

COMMENTO ALLE LINEE GUIDA EUROPEE 2013 PER L' IPERTENSIONE ARTERIOSA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

La pubblicazione di nuove Linee Guida Europee sull'Ipertensione (1) riguarda tutti i Medici, per la diffusione di questa patologia e le implicazioni su stili di vita e terapie che coinvolgono milioni di pazienti.

Le Linee Guida sono diventate un elemento fondamentale nella cultura medica, talvolta surclassando il ruolo di testi di riferimento e dello studio diretto di pubblicazioni scientifiche. Questo fenomeno ha fra i suoi punti di forza il miglioramento del livello medio della pratica clinica, ma anche punti di debolezza, ad esempio il ridotto approfondimento di argomenti come le metodiche diagnostiche o di patologie rare. Inoltre, come ricorda anche il professor Mancia del Comitato Editoriale che ha steso le Linee Guida, queste ultime sono suggerimenti e raccomandazioni e lasciano ai Medici il compito di approfondire problematiche specifiche presenti nei singoli pazienti.

Cosa è cambiato dal 2007, anno dell'ultima edizione delle Linee Guida sull'Ipertensione Arteriosa (2), e dal 2009 anno dell'ultimo aggiornamento parziale (3)?

Iniziamo dagli **aspetti metodologici** nella stesura del documento. Per definire le Linee Guida non sempre è possibile ricorrere agli studi clinici randomizzati. Nell'edizione del 2013 le indicazioni vengono più chiaramente accompagnate dal tipo di fonte da cui sono state tratte, utilizzando le classi di raccomandazione e i livelli di evidenza codificati dalla Società Europea di Cardiologia per le Linee Guida: lavori clinici randomizzati, singoli studi, opinioni di esperti, ecc. Ciò consente di valutarne meglio il livello di attendibilità e di generale accordo sulle posizioni espresse.

Principali aspetti nuovi trattati

In sintesi, i principali aspetti che differenziano le nuove Linee Guida riguardano i nuovi obiettivi terapeutici, meno aggressivi rispetto al passato, l'attenzione ai problemi dell'inquadramento diagnostico e terapeutico negli anziani, l'attenzione ad alcune comorbidità, come il diabete e l'insufficienza renale, la puntualizzazione su alcune terapie introdotte negli ultimi anni, l'utilizzazione di nuove tecnologie nella cura dei pazienti.

Il rischio cardiovascolare

Si riafferma il concetto di rischio cardiovascolare globale e l'utilità dell'uso di punteggi, ricordando che essi possono essere calcolati anche con metodi informatici, ma si riconosce che questi strumenti non riescono a dare conto di tanti elementi oggi noti come fattori di rischio e che non sono stati implementati in studi eseguiti molti anni fa, utilizzati per elaborare le principali scale di valutazione oggi utilizzate. È difficile inoltre assegnare precisamente il rischio, quando alcuni fattori, come l'età o il sesso, assumono un peso prevalente nel calcolo degli *score*.

Si insiste anche sul fatto che **la probabilità di eventi** è un concetto che dovrebbe essere **utilizzato più per operazioni di tipo epidemiologico, che essere usato come valore arbitrario per iniziare o meno un trattamento.**

La diagnosi di ipertensione arteriosa

Nel campo delle modalità della misurazione della pressione arteriosa (PA), si ricordano le corrette tecniche operative e la necessità dei periodici controlli degli apparecchi, alla luce della scomparsa degli sfigmomanometri a mercurio nella maggioranza dei paesi europei.

Si ricorda **l'utilità della misurazione della PA contemporaneamente in tutte e due le braccia** e della misurazione **in posizione seduta e in piedi**, in particolar modo **negli anziani e nei diabetici.**

Una particolare attenzione viene rivolta all'utilizzo delle misurazioni a domicilio e del monitoraggio della PA delle 24 ore, al fine di poter caratterizzare meglio i pazienti con **ipertensione da camice bianco** e di individuare i pazienti con **ipertensione mascherata**, cioè quelli con valori normali durante le visite ambulatoriali ed elevati a domicilio.

La diagnosi del danno d'organo

Viene riaffermata l'utilità della ricerca dei danni d'organo, ma si dissente dall'uso meccanicistico di questo approccio a fini di prescrizione terapeutica.

Una tabella *ad hoc* riassume le caratteristiche delle metodiche di *screening*, con le caratteristiche di accuratezza, disponibilità e costi.

Sono stati modificati alcuni giudizi su tecniche diagnostiche utilizzate per la determinazione del danno d'organo. Si ricorda la modesta sensibilità dell'**elettrocardiogramma**, ma se ne riafferma la specificità.

La misurazione della **microalbuminuria** conserva un ruolo, sia per la sua sensibilità che per il suo costo limitato.

L'**ecocardiografia** è consigliata in particolare in pazienti in cui si debba precisare il rischio cardiovascolare, in presenza di alterazioni ECG, nei pazienti con sintomi riferibili a malattia cardiaca e per valutare l'aorta ascendente. Vi è maggiore enfasi sulla misurazione del volume atriale, sulle modalità di indicizzazione delle misure del ventricolo sinistro, sulle tecniche ecocardiografiche come TDI e *speckle tracking*.

L'**ecografia carotidea** dovrebbe essere usata soprattutto per caratterizzare meglio i soggetti asintomatici e a rischio intermedio: il valore soglia dell'*Intima Media Thickness* (IMT) per definire la presenza di danno vascolare, che nelle precedenti Linee del 2007 era fissato a > 0.9 mm, nel documento 2013 sale a valori > 1.06 o > 1.16 mm, per soggetti europei di età media o avanzata, rispettivamente. Anche i valori soglia della *Pulse Wave Velocity* vengono ridotti a 10 m/sec, anche alla luce di nuove stime della distanza fra carotide e arteria femorale. Sono ancora incerti i dati sull'utilità della misurazione della funzione endoteliale.

Per quel che riguarda la **funzione renale**, si ricorda che la sua riduzione è un potente indice prognostico per eventi cardiovascolari e si sottolinea l'importanza non solo della proteinuria, ma anche dell'iperuricemia. Viene citata per la prima volta la formula CKD-EPI per la stima della velocità di filtrazione glomerulare (GFR).

TERAPIA

Stili di vita

Si conferma il ruolo della **dieta iposodica** per gli ipertesi, indicando un livello ottimale di assunzione di 5-6 g/die di NaCl. Sappiamo però che raggiungere questo obiettivo è complesso, poiché l'80% del sodio nella dieta dei paesi industrializzati non deriva dal sale da cucina, ma dal sodio a vario titolo introdotto dai produttori negli alimenti.

La **dieta e l'esercizio fisico** dovrebbero tendere a ridurre il BMI e la circonferenza addominale a livelli ottimali. Questo è particolarmente rilevante, non solo per la possibilità di riduzione dei valori pressori indotta da queste modifiche degli stili di vita, ma anche alla luce del continuo incremento del numero di soggetti obesi e in sovrappeso, a rischio di ipertensione arteriosa e diabete.

Quando iniziare un trattamento

I dati sull'utilità di un trattamento in pazienti con PA $> 160/100$ mmHg sono chiari e numerosi, mentre sono minori quelli per valori di PA inferiore.

Gli estensori delle Linee Guida propongono di iniziare un trattamento, una volta che sia stata accertata la presenza d'ipertensione arteriosa, **in assenza di danno d'organo o fattori di rischio aggiuntivi, quando la PA superi 140/90 mmHg.**

La revisione della letteratura indica **quando iniziare un trattamento farmacologico**:

- con pressione normale-alta: non iniziare;
- quando il paziente ha un livello di PA di grado 1: iniziare se ci sono altri fattori di rischio, senza attendere i risultati delle modifiche degli stili di vita;
- quando il livello di PA è di grado 2 o 3: iniziare, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.

Pressione arteriosa ed età

L'aumento del numero dei pazienti anziani è un tema che comporta complesse valutazioni. Sono scarsi i dati certi su diagnosi e indicazione al trattamento, soprattutto per i soggetti > 80 anni.

A tutt'oggi l'indicazione al **trattamento** in pazienti **con valori di PA sistolica > 160 mmHg** è condivisa dalla maggior parte degli esperti.

L'insieme degli studi dimostra che la PA può essere ridotta, se i pazienti non hanno effetti collaterali da trattamento, anche al di sotto di 140/90 mmHg, ma che probabilmente valori intorno a questa cifra sono già un buon obiettivo terapeutico. Nei pazienti > 80 anni l'obiettivo terapeutico può essere fra 140 e 150 mmHg.

Nei giovani i valori di PA diastolica si associano più che negli anziani all'insorgenza di eventi e può essere ragionevole iniziare una terapia, anche se mancano studi specifici di trattamento.

L'accuratezza della diagnosi rimane un elemento imprescindibile in questi soggetti, sia per la possibilità di diagnosi di ipertensione non corrette, sia per la problematica della diagnostica dell'ipertensione secondaria.

Valori pressori da raggiungere in presenza di comorbidità

Le attuali Linee Guida **non confermano** la **necessità di arrivare** in questi pazienti **a livelli pressori particolarmente ridotti**, a causa della mancanza di dati che confermino l'utilità di questo atteggiamento terapeutico.

In questo contesto vanno analizzati anche i dati sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, dell'albuminuria e del danno renale, i quali non sono definitivi nel confermare l'ipotesi che la sola riduzione della PA produca benefici.

Iipertensione e stroke

Ridurre la PA **nella fase acuta** dell'*ictus* è stato oggetto di numerosi studi, da cui si evince l'utilità di un **atteggiamento conservativo**, non sempre semplice da gestire. Recentemente è stata pubblicata una revisione dell'argomento (5).

Non vi sono dubbi invece sull'utilità della terapia anti-ipertensiva **nel post-stroke**: i **valori di PA** da raggiungere sono **allineati con i nuovi limiti** consigliati in genere.

Diabete

In questi pazienti vi è un alto rischio di ipertensione e di ipertensione mascherata, per cui si consiglia il **monitoraggio ambulatoriale della PA per una migliore caratterizzazione** del rischio nei pazienti con diagnosi incerta.

Una terapia andrebbe iniziata sicuramente con valori > 140 mmHg.

Un'importante modifica rispetto alle precedenti Linee Guida riguarda gli obiettivi terapeutici nei pazienti diabetici. Infatti, anche utilizzando i dati dello studio ACCORD, **non sembrano essere presenti vantaggi nel far scendere la PA sistolica sotto 130 mmHg** (6); la **PA diastolica** dovrebbe essere **mantenuta fra 80 e 85 mmHg**.

Purtroppo la terapia anti-ipertensiva non si è mostrata in grado di ridurre l'incidenza di retinopatia e neuropatia.

Non è consigliato l'uso congiunto di inibitori del recettore dell'angiotensina (**ARB**) e **ACE-inibitori** (ACEi), nonostante la maggiore capacità di ridurre la proteinuria dell'associazione rispetto ai farmaci utilizzati da soli. Purtroppo, i pazienti diabetici soffrono di molte altre patologie oltre l'ipertensione e di queste è necessario tener conto nella scelta delle terapie anti-ipertensive. Dovrebbe essere possibilmente **limitato l'uso di diuretici e di β -bloccanti "tradizionali"**, per evitare possibili peggioramenti del controllo glicemico, mentre deve essere evitato l'uso contemporaneo di ACEi o ARB e Aliskiren.

Sindrome metabolica

Non esistono dati certi che indichino l'utilità di iniziare un trattamento anti-ipertensivo al di sotto di 140/90 mmHg. Da **preferire farmaci che non favoriscano l'insorgenza di diabete**, come ACEi, ARB, anti-aldosteronici, β -bloccanti vasodilatatori, calcio-antagonisti.

Contraccettivi orali

Si conferma la maggiore sicurezza delle recenti formulazioni di estro-progestinici. I minimi aumenti pressori indotti da queste terapie scompaiono con la loro sospensione.

Il progestinico drospirenone si associa a valori pressori in lieve diminuzione, grazie all'effetto diuretico anti-mineralcorticoide, ma vi è il sospetto di un aumento del rischio di trombosi e per questo motivo è opportuno un elevato livello di attenzione.

Si ricorda che anche in queste pazienti il rischio cardiovascolare non è dovuto solo ai valori pressori e si mantiene l'avviso di **non fumare nelle donne che assumono contraccettivi orali dopo i 35 anni**.

Gravidanza

Sono state pubblicate di recente le Linee Guida ESC sulle malattie cardiovascolari in gravidanza, a cui si rimanda per una più esaustiva trattazione (7).

Le precedenti Linee Guida indicavano di trattare se la PA superava 150/95 mmHg. Adesso **si consiglia di trattare le pazienti se:**

- la PA è > 140 mmHg;
- vi è ipertensione pre-esistente che si complica con ipertensione gestazionale;
- vi sono sintomi da patologia cardiovascolare;
- vi è danno d'organo anche asintomatico.

I **farmaci consigliati** sono quelli per i quali vi è esperienza consolidata, cioè **nifedipina, labetalolo, alfa-metilDOPA**, con l'utilizzo preferenziale di labetalolo in caso di crisi ipertensive e, nei casi più gravi, di nitroprussiato o nitroglicerina.

Dati contrastanti sono stati pubblicati sull'utilità dell'acido acetil-salicilico per la prevenzione dell'eclampsia: se ne consiglia l'uso solo a pazienti a rischio di eclampsia, a partire dalla 12^a settimana di gravidanza, al dosaggio di 75 mg/die. Le donne che hanno avuto **eclampsia** vengono considerate ad alto rischio di eventi cardiovascolari nel futuro e devono essere sottoposte a controlli specifici.

Sindrome delle apnee ostruttive e ipertensione

La Sindrome delle Apnee Ostruttive (OSAS) viene diagnosticata sempre più frequentemente, così come la sua associazione con l'ipertensione arteriosa, spesso in forma resistente. Un recente *Position Paper* riassume i principali aspetti di questo tema (8).

È presente un'iperattivazione del sistema nervoso vegetativo e di quello renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). I pazienti sono spesso in sovrappeso o obesi, per cui si consiglia di insistere con la dieta.

I pazienti con ipertensione arteriosa resistente possono soffrire di OSAS e può essere utile un monitoraggio ambulatoriale della PA e un'ossimetria notturna, prima di procedure diagnostiche più complesse.

La terapia con CPAP riduce solo in maniera minima la PA.

Insufficienza renale

Mentre gli studi osservazionali dimostrano una relazione tra valori di PA e insorgenza di insufficienza renale, quelli di intervento non hanno confermato che valori più bassi di PA si accompagnino a migliori risultati clinici. Per questi motivi vi è stata una revisione degli obiettivi terapeutici. Probabilmente conviene ridurre la **pressione sotto 130 mmHg solo nei pazienti con proteinuria**, controllando attentamente la GFR (9).

Possono essere utilizzate tutte le categorie di farmaci, sia pure con alcune cautele. I farmaci che antagonizzano il RAAS riducono maggiormente la proteinuria, ma non vi sono dati certi che questo intervento riduca anche gli eventi cardiovascolari. Il documento consiglia di utilizzare associazioni di anti-RAAS con Ca-antagonisti e di usare diuretici dell'ansa se eGFR < 30 mL/min. Viene consigliata cautela nell'associazione di anti-RAAS e anti-aldosteronici.

Malattie coronariche

L'ipertensione è un importante fattore di rischio nelle malattie coronariche e per la loro prevenzione valgono i suggerimenti indicati in generale dalle Linee Guida.

Nei pazienti con malattia coronarica acquisita, la riduzione della PA < 130 mmHg non sembra dare vantaggio clinico.

Scompenso cardiaco

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio anche per lo scompenso cardiaco. Molti farmaci anti-ipertensivi agiscono positivamente anche in questa sindrome e si deve tener conto nelle scelte anche delle Linee Guida sullo scompenso cardiaco (10).

Fibrillazione atriale

Nel 2012 è stato pubblicato un *Position Paper* da parte dell'ESH sulle relazioni tra ipertensione e fibrillazione atriale (12). Gli studi di intervento, che hanno investigato l'azione degli ARB sulla prevenzione della fibrillazione atriale, non hanno dimostrato vantaggi, mentre un registro inglese ha dimostrato che farmaci anti-RAAS si accompagnano a minore incidenza dell'aritmia rispetto ai Calcio-antagonisti.

Arteriopatie ostruttive

I pazienti con arteriopatie ostruttive sono ad alto rischio di eventi cardiovascolari e con valori pressori > 140/90 mmHg è indicato un trattamento anti-ipertensivo.

Viene ridimensionato il concetto che questi pazienti possano essere danneggiati dalla terapia con β -bloccanti, mentre alcuni Autori sostengono che anche in questi pazienti possano essere utili trattamenti con ACEi.

QUALI TRATTAMENTI

Si conferma sostanzialmente l'**equivalenza delle classi di farmaci per iniziare il trattamento in assenza di patologie associate**, ma si sostiene che vi sono possibili scelte da preferire in presenza di alcune patologie, senza variazioni di rilievo rispetto alle precedenti indicazioni.

Il principale farmaco di recente introduzione è l'Aliskiren, efficace nel ridurre la pressione, sul quale vengono effettuate alcune importanti considerazioni. Mancano ancora studi sulla sua efficacia nel ridurre gli eventi.

L'indicazione generale è che non è consigliato associare farmaci che agiscano sulla renina, ACEi e ARB.

Non sembrano essere presenti dati nuovi di rilievo su altri farmaci, se si eccettuano quelli sulla neutralità del Nebivololo riguardo alla tolleranza al glucosio.

Per quello che riguarda la terapia di associazione *versus* la monoterapia, si conferma l'utilità di **iniziare con associazione di farmaci nei pazienti con valori pressori molto alti o ad alto rischio**. Vengono esposti dubbi sull'associazione tra β -bloccanti tradizionali e diuretici, a causa dell'aumentato rischio di diabete.

NUOVE TERAPIE

Nonostante i molti farmaci a disposizione, il controllo della PA nella popolazione non è sempre coronato da successo. In alcuni casi potrebbero essere utili strategie terapeutiche con farmaci non frequentemente utilizzati, come antagonisti dei mineralcorticoidi, doxazosina, amiloride.

Le nuove terapie dovrebbero essere riservate a quei pazienti con ipertensione arteriosa resistente e non controllata e con PA >160/110 mmHg, in cui i farmaci non sono pienamente in grado di ridurre il rischio.

La stimolazione dei barocettori è efficace nel ridurre i valori pressori, ma l'esperienza clinica è limitata a pochi pazienti nei quali vi è una percentuale elevata di complicanze locali.

Un grande interesse sta suscitando la denervazione renale. La metodica sembra promettente, anche se non sono ancora chiarissime le indicazioni e non sono ancora disponibili dati sulla riduzione degli eventi (13).

Iperensione nefrovascolare

Resta incertezza sul trattamento ottimale dell'ipertensione nefrovascolare dell'adulto, visti i discussi risultati dello studio ASTRAL, che, nonostante alcuni problemi nel disegno sperimentale, non ha dimostrato vantaggi fra terapia medica più *stent* e sola terapia medica.

Iperaldosteronismo

Si conferma la necessità di uno studio completo per identificare i pazienti con iperaldosteronismo, sindrome probabilmente sottostimata, e per decidere se utilizzare una terapia medica o chirurgica. Il trattamento medico è, come noto, con spironolattone o eplerenone (in Italia è disponibile anche il canrenone). L'eplerenone ha una potenza inferiore del 60% rispetto allo spironolattone e sembra essere meno efficace nel ridurre la PA.

Iperglicemia

Nei pazienti con iperglicemia è molto frequente la presenza di ipertensione arteriosa.

Diversi studi sul rischio pubblicati negli ultimi anni (ACCORD, ADVANCE, VADT) hanno analizzato gli effetti di diversi approcci alla terapia della glicemia, dimostrando che eventi e danno d'organo non rispondono automaticamente a riduzioni più accentuate di glicemia e PA.

Le Linee Guida accolgono i suggerimenti degli ultimi documenti di ADA/EASD (14) e delle Linee Guida ESC/EASD (15).

Il follow-up

Vengono introdotte alcune interessanti novità a questo riguardo. Viene, infatti, discussa la possibilità che i controlli a distanza possano essere eseguiti da personale non medico e che, utilizzando strumenti di comunicazione moderni (come SMS, *social media*, *e-mail*), sia possibile eseguire controlli da remoto in pazienti stabili. Questo tipo di approccio renderebbe possibile anche studiare alcuni aspetti dell'ipertensione, come la variabilità nel tempo dei valori pressori, e individuare le cause della fluttuazione pressoria o di modifiche repentine della PA.

Un attento *follow-up* consente di valutare l'evoluzione dei danni d'organo. Diversi studi hanno dimostrato, ad esempio, che alcuni trattamenti come Calcio-antagonisti e ACEi siano più efficaci nel ridurre il deterioramento della funzione renale sia nei diabetici che nei non diabetici. In molti casi i cambiamenti si producono con lentezza.

Per quello che riguarda gli **strumenti da utilizzare** nel *follow-up*, il rapporto costo/beneficio è buono per microalbuminuria ed ECG. L'utilità dell'ecocardiografia è inficiata dalla lentezza dei cambiamenti, dalla variabilità operatore-dipendente degli esami, dai costi e dalla disponibilità della metodica.

Più discussi sono i dati riguardanti l'utilità delle modifiche di IMT per la previsione degli eventi (16).

In conclusione, sarebbe utile adottare programmi multidisciplinari di *disease management*, in grado di ottenere i vantaggi clinici derivanti da un controllo ottimale della pressione e dalla prevenzione efficace degli eventi. Importanti sono i limiti dei sistemi sanitari nell'adeguarsi a nuovi modelli assistenziali necessari per le malattie croniche. Una soluzione potrebbe in parte derivare dall'utilizzo di personale infermieristico nell'organizzazione del *follow-up* e nell'impiego della Telemedicina. Quest'ultima può essere condotta con controlli telefonici e/o con utilizzo di trasmissione informatizzata di auto-misurazioni, con l'uso di *smartphone* e con portali informatici dedicati.

In **conclusione**, le Linee Guida ricordano che molti argomenti dovrebbero essere soggetto di ulteriori indagini, come ad esempio gli obiettivi terapeutici negli anziani e i *cut-off* pressori per l'inizio dei trattamenti, a seconda delle comorbidità e della valutazione del rischio. Nonostante questi limiti, l'edizione del 2013 ha apportato nuove indicazioni utili e posto problemi metodologici nell'approccio all'ipertensione che stimoleranno nuove esperienze.

BIBLIOGRAFIA

1. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* [2013, 31: 1281–357](#).
2. Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* [2007, 25: 1105–87](#).
3. Mancia G, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* [2009, 27: 2121–58](#).
4. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood pressure lowering in acute phase of stroke, latest evidence and clinical implication. *Ther Adv Chronic Dis* [2012, 3: 163–71](#).
5. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2010, 362: 1575–85](#).
6. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [2011, 32: 3147–97](#).
7. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* [2012, 30: 633–46](#).
8. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* [2010, 363: 918–29](#).

9. McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [2012, 33: 1787-847](#).
10. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* [2008, 359: 2456-67](#).
11. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, K, et al. ESH position paper: renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* [2012, 30: 837-41](#).
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* [2012, 55: 1577-96](#).
13. Ryden L, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [2013, doi:10.1093/eurheartj/eh108](#).
14. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, et al. Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. *J Hypertens* [2012, 30: 1690-6](#).