lowered to a SBP in the 140 to 150 mmHg range.	I	A
However, reduction of office SBP between 130 to 139 mmHg may be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	II	B
Additional safety recommendations		
In frail patients, the treatment target for office SBP and DBP should be individualized.	I	C
Do not actively aim to target office SBP below 120 mmHg or DBP below 70 mmHg during drug treatment.	III	C
However, in patients with low office DBP, i.e. below 70 mmHg, SBP should be still lowered, albeit cautiously, if on-treatment SBP is still well above target values.	II	C
Reduction of treatment can be consider in patient aged 80 years or older with a low SBP (< 120 mmHg) or in the presence of severe orthostatic hypotension or a high frailty level.	II	C

Treatment strategies in older persons

Recommendations and statements	CoR	LoE
Patients 65 to 79 years old		
The recommended office threshold for initiation of drug treatment is 140/90 mmHg.	I	A
The primary goal of treatment is to lower BP to <140/80mmHg.	I	A
However, lowering BP to below 130/80mmHg can be considered if treatment is well tolerated.	I	B
Patients 65 to 79 years old with ISH		
The primary goal of treatment is to lower SBP in the 140 to 150 mmHg range.	I	A
However, a reduction of office SBP in the 130 to 139 mmHg range should be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	I	B
In dedicated RCTs in older patients with ISH, CCBs and Thiazide/Thiazide-like diuretics have been mainly used. However, all other major drug classes can be used, because of the frequent co-existence of compelling indications and the need of combination therapy to control SBP.	I	A
Initiation of treatment with a two-drug combination is also recommended in most older patients with ISH, who are not frail.	I	C
Patients ≥80 years old		
The recommended office SBP threshold for initiation of drug treatment is 160 mmHg.	I	B
However, a lower SBP threshold in the 140 to 159 mmHg range may be considered.	II	C
Office SBP should be lowered in the 140 to 150 mmHg range.	I	A
However, reduction of office SBP between 130 to 139 mmHg may be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	II	B
Additional recommendations^a		
In frail patients, initiation of drug treatment and the treatment target for office SBP and DBP should be individualized.	I	C
Initiation with monotherapy should be considered in patients with frailty and/or advanced age.	I	C
Do not actively aim to target office SBP below 120 mmHg or DBP below 70 mmHg during drug treatment.	III	C
However, in patients with low office DBP, i.e. below 70 mmHg, SBP should be still lowered, albeit cautiously, if on-treatment SBP is still well above target values	II	C
Reduction of treatment can be considered in patients age 80 years or older with a low SBP (<120mmHg) or in the presence of severe orthostatic hypotension or a high frailty level.	II	C
Withdrawal of BP-lowering drug treatment on the basis of age, even when patients attain an age of ≥ 80 years, is not recommended, if treatment is well tolerated.	III	B
In older patients, treatment may start with lower doses and uptitration should be slower.	II	C
The search for orthostatic hypotension in old patients should be systematic, even in the absence of symptoms. Back titration or discontinuation of BP lowering drugs should be considered in patients with orthostatic hypotension.	I	C
In old patients with hypertension there should always be an assessment of functional/autonomy status including cognitive function.	I	C
In patients with reduced functional/autonomy status and/or dementia treatment should be individualized.	I	C

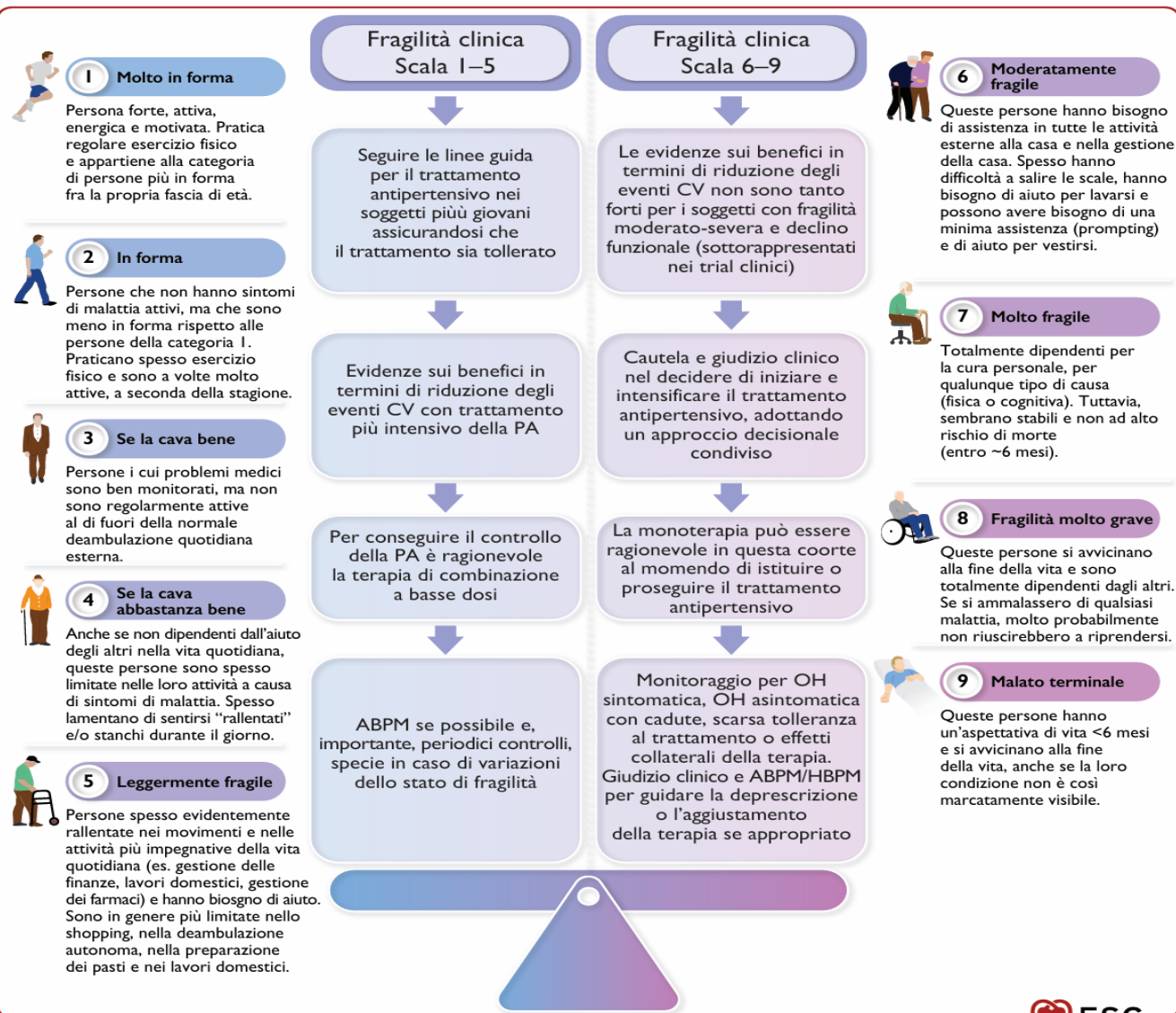
^aSee also Table 21 above

Disautonomia

M. Parkinson

LG ESC 2024

G ITAL CARDIOL
VOL 25 SUPPL 1 AL
N 11 2024



Conclusioni 1

Nella pratica clinica è importante considerare che nell'ipertensione, come in molte altre malattie, esistono delle **differenze legate al sesso con notevole ricaduta sulla fisiopatologia, l'epidemiologia e la gestione clinica.**

In questo caso clinico **la paziente non è stata purtroppo sottoposta ad un trattamento efficace e preventivo dell'ipertensione arteriosa**, causando in tal modo lo sviluppo di una **cardiopatìa**. Peraltro la **menopausa precoce** ha accelerato lo sviluppo di ipertensione e complicanze cardiovascolari.

Infine, il “rimbalzo” da un ambulatorio all'altro ha fatto sì che molti dati clinici e diagnostici venissero considerati in **ritardo**.

Andando poi a valutare quelli che sono i dati della letteratura, notiamo che solo **pochi studi clinici sull'ipertensione riportano risultati del trattamento stratificati per sesso**.

Conclusioni 2

La **lercanidipina** in particolare è un calcio-antagonista diidropiridinico lipofilo a lunga durata d'azione, la cui efficacia e sicurezza sono state ampiamente studiate nell'ipertensione lieve e moderata, e possiede una buona tollerabilità e sicurezza cardiovascolare. **Induce minore edema declive e flushing** rispetto ad amlodipina e nifedipina, e dimostra una **protezione del filtrato glomerulare** derivante dal blocco dei canali del calcio di tipo L presenti a livello dell'arteriola afferente, e di quelli di tipo T presenti a livello dell'arteriola efferente, inducendo la vasodilatazione di entrambe e conseguentemente una **riduzione della pressione intraglomerulare**.

In questo caso probabilmente l'utilizzo continuativo di un antipertensivo calcio-antagonista con minore rischio di insorgenza di edemi declivi avrebbe sicuramente consentito anche un miglior utilizzo della terapia diuretica, e quindi minore insorgenza di disionie, stabilità della funzionalità renale, minori sintomi legati a talora eccessive deplezioni di volume.

SGLT2i sono farmaci utilizzabili con tranquillità nei soggetti anziani ma con attenta valutazione della fragilità e della tendenza alla deplezione di volume.

Un'attenta prescrizione farmacologica, mediante utilizzo di farmaci per il controllo pressorio ben tollerati dai pazienti può comportare una **migliore aderenza e di conseguenza una riduzione della morbidità e mortalità**.

Vi ringrazio per l'attenzione!

