



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XIII - N. 1, Marzo 2021

ISSN 2039-8360

SALUTE
PUBBLICA
O MOJITO?

1

17 MAGGIO 2021
LA XVII GIORNATA
MONDIALE CONTRO
L'IPERTENSIONE
ARTERIOSA

3

CARDIOLOGI O
DIABETOLOGI:
CHI HA RAGIONE?

5

PREVENZIONE
CARDIOVASCOLARE:
IL VALORE AGGIUNTO
DELLE FARMACIE

2

INIBIZIONE DELLA
XANTINA OSSIDASI
E PROTEZIONE
CARDIOVASCOLARE
E RENALE: QUALI
EVIDENZE?

4

Salute pubblica o Mojito? <i>Claudio Borghi</i>	4
Prevenzione cardiovascolare: il valore aggiunto delle farmacie <i>Giovambattista Desideri</i>	6
17 Maggio 2021 - La XVII Giornata Mondiale contro l'Ipertensione Arteriosa <i>Claudio Ferri, Dr.ssa Rita Del Pinto</i>	15
Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare e renale: quali evidenze? <i>Giovambattista Desideri, Roberto Pontremoli, Claudio Borghi</i>	18
Cardiologi o Diabetologi: chi ha ragione? <i>Andrea Giaccari</i>	25

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico
Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancina
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Cavaglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2021 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Salute pubblica o Mojito?

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Il periodo storico che stiamo vivendo ha fatto emergere una serie di aspetti della nostra società, alcuni edificanti e sicuramente lodevoli e altri che sono espressione di quali comportamenti egoistici ed individualisti dai quali la nostra società è pervasa da circa un ventennio, da quando cioè il senso della Res Publica ha abdicato politicamente ad una visione di vacuo successo individuale promosso da alcuni modelli di uomini pubblici e di media improntati al concetto nazional-popolare nelle sue accezioni più deleterie e voyeuristiche. Uno dei momenti di maggiore evidenza di questa deriva individualistica della nostra vita è rappresentata dall'incessante dibattito sulla opportunità di incentrare le misure di prevenzione da COVID-19 sulla protezione della popolazione e della salute pubblica oppure su quelle del patrimonio economico e lavorativo a tutti i costi. È evidente che entrambi questi aspetti sono di primaria importanza ed una strategia di intervento efficace dovrebbe essere in grado di embricarli in una unica linea di azione che salvaguardi soprattutto aspetti primari della vita pubblica quali il lavoro, la istruzione e la protezione della salute pubblica.

Naturalmente, il raggiungimento di tale triplice risultato richiede una grande dose di competenza politica e, soprattutto, una vocazione alla rinuncia individuale per tutto ciò che potrebbe complicare il raggiungimento dello scopo in quanto in grado di produrre un impatto sfavorevole a fronte di un risultato personale improntato a grande futilità. In poche parole, se dobbiamo rischiare una contenuta crescita del contagio da coronavirus per riaprire le scuole credo che lo si possa fare senza problemi mentre riflettere con attenzione sulla giustificazione etica relativamente ai luoghi di assembramento della cosiddetta "movida" (parola che è l'esempio della mistificazione del concetto di sociale in senso di rapporti tra individui) che producono solo contatti a rischio per persone che si parlano in modo ravvicinato, senza DPI per potere ingurgitare alcool e spesso parlando ad alta voce perchè lo stordimento al-

colico e il rumore di fondo, spesso diffuso a tonnellate di watt, impone di gridare a pochi centimetri di distanza per potersi fare ascoltare. Diversa è naturalmente la situazione dei ristoranti ordinati dove distanziamento, discrezione e misure di protezione ambientali possono permettere di abbattere pressochè totalmente il rischio di infezione e di svolgere un servizio tanto gradevole quanto giustificato dopo molti mesi di chiusura. Tuttavia, in questa complessa realtà di richieste di ritorno ad una vita normale, sono proprio coloro che affollavano gli ambienti più futilmente rischiosi ad apparire più indignati perchè si vedono sottratto un diritto che ritengono superiore alla salute pubblica in quanto espressione della libertà di azione.

Quindi ricompaiono le feste clandestine, i rave party, le false manifestazioni di piazza che vogliono dare una parvenza di protesta sociale ad un assembramento qualunque e molte altre attività delle quali abbiamo sentito parlare nei giorni scorsi, e che possono rappresentare il nucleo esplosivo di una ripresa del contagio in quanto coinvolgono proprio quelle categorie demografiche che non sono ancora in vista del loro turno vaccinale.

Quindi viva il Mojito a tutti i costi e che cosa importa delle necessità della popolazione una volta che ho soddisfatto le mie necessità elementari.

Ora, tutto questo che cosa ha a che vedere con la professione medica e con un giornale nel quale si parla di medicina e di fattori di rischio prevalentemente cardiovascolari? In senso stretto nulla, se si esclude l'effetto deleterio di alcool e fumo sulle nostre arterie e sul nostro cuore, ma in senso lato moltissimo in quanto le conseguenze di ogni ricrescita del contagio e dell'incremento del numero di pazienti coinvolti ricade sempre e comunque sui medici, non-medici e sugli ospedali che senza avere alcuna possibilità di agire sulle scelte politiche improntate a maggiore o minore libertà di azione (il CTS governativo non è rappresentativo in alcun modo della professione medica intesa in

senso clinico) sono chiamati ad attivarsi, a modificare la propria geometria e a porre sistematiche limitazioni alla vita privata di persone che non hanno contribuito a generare il problema, ma sono i soli che ineluttabilmente ne subiscono le conseguenze. Quindi ci troviamo a giocare una partita su un singolare tavolo da gioco sul quale qualcuno azzarda puntando denaro altrui nella certezza che il costo della posta verrà pagato da qualcuno che non partecipa al gioco.

Credo che questo ruolo possa e debba essere accettato dal personale della Sanità quando il problema

esplode in maniera imprevedibile e inevitabile, ma quando le ragioni stanno nel desiderio di soddisfare esigenze che non sono dettate dalla convivenza ma frutto di una scelta di vita personale ed egoistica, ci sia la necessità assoluta di ascoltare in maniera più approfondita le ragioni di chi paga da mesi un conto molto salato in modo da considerare tra i criteri di scelte e decisioni anche la natura del rapporto tra presunta libertà e utilità dell'impiego della stessa che nel caso del Mojito all'aperto appare nettamente in svantaggio rispetto alla salute pubblica.

Prevenzione cardiovascolare: il valore aggiunto delle farmacie

Giovambattista Desideri

*Dipartimento di Medicina Clinica Sanità Pubblica Scienze della Vita e dell'Ambiente
Università degli Studi dell'Aquila*

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte nel nostro Paese, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi.

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte nel nostro Paese, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi (Figura 1) (1,2).

In particolare la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia rendendo conto del 28% di tutte le morti, mentre gli accidenti cerebrovascolari sono al terzo posto con il 13%, dopo i tumori (1,2). Chi sopravvive a un attacco cardiaco diventa un malato cronico. La malattia modifica la qualità della vita e comporta notevoli costi economici per la società. Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4.4 per mille. Il 23.5% della spesa farmaceutica italiana (pari all'1.34 del prodotto interno lordo), è destinata a farmaci per il sistema cardiovascolare (2). Questi numeri danno una chiara misura di quanto sia importante implementare i programmi di prevenzione cardiovascolare nel nostro Paese.

Generalmente l'attenzione delle diverse strategie di prevenzione è rivolta alle persone ad alto rischio, perché in questo gruppo di individui la proporzione di eventi è molto elevata. Tuttavia, va sottolineato che il numero di eventi più elevato si registra nelle classi di rischio dove la popolazione è più ampia, anche se il rischio è più basso. Questo fenomeno, ben conosciuto in campo epidemiologico, è noto come "paradosso della prevenzione" che, per l'appunto, afferma che molte persone esposte ad un rischio piccolo possono produrre più casi di malattia di quanti ne producono poche persone esposte a un rischio

elevato (3,4). Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza in quanto gli interventi preventivi indirizzati ai pazienti a rischio elevato o molto elevato sono certamente efficaci ma si traducono a livello di popolazione in una riduzione degli eventi numericamente limitata in quanto la stragrande maggioranza degli eventi si verifica nel resto della popolazione che resta generalmente esclusa dai diversi programmi di prevenzione.

Negli uomini con un rischio cardiovascolare $\geq 20\%$ (stimato secondo la carta del rischio Progetto Cuore) si verifica mediamente solo un quarto degli eventi totali mentre il restante 75% si verifica in soggetti con un più basso livello di rischio (Figura 2) (3). La situazione è analoga nelle donne: le persone a rischio elevato generano solo una piccola parte degli eventi, il 4% (3).

È evidente, quindi, che un basso livello di rischio al quale è esposta la larga maggioranza della popolazione produce in termini assoluti un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto un piccolo gruppo di persone. È importante tenere a mente questi concetti per riflettere sull'attuale approccio alla prevenzione delle malattie cronico degenerative, un approccio sostanzialmente fondato su una distinzione tra "soggetti sani", di cui interessarsi poco e nulla, e "soggetti a rischio", individuati utilizzando come criterio di riferimento un determinato livello soglia, da trattare clinicamente con ricorso ai servizi sanitari e alla terapia farmacologica. Invero, gli interventi preventivi possono anche concentrarsi

I dati dell'European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) V dimostrano che ampie fasce di popolazione a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato continuano a seguire uno stile di vita poco salutare e non raggiungono un controllo soddisfacente di principali fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione, diabete, dislipidemia.

sugli individui a rischio più elevato, ma la prevenzione limitata a gruppi particolari di persone non produce risultati importanti se confrontata con un'azione di prevenzione rivolta all'intera popolazione perché la maggior parte dei casi di infarto e ictus è legata all'esposizione di moltissimi individui a fattori di rischio moderatamente elevati (3). È evidente, quindi, che una buona strategia preventiva non deve occuparsi solo degli individui ad alto rischio, ma deve combinare l'approccio dell'alto rischio con un approccio mirato anche alle persone a rischio moderato o basso, prevedendo interventi che in questi individui mirino a determinare riduzioni anche modeste dei diversi fattori di rischio che, tuttavia, a livello di popolazione possono tradursi in una prevenzione cardiovascolare di ampia portata.

Questi concetti sono stati teorizzati in modo estremamente puntuale dal grande epidemiologo Geoffrey Rose che nel suo articolo *Sick individuals and sick populations*, pubblicato per la prima volta nel 1985 e poi riportato nuovamente all'attenzione dei clinici nel 2001, definiva chiaramente i due approcci cardine della strategia preventiva che devono essere assolutamente tenuti in considerazione: l'approccio preventivo di popolazione e l'approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio (5). La strategia di popolazione si basa sostanzialmente sull'abbassamento del livello medio dei fattori di rischio, spostando l'intera distribuzione dell'esposizione al rischio in una direzione favorevole (5). Un intervento precoce, condotto in soggetti in cui i determinanti del rischio cardiovascolare sono ancora di lieve entità e non hanno prodotto alterazioni tali da non essere più completamente reversibili, ha in sé tutte le potenzialità per azzerare il rischio del paziente (6). All'opposto, un intervento tardivo, pur essendo estremamente efficace nel ridurre il rischio, non è in grado di annullare completamente il rischio medesimo in quanto permane comunque un livello di "rischio residuo" tanto maggiore quanto più elevato è il rischio di base (7).

Queste considerazioni sono alla base della raccomandazione *the earlier the better* supportata da tutte le linee

Mortalità per gruppi di cause e sesso Anno 2017, rapporti per 100.000 abitanti

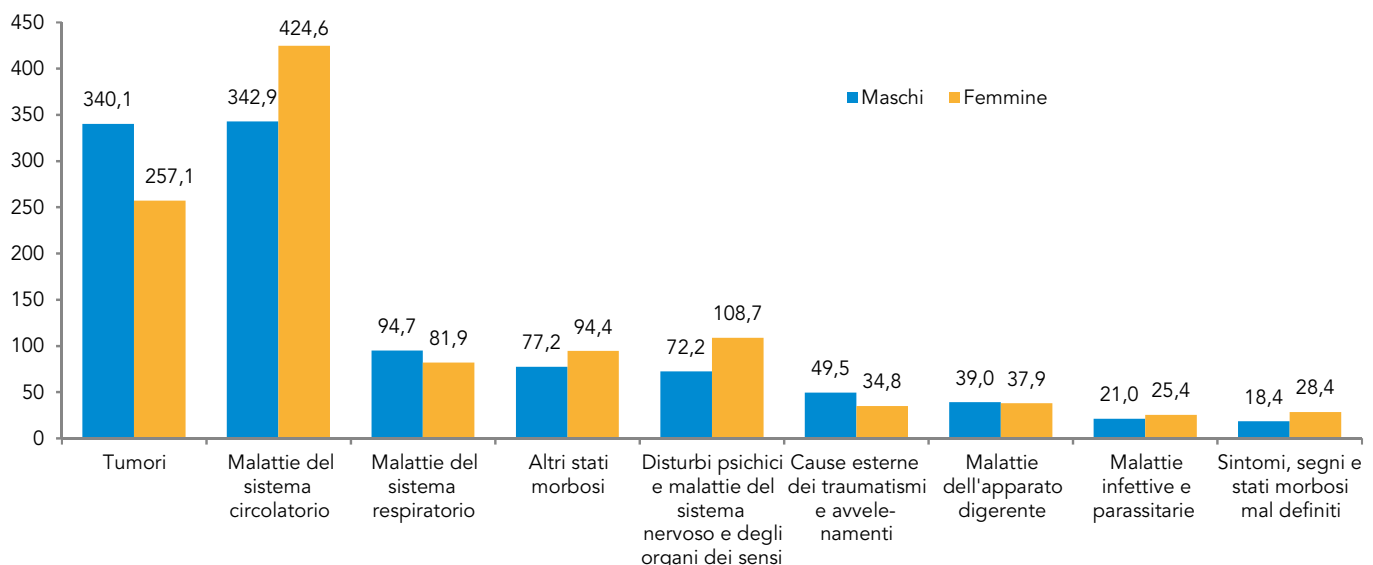


Figura 1

guida di prevenzione cardiovascolare che opportunamente suggeriscono un controllo ottimale e precoce dei fattori di rischio (8). Il principale svantaggio della strategia di popolazione sta nel fatto che offre solo un piccolo beneficio a ciascun individuo, dato che la maggior parte delle persone sarebbero state bene comunque, almeno per molti anni. Una misura preventiva che porta molti vantaggi alla popolazione, infatti, nell'immediato offre poco a ogni singolo partecipante (3).

L'approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio si applica a soggetti particolarmente suscettibili a sviluppare un determinato evento morboso. La strategia presenta alcuni vantaggi evidenti, quali il fatto di produrre interventi che sono adatti specificamente per gli individui a cui vengono consigliati, di aumentare la motivazione tanto nei medici quanto nei pazienti, di consentire un utilizzo più efficace delle risorse con costi relativamente limitati e di offrire un rapporto rischi-benefici

Certamente le farmacie rappresentano una sede ideale per veicolare, in modo professionale e credibile, i messaggi di prevenzione in tutte le fasce di popolazione.

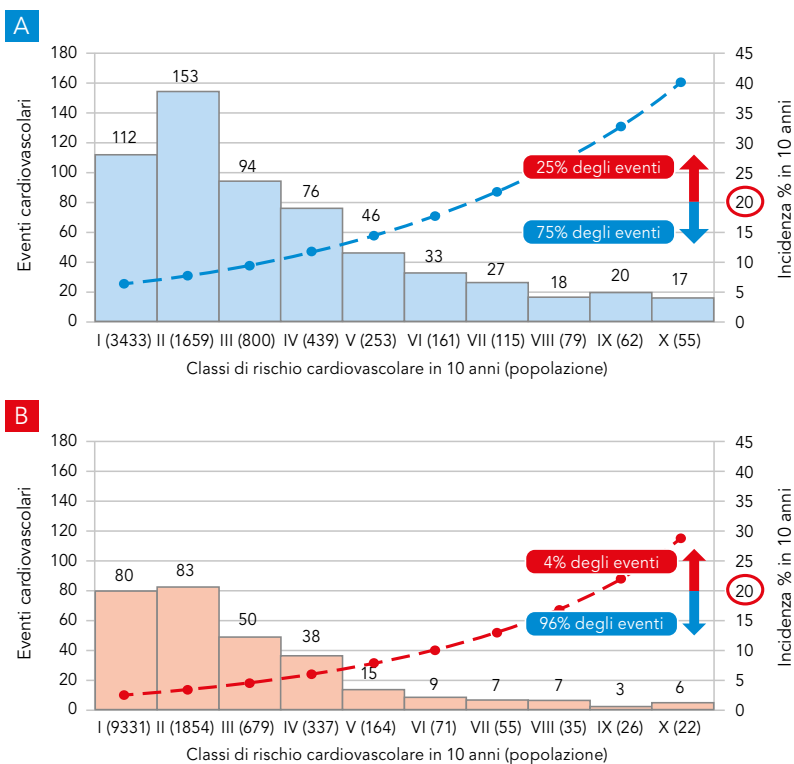
più favorevole. Se si prevede, infatti, che l'intervento potrà avere qualche effetto avverso o costoso, e se il rischio e il costo sono quasi uguali per tutti, allora il rapporto tra costi e benefici sarà più favorevole dove i vantaggi sono maggiori (5).

L'approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio presenta la sua principale limitazione nella aleatorietà connessa al concetto di rischio cardiovascolare. Gran parte degli individui con fattori di rischio saranno in salute per anni, anche in assenza di interventi preventivi. Al contrario, una malattia imprevista può colpire qualcuno che è appena risultato negativo ad uno screening.

Entrambi gli approcci hanno una documentata validità ma il presupposto fondamentale per una piena efficacia è rappresentato dalla loro completa e diffusa applicazione. Invero, ampie fasce di popolazione a rischio cardiovascolare basso o moderato sfuggono agli interventi di prevenzione – nella generalità dei casi basati su "semplici" modifiche dello stile di vita o limitati interventi farmacologici - in quanto si tratta per lo più di giovani adulti in buone condizioni di salute che proprio in ragione di ciò raramente si confrontano con il medico curante. Del pari sconcertante è l'analisi del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. I dati dell'*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) V* dimostrano che ampie fasce di popolazione a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato continuano a seguire uno stile di vita poco salutare e non raggiungono un controllo soddisfacente di principali fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione, diabete e dislipidemia (9).

Quanto sopra esposto dimostra una stringente necessità di ampliare gli ambiti di intervento delle strategie di prevenzione per implementare sia gli interventi a livello di popolazione che quelli sui soggetti ad alto

Numero assoluto di eventi cardiovascolari (CV) (barre) e tasso percentuale di eventi in relazione ai decili di rischio (linea tratteggiata), uomini (A) e donne (B)



mod. da ref. 3

Figura 2

Le farmacie sono un riferimento di grande utilità per le iniziative di promozione della salute e del benessere e di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

rischio. Certamente le farmacie rappresentano una sede ideale per veicolare, in modo professionale e credibile, i messaggi di prevenzione in tutte le fasce di popolazione. Questo solido convincimento ha rappresentato la base su cui è stato sviluppato il progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari", nato alcuni anni orsono sotto l'egida della Fondazione per la ricerca sull'ipertensione arteriosa della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG) con l'intento di sensibilizzare gli utenti delle farmacie nei riguardi dei fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione in primis. Oggi più che mai le farmacie rappresentano, infatti, importanti strutture di riferimento per i pazienti in ragione della loro diffusione capillare e dei preziosi consigli che possono fornire agli utenti in tema di salute. È evidente, quindi, che le farmacie sono un riferimento di grande utilità per le iniziative di promozione della salute e del benessere e di prevenzione delle malattie cardiovascolari. Il progetto, nella sua edizione 2020, ha visto la partecipa-

zione di numerose farmacie su tutto il territorio nazionale che hanno ospitato, in spazi dedicati, infermieri professionali che hanno somministrato agli utenti delle farmacie un questionario sulla stima del rischio cardiovascolare e misurato la pressione arteriosa con apparecchi automatici messi cortesemente a disposizione dalla CORMAN. Il progetto prevedeva anche la dispensazione di consigli da parte degli infermieri adeguatamente formati sugli stili di vita più salutari e sull'importanza dell'aderenza alle terapie prescritte dal medico e la distribuzione di materiale informativo. Gli utenti che si sono mostrati interessati hanno ricevuto anche informazioni sulla corretta misurazione della pressione arteriosa a livello domiciliare e sull'interpretazione dei valori misurati. L'elevato numero di utenti che hanno aderito al progetto nel 2020 - ben 4783, nonostante le varie restrizioni imposte dalla pandemia COVID-19 - dimostra chiaramente il ruolo strategico delle farmacie anche, e soprattutto, nelle condizioni di maggiori criticità quali quelle attuali.

Gli utenti, prevalentemente donne (65%), erano soprattutto ultrasettantenni (32.5%) o appartenenti alle fasce di età 60-69 anni (28.9%) e 50-59 anni (23.3%). La quota di soggetti più giovani era meno rappresentata (4.8% di età <40 anni, 10.5% di età compresa tra 40 e 49 anni) (Figura 3).

La distribuzione anagrafica degli utenti delle farmacie dimostra come soprattutto i soggetti anziani, o più in generale i meno giovani, in ragione delle polipatologie croniche che non di rado li affliggono, possono trovare nelle farmacia un valido supporto informativo/gestionale che soprattutto, ma non solo, in momenti di criticità quale quello attuale è di importanza fondamentale. La presenza di una quota comunque non trascurabile di utenti giovani-adulti rappresenta un ulteriore elemento di interesse in quanto identifica nelle farmacie la sede ideale per "intercettare" anche quelle fasce di popolazione che comunemente sfuggono alle opportunità formative/informative sulle misure più adeguate per il mantenimento del proprio stato di salute. La prevalenza del fumo di tabacco è risultata pari al 15.8% degli intervistati, con un consumo medio sigarette superiore a 20 sigarette/die nel 38.6% dei casi. Si tratta di dati poco confortanti anche in considerazione del fatto che la maggioranza dei fumatori (79.6%) ri-

Distribuzione percentuale per età degli utenti delle farmacie che hanno aderito al progetto «zero eventi cardio- e cerebrovascolari» nel 2020

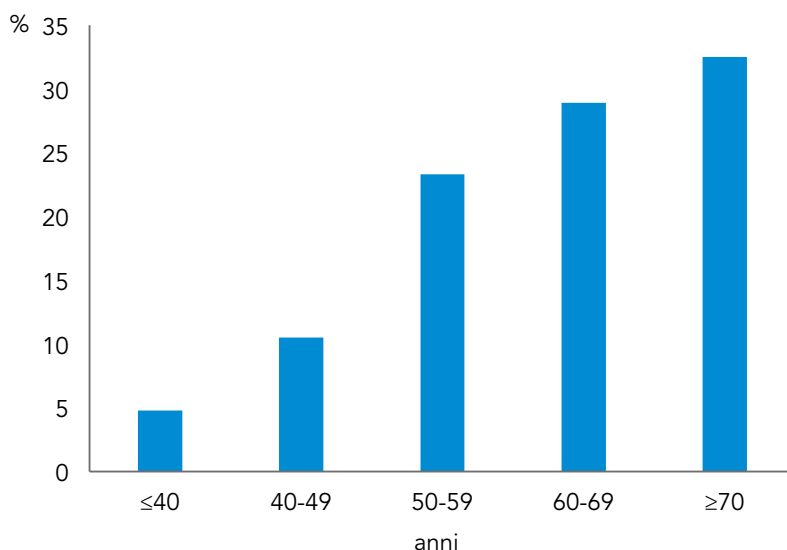


Figura 3

feriva un'abitudine tabagica della durata superiore ai 15 anni. La lesività di fattori di rischio cardiovascolare dipende, infatti, non tanto dall'esposizione "puntuale" ai fattori di rischio medesimi quanto dall'intensità dell'esposizione agli stessi che sua volta è legata all'entità dell'esposizione (nel caso specifico il numero di sigarette al giorno) e dalla durata temporale dell'esposizione medesima. Fumare per più di 15 anni certamente lascia dei "segni indelebili" a livello della parete vascolare. Peraltro, circa il 9% degli intervistati ha riferito di essere esposto al fumo passivo, problematica tanto rilevante quanto spesso trascurata.

La farmacia rappresenta senza dubbio una sede importante per veicolare ed amplificare anche il messaggio salustico di astensione/sospensione dell'abitudine tabagica. La prevalenza del diabete noto è risultata pari al 12.4% mentre il 4.2% ha riferito di non sapere se poteva essere affetto o meno da diabete.

Decisamente elevata la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel campione di utenti delle farmacie: il 45.6% degli intervistati sapeva di essere iperteso mentre il 3.6% non sapeva riferire di essere iperteso o meno. Questi dati relativi alla consapevolezza della propria condizione di iperteso o normoteso enfatizzano l'importanza dell'intervento educativo che il progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari" si riproponeva. Se si considera, infatti, la semplicità con cui è oggi possibile misurare la pressione in farmacia, o al proprio domicilio, oltre che nello studio del medico, grazie alla disponibilità di misuratori automatici di semplice utilizzo ed affidabili, appare poco giustificabile che qualcuno ancora sia ignaro dei propri valori pressori. Particolarmente significativo il fatto che la pressochè totalità (94.4%) degli utenti che sapevano di essere ipertesi assumevano una terapia antipertensiva, evidente non adeguatamente modulata sulle esigenze terapeutiche del paziente o visto che circa la metà di loro avevano valori pressori non perfettamente a target.

È evidente che l'implementazione del controllo della pressione arteriosa rappresenta una importante area di intervento nei riguardi degli utenti delle farmacie in ragione della elevata prevalenza di questo fattore di rischio e del suo enorme impatto sul rischio cardiovascolare (8). Un intervento educativo che serva ad migliorare la consapevolezza del paziente della propria condizione di iperteso consente, infatti, di ottenerne il coinvolgimento fattivo nel progetto terapeutico più adeguato per ottimizzare il controllo pressorio e per evitare errori nell'assunzione dei farmaci. Ancor più rilevante il riscontro di aumentati valori pressori nel 23.4% dei pazienti che rife-

L'implementazione del controllo della pressione arteriosa rappresenta una importante area di intervento nei riguardi degli utenti delle farmacie in ragione della elevata prevalenza e di questo fattore di rischio e del suo enorme impatto sul rischio cardiovascolare.

rivano di non essere ipertesi o di non sapere se esserlo o meno. Questo dato purtroppo è piuttosto ricorrente nella letteratura scientifica al punto che ancora oggi la regola della metà relativamente al controllo della pressione arteriosa sembra avere mantenuto (invero inespugnabilmente...) immutata la sua validità: circa la metà dei pazienti ipertesi sa di esserlo, tra questi solo la metà viene trattata e tra i trattati solo la metà raggiunge un adeguato controllo pressorio (10,11,12).

La possibilità di misurare la pressione in farmacia, di fornire informazioni su come misurare la pressione al proprio domicilio e sul significato da attribuire ai valori pressori rilevati in ambito domiciliare ed, infine, la sensibilizzazione dei pazienti nei confronti dell'importanza strategica di essere aderenti alle prescrizioni farmacologiche e non farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione fa della farmacia il luogo dove meglio il messaggio di salute può coniugarsi con consigli gestionali pratici. A questo riguardo l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa – che nelle farmacie vede senza dubbio il più importante volano di promozione - rappresenta uno strumento ideale per incoraggiare il paziente a partecipare attivamente al trattamento, e quindi ad essere aderente, favorendo l'instaurarsi di una relazione medico-paziente caratterizzata da un buon grado di condivisione delle scelte terapeutiche (13). La farmacia rappresenta sia la sede ideale per apprendere le informazioni fondamentali sull'automisurazione della pressione arteriosa, sia direttamente dal farmacista che attraverso video tutorial e/o opuscoli informativi, e sperimentare direttamente la semplicità d'uso degli automisuratori della pressione arteriosa. Non deve sorprendere, quindi, che evidenze scientifiche dimostrino in modo convincente come la compartecipazione del farmacista alla gestione dell'ipertensione arteriosa si traduca in concreti vantaggi in termini di controllo pressorio (14,15). La misurazione domiciliare può rappresentare il fulcro intorno cui far ruotare al meglio una cooperazione gestionale medico-paziente-farmacista finalizzata ad un controllo ottimale dei valori pressori configurandosi, quindi, come un vero e

proprio "strumento terapeutico" in quanto il suo uso diffuso può influenzare favorevolmente il successo terapeutico sia in termini di scelte di trattamento sia, soprattutto, in termini di coinvolgimento del paziente nel progetto assistenziale.

La prevalenza della condizione di ipercolesterolemia nota è risultata del 46.2% mentre il 10.9% degli intervistati non ha saputo riferire in merito alla propria colesterolemia. Invero, la consapevolezza del proprio stato di normocolesterolemico o ipercolesterolemico non è così agevole come nel caso dell'ipertensione arteriosa, per la quale i valori di normalità sono definiti da un'unica soglia per tutti i pazienti (140/90 mmHg per la pressione misurata in ambulatorio e 135/85 mmHg per la pressione misurata in ambito domiciliare) (8), in quanto i livelli desiderabili di colesterolemia variano in relazione al profilo di rischio del paziente (16).

Il 2% degli utenti intervistati ha riferito di essere affetto da fibrillazione atriale. L'utilizzo di dispositivi automatici per la misurazione pressoria dotati di un algoritmo per l'identificazione di irregolarità del battito cardiaco ha consentito di rilevare una possibile fibrillazione atriale

non nota nello 0.7% degli utenti delle farmacie coinvolte nel progetto. Questi dati sono di indiscutibile interesse in quanto dimostrano come l'uso diffuso di questi misuratori automatici potrebbe consentire di svelare la quota sommersa di pazienti con fibrillazione atriale nei quali l'indicazione all'uso della terapia anticoagulante rappresenta una precisa indicazione da parte delle linee guida (17). È evidente che la decisione se intraprendere (e con quale tempistica) successive indagini diagnostiche è sempre di pertinenza del medico di fiducia al quale è importante che il paziente segnali l'eventuale riscontro ripetuto di irregolarità del battito cardiaco. La precisa caratterizzazione dell'aritmia richiede sempre una valutazione elettrocardiografica (ECG basale, ECG dinamico delle 24 ore, loop recorder) anche se alcuni misuratori possono suggerire la possibile presenza di fibrillazione atriale con elevata sensibilità e specificità.

Ciò che viene richiesto ai moderni misuratori della pressione arteriosa, ovviamente, non è la capacità di porre una diagnosi certa di aritmia ma di segnalare la presenza di una qualsiasi generica irregolarità del ritmo. Queste molteplici informazioni che possono fornire i moderni

Distribuzione della frequenza dei livelli di rischio cardiovascolare percepito o misurato negli utenti delle farmacie che hanno aderito al progetto «zero eventi cardio- e cerebrovascolari» nel 2020

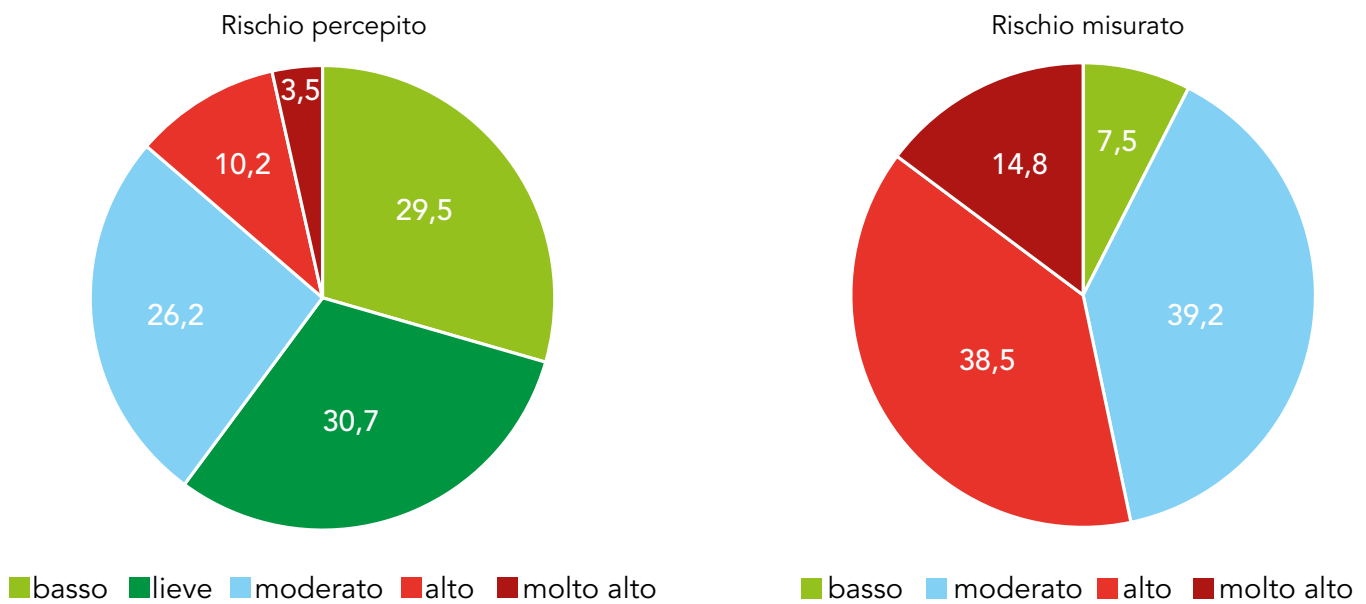


Figura 4

dispositivi automatici per la misurazione pressoria implicano, ovviamente, l'uso di apparecchi validati da rigidi protocolli internazionali, requisito imprescindibile per poter sfruttare appieno i molteplici vantaggi derivanti dall'automisurazione della pressione arteriosa. Questo aspetto dovrebbe essere ben sottolineato al paziente che nell'acquisto dell'apparecchio può essere fuorviato da offerte particolarmente vantaggiose, soprattutto nel caso di acquisti online, dietro cui si nascondono talora apparecchi imprecisi o, comunque, non validati da rigidi protocolli internazionali.

L'analisi del livello di rischio percepito dagli utenti (Figura 4) ha confermato una certa tendenza ad una "autoindulgenza" nella stima del proprio profilo di rischio visto che la larga maggioranza ha pensato di inquadrarsi in una scala arbitraria di rischio (da 1 a 5, rispettivamente basso, lieve, moderato, alto e molto alto) in una sorta di "comfort zone" (rischio basso nel 29.5.5%, lieve nel 30.6% dei casi e moderato nel 26.2% dei casi) mentre una minoranza di utenti ha pensato di doversi collocare nelle fasce di rischio alto (10.2%) o molto alto (3.5%). Invero, dalla determinazione analitica del livello di rischio mediante le apposite carte effettuato in un campione di 1342 utenti delle farmacie è emersa una distribuzione del profilo di rischio meno favorevole (basso 7.5%, moderato 39.2%, alto 38.5% e molto alto 14.8%). Anche questo aspetto è di notevole rilevanza perché dimostra come il farmacista possa incidere in modo significativo nella gestione del rischio cardiovascolare dei pazienti sia attraverso una più precisa definizione del livello di rischio sia attraverso una sensibilizzazione degli utenti sull'importanza di un controllo adeguato dei fattori di rischio e di una ottimale osservanza dei suggerimenti forniti al riguardo dal medico curante. Il farmacista, peraltro, per sua naturale vocazione professionale è sempre molto orientato a fornire consigli sulle strategie di intervento non farmacologiche, tra cui spiccano per rilevanza le modifiche salutari dello stile di vita e, ove opportuno, la supplementazione nutrizionale e sull'importanza dell'aderenza terapeutica.

In conclusione, i dati raccolti nel corso della "edizione pandemica" del progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari" forniscono una ulteriore dimostrazione di quanto sia importante il coinvolgimento delle farmacie in ogni strategia di intervento che miri a migliorare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e, più in generale, lo stato di salute della nostra popolazione. La possibilità di identificare precocemente situazioni misconosciute di aumentato rischio cardiovascolare e di sensibilizzare gli

utenti nei confronti delle problematiche cardiovascolari rappresenta una prerogativa della farmacia moderna ed una opportunità da valorizzare al massimo per cercare di ridurre ulteriormente il peso ancora troppo elevato di queste patologie nella nostra società. Questa opportunità era importante prima, lo è ancora di più oggi in ragione dell'ampliamento delle distanze sociali imposte dai disposti normativi per arginare la diffusione pandemica e da atteggiamenti individuali giustamente prudenziali che porterà le farmacie ancora di più al centro della rete assistenziale dei nostri pazienti.

Bibliografia

1. L'epidemiologia per la sanità pubblica, Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/>
2. Annuario statistico italiano; capitolo 4, salute e sanità <https://www.istat.it/it/archivio/251048>
3. Giampaoli S, Riccio C, Vannuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9(1): 60-67.
4. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6279): 1847-51.
5. Rose G. Sick individuals and sick population. *Int J Epidemiol* 2001;30:427-432.
6. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):791-8.
7. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015;116(6):1058-73.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
9. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Mar 20:2047487320908698. doi: 10.1177/2047487320908698. Epub ahead of print. PMID: 32195597.
10. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, et al. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007 Feb;21(2):99-106.
11. Filippi A, Paolini I, Innocenti F, et al. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *J Hum Hypertens*. 2009 Nov;23(11):758-63.
12. Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and Control of Hypertension in Different Macro-Areas in Italy: Analysis of a

- Large Database by the General Practice. High Blood Press Cardioasc Prev. 2016 Dec;23(4):387-393
13. Lukolic L. La partecipazione del paziente iperteso al suo trattamento: il ruolo delle emozioni nell'automonitoraggio pressorio. *Patients & Cardiovascular Risk*. 2011;1:39-42
 14. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2018 Sep 7;1(5):e181617. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1617. PubMed PMID: 30646139; PubMed Central PMCID:PMC6324502.
 15. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):46-56. doi: 10.1001/jama.2013.6549. PubMed PMID: 23821088; PubMed Central PMCID: PMC4311883.
 16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
 17. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.

Bracciale Intelli Wrap
MISURAZIONE
SEMPLICE
PER RISULTATI
AFFIDABILI

Così puoi dedicarti
alle cose
che ami fare.

BRACCIALE INTELLI WRAP

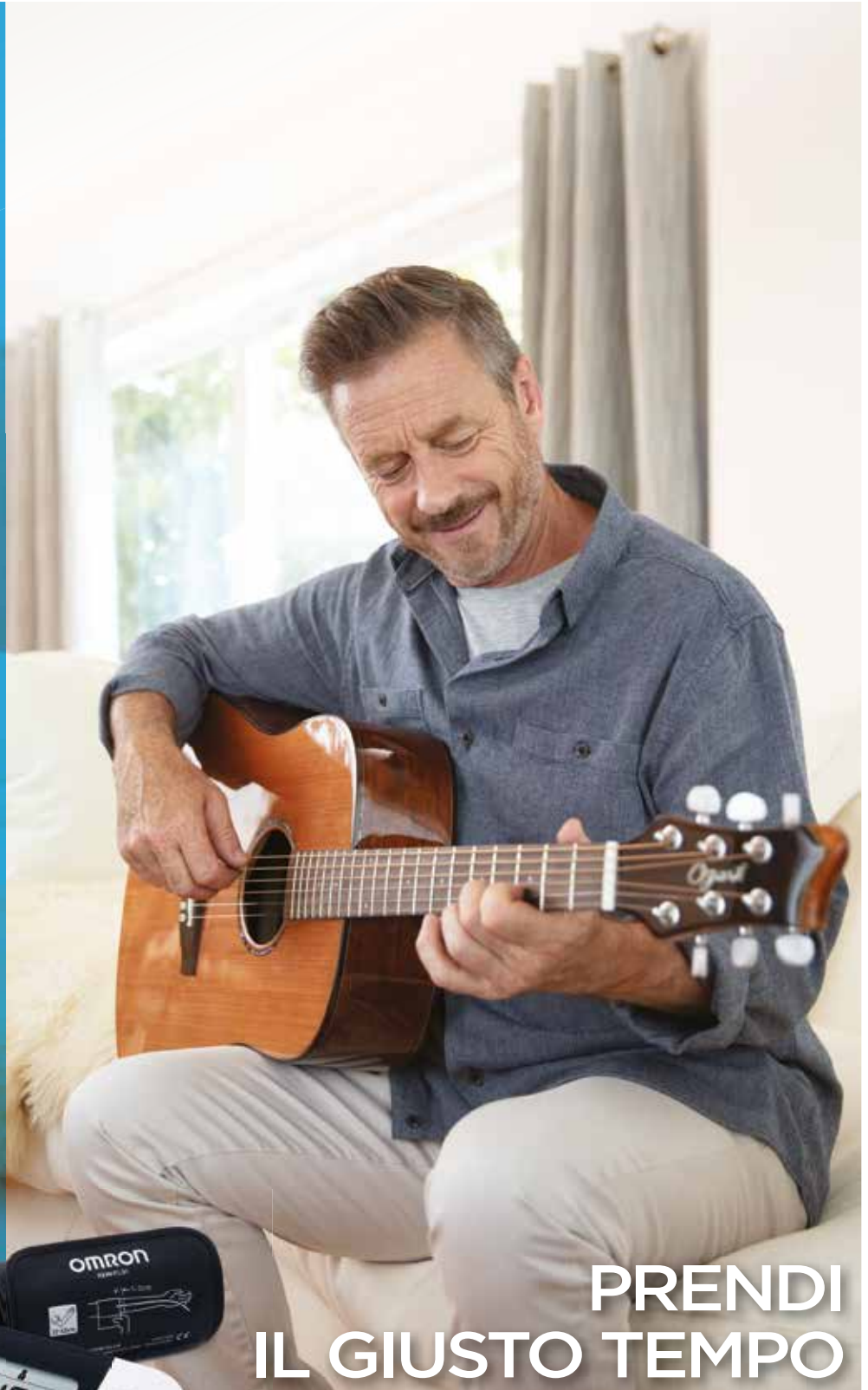
Risultati affidabili in tutte
le posizioni intorno
al braccio.

AFib

Indica la possibile
fibrillazione atriale
e consente di monitorarla
quotidianamente.

OMRON Connect

Misurazioni sempre
a portata di mano.



PRENDI
IL GIUSTO TEMPO

**PER IL TUO
CUORE**



M7 Intelli IT

Misuratore di pressione automatico da braccio.



* Nei misuratori di pressione a domicilio in Europa (EU9),
Kantar Health, indagine su cardiologi (2019)

17 Maggio 2021

La XVII Giornata Mondiale contro l'Iipertensione Arteriosa

Claudio Ferri, Rita Del Pinto
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA

Lo studio Prospective Urban Rural Epidemiology Study (PURE) è un enorme studio osservazionale, da cui è stato ancora una volta messo in risalto il ruolo dell'ipertensione arteriosa come primo determinante di eventi cardiocerebrovascolari.

La disattenzione nei confronti del fenomeno ipertensione arteriosa ha dell'incredibile, ma è in fondo comprensibile. Da quando, infatti, è terminato il periodo carenziale e, con i primi del '900, l'uomo ha cominciato a conoscere un periodo di relativa disponibilità economica e di cibo, gli eventi coronarici e cerebrovascolari hanno cominciato a divenire una apprezzabile causa di malattia e morte, almeno nell'occidente industrializzato (1). Da allora, elementi determinanti il rischio cardiovascolare – da verosimilmente trascurabili per prevalenza ed incidenza – sono divenuti via via più comuni, fino a diventare dilaganti. Odiernamente, la grande maggioranza degli italiani che abbiano dai 60 anni di vita in poi manifestano ipertensione arteriosa e/o diabete mellito e/o ipercolesterolemia e/o iperuricemia e/o obesità (2). Tra tutti questi elementi di rischio, quello sicuramente più allarmante è rappresentato dall'ipertensione arteriosa. In questo ambito, lo studio Prospective Urban Rural Epidemiology Study (PURE) è un enorme studio osservazionale mirante ad investigare le correlazioni esistenti tra stile di vita e fattori di rischio modificabili ed insorgenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e

morte per tutte le cause. Lo studio – come è noto – viene condotto in 21 Paesi appartenenti a ben 5 continenti, tra loro assai differenti per composizione etnica, cultura e livello socio-economico. In modo molto intelligente, oltre alle differenze suddette lo studio PURE è caratterizzato per l'analisi accurata di località localizzate in aree geograficamente caratterizzate per essere sia urbane che non-urbane.

Lo studio PURE, nel passato recente e meno recente ha suscitato spesso polemiche roventi, ad esempio quando il suo database è stato usato per trattare temi come quello correlato al più salubre apporto quotidiano di carni rosse e/o formaggi o, più in generale, di grassi saturi. I risultati, infatti, sembrarono a molti come una sorte di sconfessione di quello che è un convincimento radicato – anche personale – vale a dire che la dieta mediterranea, povera di grassi saturi, sia vincente in termini protettivi rispetto ad un apporto eccessivo degli stessi grassi.

In questo contesto, tuttavia, alla pubblicazione apparsa l'anno scorso sul Lancet (3) non seguirà, quasi sicuramente, alcuna polemica rovente. È verosimile, invece,

Il 70% circa delle malattie cardiovascolari e delle morti è risultato legato a fattori di rischio prevenibili nella loro insorgenza e/o, comunque, modificabili. Tali fattori erano rappresentati per il 41.2% da dislipidemia, pressione arteriosa elevata, diabete mellito e/o obesità.

che seguirà nuovamente il nulla mentre, ovviamente, è auspicabile il divenire di una profonda rivisitazione di alcuni concetti, tanto fondamentali in prevenzione cardiovascolare quanto, sventuratamente, disattesi non tanto dai clinici, quanto dai decisori amministrativi e contabili. In sintesi, i fattori di rischio presi in considerazione nella pubblicazione apparsa sul Lancet (3) sono stati di tipo comportamentale (fumo di sigaretta, consumo di alcol, tipo di dieta, livello di attività fisica ed introito salino), "tradizionalmente" cardiometabolico (dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito e/o obesità) e psico-sociale (livello culturale, sintomi depressivi), a cui vanno aggiunti forza nella presa muscolare (misurata mediante dinamometro) ed inquinamento domestico e/o ambientale.

La valutazione statistica è stata eseguita considerando prevalenza, hazard ratio (con intervallo di confidenza al 95%) e rischio attribuibile di popolazione (sempre con il medesimo intervallo di confidenza). Le associazioni tra variabili di rischio ed eventi sono state esaminate grazie ai modelli multivariati di Cox ed usando il rischio attribuibile di popolazione per tutta la casistica (155722 individui) e per la stessa suddivisa per reddito [17249 (11.1%) alto introito economico, 102680 (65.9%) introito intermedio e 35793 (23.0%) introito basso].

La popolazione è risultata avere una età media pari a 50.2+9.9 anni, per il 58.3% composta da donne (n. 90811). Il 52.6% dei partecipanti risiedeva in aree urbane. Durante il follow-up (mediana = 9.5 anni) si sono verificate 10234 morti, tra cui 2917 di tipo sicuramente cardiovascolare. Gli eventi cardiovascolari incidenti sono stati 7980 (3559 infarti miocardici e 3577 ictus).

Il risultato sicuramente di maggiore interesse è stato quello relativo all'impatto dei 14 elementi di rischio considerati nei confronti dell'outcome composito predefinito (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus cerebri e scompenso cardiaco) e della mortalità totale, cardiovascolare e non cardiovascolare. Il 70% circa delle malattie cardiovascolari e delle morti, infatti, è risultato legato a fattori di rischio prevenibili nella loro

insorgenza e/o, comunque, modificabili. Tali fattori erano rappresentati per il 41.2% da dislipidemia, pressione arteriosa elevata, diabete mellito e/o obesità. I fattori di rischio definibili come comportamentali (fumo di sigaretta, consumo di alcol, tipo di dieta, livello di attività fisica ed introito salino), invece, influenzavano fortemente la mortalità (26.3% del rischio attribuibile). Tuttavia, l'elemento più negativo in questo senso era il basso livello educativo (12.5% del rischio attribuibile), mentre l'elemento determinante malattia cerebrovascolare era rappresentato principalmente dall'ipertensione arteriosa, al secondo posto come induttore di malattia coronarica, preceduto di un soffio dalla dislipidemia.

Da questo quadro desolante derivano alcune considerazioni molto rilevanti:

A) Sebbene esistano marcate differenze relative al livello economico e culturale, la popolazione italiana, europea e mondiale continua ad ammalarsi ed a morire per cause note da decenni, a loro volta conseguenti in più dei 2/3 dei casi a fattori di rischio molto conosciuti, tanto prevenibili nella loro insorgenza quanto ben curabili se già presenti. Tra questi elementi, un ruolo fondamentale è svolto dall'ipertensione arteriosa, al primo posto come determinante di malattia cardiovascolare in generale, al primo posto come determinante di malattia cerebrovascolare ed al secondo. Posto come determinante di malattia coronarica;

B) Alcuni elementi, determinanti assai "pesanti" sia di malattia che di morte, sono di tipo socioculturale, come il livello educativo. Questo chiama sicuramente in causa il clinico, che li deve considerare quando raccoglie l'anamnesi e definisce una cura, ma necessita del contributo essenziale dei decisori amministrativi al fine di risolvere il problema alla fonte. Ciò definito, è evidente però come il basso livello educativo e/o economico agiscano contro le nostre arterie non direttamente, bensì favorendo la comparsa e del mancato controllo di componenti il rischio cardiometabolico quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete mellito e/o l'obesità. In sintesi, 14 elementi di rischio – spesso facilmente prevenibili, o almeno efficacemente curabili se già presenti – continuano incredibilmente, come scrivevamo all'inizio, a determinare il 70% del carico di malattia o morte in 5 continenti, inclusivi della vecchia Europa e della nostra amata penisola.

Per questo motivo, vanno enfatizzate, promosse e di-

fese tutte quelle iniziative che – su scala mondiale – si propongono di portare “verso il popolo” la conoscenza nei confronti del rischio cardiometabolico.

In tale ambito, il prossimo 17 maggio si svolgerà anche in Italia la XVII Giornata Mondiale contro l’Ipertensione Arteriosa (Figura 1). Promossa dalla World Hypertension League ed un tempo destinata alle piazze italiane, con decine di migliaia di pressioni arteriose misurate gratuitamente da medici ed infermieri, in era pandemica la Giornata si svolgerà quest’anno sul web, attraverso talk show, incontri con i pazienti e seminari.

Nessuno, pertanto, pensi di sapere già tutto nel contesto dell’ipertensione arteriosa: in Italia, più della metà dei pazienti ipertesi non è ben controllato, una quota di italiani stimabile in centinaia di migliaia ha la pressione alta, ma non lo sa o non la cura, un numero enorme di pazienti è affetto da una forma di ipertensione secondaria non diagnosticata. Per questo la Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa è anche quest’anno il promotore fondamentale della Giornata Mondiale e, attraverso i Suoi 124 Centri ed Ambulatori accreditati, spalmati su tutto il territorio nazionale, è a disposizione dei cittadini per rispondere a qualsiasi quesito e portare alla risoluzione di qualunque problema ipertensione-correlato. Particolare non secondario, anche quest’anno la Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa promuoverà la Giornata Mondiale con l’aiuto dei farmacisti italiani di Federfarma, che condurranno anche quest’anno – nello stesso periodo ed in collaborazione con la Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa – una analoga iniziativa, giunta ormai alla IV edizione, che si chiama “Abbasso la Pressione!”

Bibliografia

1. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
2. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, Rubattu S, Tocci G; Writing

Giornata Mondiale contro l'Ipertensione Arteriosa

17 MAGGIO

WORLD HYPERTENSION DAY May 17, 2021

Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa
Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa

XVII Giornata Mondiale contro l'Ipertensione
17 Maggio 2021

**Campagna Mondiale di Sensibilizzazione
per la Lotta all'Ipertensione Arteriosa**

**MISURA E
CONTROLLA
LA TUA PRESSIONE
PER VIVERE PIÙ
A LUNGO**

ASSOFARM
Federazione Ordini
Farmacisti Italiani

UNIFAR
Unione Nazionale Farmacisti

www.siaa.it

Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa
Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa

Via G. Ripamonti, 129 - 20141 Milano
Tel. 02 56601270 - 02 56601280
Fax 02 70048582
www.siaa.it
ipertensione@siaa.it

Seguici su:
Facebook: @SIAA.IT
Twitter: @SIAA_IT
Youtube: SIAA

Figura 1

3. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study Lancet. 2020; 395(10226): 795–808.

Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare e renale: quali evidenze?

Giovambattista Desideri¹, Roberto Pontremoli², Claudio Borghi³

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente

² Dipartimento di medicina interna e specialità mediche, Università di Genova

³ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Un numero impressionante di studi scientifici ha prepotentemente riaperto il dibattito scientifico sul problema dell'iperuricemia cronica e delle patologie correlate come determinanti del rischio cardiovascolare.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nelle civiltà occidentali e la loro incidenza dipende in maniera prevalente dall'intervento integrato di una serie di fattori di rischio cardiovascolare che condizionano lo sviluppo della malattia aterosclerotica e promuovono le sue complicanze in conseguenza di meccanismi sovrapposti di trombosi vascolare (1).

Uno degli aspetti che in questi ultimi anni è emerso in maniera preponderante è rappresentato dall'evidenza che il panorama del rischio cardiovascolare appare molto più ampio di quello prospettato dall'approccio proposto dalla tradizionale epidemiologia basata sullo studio di Framingham in ragione dell'intervento di una serie di ulteriori determinanti del rischio cardiovascolare, spesso ampiamente modificabili ed in grado di condizionare quello che viene conosciuto come "rischio cardiovascolare residuo" e che condiziona un'aumentata probabilità di complicanze cardiovascolari anche in presenza di un controllo adeguato dei principali fattori di rischio. A questo riguardo nel corso degli ultimi anni un numero impressionante di studi scientifici ha prepotentemente riaperto il dibattito scientifico sul problema dell'iperuricemia cronica e delle patologie

correlate come determinanti del rischio cardiovascolare, tematica che ha attraversato in lungo ed in largo la letteratura epidemiologica degli ultimi 30-40 anni in ragione del frequente riscontro di una significativa associazione tra livelli di acido urico, presenza di malattia gottosa ed aumento del rischio relativo di complicanze cardiovascolari (2). Le evidenze scientifiche attualmente disponibili, invero, attribuiscono all'iperuricemia, con e senza deposito di urato, una responsabilità fisiopatologica certamente non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dell'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali.

L'iperuricemia, infatti, si comporta in modo non dissimile dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico probabilmente di tipo bidirezionale in cui iperuricemia e fattori di rischio tradizionali - ipertensione e dismetabolismo glicidico in primis - interagiscono generando un circuito di amplificazione reciproca (2). Indipendentemente dalla tendenza dell'iperuricemia a combinarsi con gli altri fattori di rischio cardiovasco-

Nel corso degli ultimi anni l'interesse della ricerca si sta focalizzando anche sulla via metabolica che porta alla formazione di acido urico, come possibile mediatore del danno cardiovascolare nel paziente con iperuricemia e, quindi, come possibile target terapeutico per le malattie cardiovascolari.

l'ipertrofia è di non poca rilevanza fisiopatologica la dimostrazione derivante da diversi studi epidemiologici che l'iperuricemia è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari a conferma dell'ipotesi di una diretta lesività vascolare dell'iperuricemia suggerita dai modelli fisiopatologici (2). L'acido urico, ad esempio, è in grado di penetrare all'interno delle cellule della parete vascolare attraverso il trasportatore degli anioni organici attivando così la proteinkinasi ad attività mitogena (MAPK), stimolando la produzione di molecole ad attività infiammatoria (tra cui la PCR), fattori di crescita, chemochine (tra cui *monocyte chemoattractant protein-1*) e sistemi enzimatici (tra cui la ciclossigenasi di tipo 2).

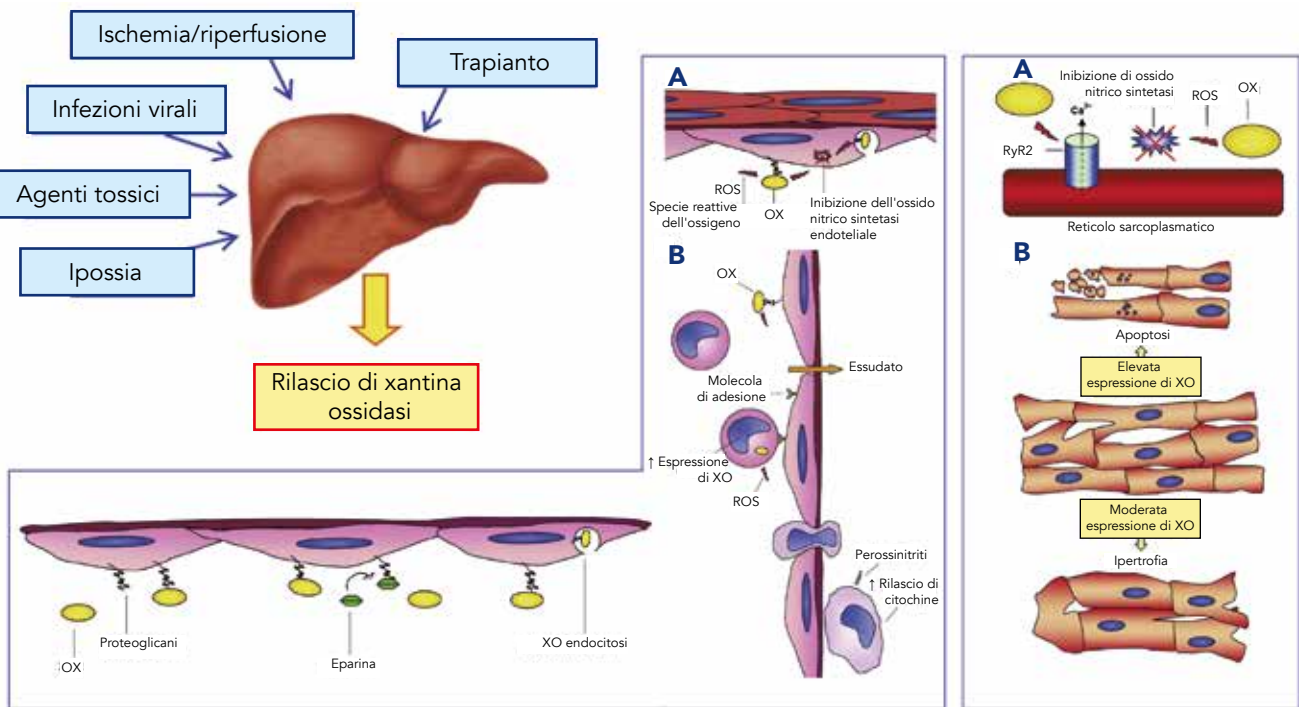
Tali modificazioni conducono all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce e favoriscono il processo di disfunzione endoteliale. L'acido urico, inoltre, è in grado di up-regolare il recettore AT₁ dell'angiotensina II esponendo le strutture vascolari ai potenziali effetti aterogeni di questa molecola (2). Nel corso degli ultimi anni l'interesse della ricerca si sta focalizzando anche sulla via metabolica che porta alla formazione di acido urico, come possibile mediatore del danno cardiovascolare nel paziente con iperuricemia e, quindi, come possibile target terapeutico per le malattie cardiovascolari.

La xantina ossidoreduttasi e danno vascolare

Questo enzima, isolato per la prima volta nel latte oltre cento anni fa, si compone di due forme tra loro interconvertibili, la xantina ossidasi (XO) e la xantina deidrogenasi (XDH) (3). Le due forme differiscono nel fatto che la XO può ridurre soltanto l'ossigeno mentre la XDH può ridurre sia l'ossigeno che il NAD⁺ pur mostrando una maggiore affinità per quest'ultimo (3). Entrambe le forme sono in grado di catalizzare la conversione dell'ipoxantina a xantina e della xantina ad acido urico, le due reazioni finali della via metabolica di degradazione delle purine (3). La xantina ossidoreduttasi contiene tre cofattori: una molibdopterina, due centri ferro-zolfo e

un flavin-adenin-dinucleotide (FAD). La xantina ossidoreduttasi viene trascritta come un singolo prodotto genico ma può subire delle modificazioni post-traslazionali, ad esempio in corso di infiammazione, attraverso l'ossidazione di residui di cisteina in posizione critica o una proteolisi parziale, a seguito delle quali viene trasformata in XO (4,5). Le differenze fondamentali tra XO e XDH risiedono nella diversa conformazione delle due molecole e nel diverso microambiente elettrostatico che circonda il cofattore flavinico da cui deriva una ridotta affinità della XO per il NAD⁺ e una maggiore affinità per O₂ (6). Gli elettroni che vengono acquisiti dal cofattore molibdopterina durante la biosintesi di acido urico vengono poi trasferiti alla FAD ed utilizzati per ridurre O₂ sia in modo divalente, con formazione di perossido di idrogeno, che in modo univalente con generazione di anione superossido (6). La conversione della xantina ossidoreduttasi in XO, tuttavia, non è un indispensabile per la generazione di anione superossido in quanto anche la xantina ossidoreduttasi mostra una certa attività ossidativa in presenza di una ridotta biodisponibilità di NAD⁺, ad esempio in quelle condizioni di ischemia/ipossia che si osservano nella flogosi vascolare aterogena (7). In queste condizioni, peraltro, si osserva anche un aumento dell'espressione di XO e, conseguentemente, un aumento della generazione di specie reattive dell'ossigeno che finiscono per influenzare profondamente la fisiologia vascolare. Questo rende ragione del miglioramento della funzione vascolare che è stato descritto in diversi contesti clinici, quali il diabete mellito e lo scompenso cardiaco, in corso di trattamento con inibitori della XO (8-11). È interessante notare che in condizioni di ischemia/ipossia la xantina ossidoreduttasi una volta sintetizzata può venire riversata in circolo, soprattutto da parte del distretto splanchnico che rappresenta la principale sede di attività di questa specifica via enzimatica (12,13) (Figura 1). Dopo la sua immissione in circolo la xantina ossidoreduttasi viene immediatamente convertita in XO da parte delle proteasi plasmatiche. La presenza di tasche cationiche sulla superficie dell'enzima conferisce a quest'ultimo una particolare affinità per i glicosaminoglicani (GAG), carichi positivamente, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali (14). La formazione di complessi XO-GAG porta all'accumulo del XO a livello delle superficie endoteliale e ad un aumento della generazione di specie reattive dell'ossigeno a questo livello (15). L'attività enzimatica della xantina ossidore-

Meccanismi di danno cardiovascolare legati alla iperattività della xantina ossidasi



modificata da ref. 8

Figura 1

duttasi, soprattutto quando esageratamente aumentata, può influenzare negativamente la fisiologia vascolare perché le specie reattive dell'ossigeno (in particolare superossido e perossido di idrogeno) sono in grado di reagire con l'ossido nitrico per formare perossinitrito, una specie ossidante di natura non radicalica.

Questa reazione porta ad un duplice effetto negativo: da un lato la degradazione dell'ossido nitrico si accompagna a uno sbilanciamento della funzione endoteliale in senso proaterogeno, protrombotico, vasocostrittore; dall'altra il perossinitrito di per sé è una specie altamente reattiva che amplifica gli effetti dello stress ossidativo (2,16). Considerando il ruolo svolto da ossido nitrico a livello dell'albero circolatorio (controllo del tono parete vasale, prevenzione nell'adesione leucocitaria, inibizione dell'adesione ed aggregazione piastrinica, inibizione della proliferazione dell'intima) ben si comprende come i processi che comportano la riduzione della sua biodisponibilità causino inevitabilmente un'alterazione dell'omeostasi a livello vascolare. A conferma del coinvolgimento fisiopatologico della XO nella

genes del danno vascolare, è stato descritto un incremento dell'attività di questo enzima in sezioni di tessuto proveniente da placche aterosclerotiche ma non da tessuto vascolare di soggetti sani (2).

Inibizione della xantina ossidasi e protezione vascolare

L'evidenza di un profondo coinvolgimento fisiopatologico della XO nella genes del danno vascolare derivante da studi di fisiopatologia sperimentale e clinica ha indotto molti ricercatori a verificare la possibilità che l'inibizione di questo enzima possa tradursi in benefici effetti a livello cardiovascolare. Una metanalisi degli studi che si sono occupati di questa affascinante tematica ha dimostrato, sia pur con una certa eterogeneità tra i diversi studi, un effetto nella generalità dei casi favorevole del trattamento con gli inibitori della XO su numerosi parametri di funzione cardiovascolare.

In particolare, è stato osservato un significativo miglioramento della funzione endoteliale sia valutata come vasodilatazione flusso-mediata (FMD) (+2.50 %, 95% C.I. 0.15-4.84) (Figura 2) che come risposta del flusso emati-

Effetto del trattamento con inibitori della XO (XOI) sulla vasodilatazione flusso-dipendente

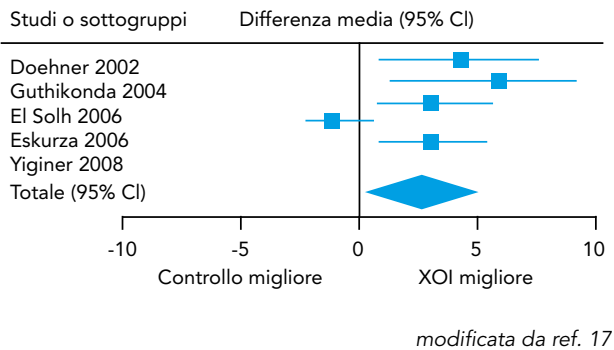


Figura 2

Effetto del trattamento con inibitori della XO (XOI) sulla risposta vasodilatatoria all'infusione di acetilcolina

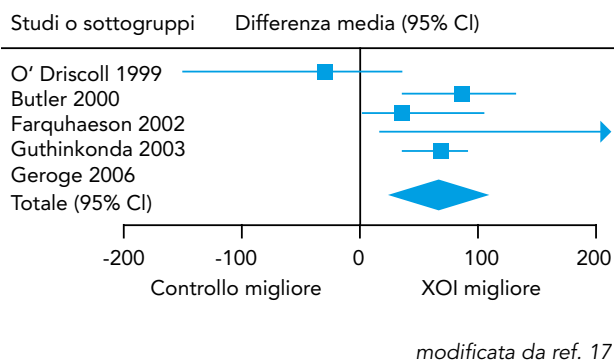


Figura 3

co nell'avambraccio isolato e perfuso all'infusione di acetilcolina (+68.80, 95% CI, 18.70–118.90) (Figura 3) (17). In corso di trattamento con inibitori della XO è stato anche osservato un miglioramento dello stress ossidativo sistemico valutato attraverso il dosaggio dei livelli circolanti di malondialdeide (17). A livello cardiaco è stato osservato un significativo miglioramento della frazione di eiezione, dell'indice cardiaco, del volume telesistolico e dell'efficienza miocardica in corso di trattamento con inibitori della XO (17).

In ambito trialistico, lo studio *Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure* (OPT-CHF), che ha arruolato

405 pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo a ridotta frazione di eiezione (classe NYHA III/IV), ha evidenziato un miglioramento clinico in corso di trattamento con ossipurinolo, metabolita attivo di allopurinolo, nei pazienti con aumentati livelli circolanti di acido urico (18). In controtendenza con queste evidenze, lo studio *Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients* (EXACT-HF), che ha arruolato 253 pazienti iperuricemici (uricemia >9.5 mg/dl), con scompenso cardiaco sintomatico a ridotta frazione di eiezione, randomizzati al trattamento con allopurinolo 600 mg/die o placebo per 24 settimane, non ha dimostrato differenze significative nei due bracci di trattamento relativamente all'outcome primario (sopravvivenza, peggioramento dello scompenso cardiaco e stato funzionale globale) (19).

Più recentemente lo studio di *Safety Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities* (CARES) ha confrontato l'efficacia su un outcome specificamente cardiovascolare dei due inibitori di riferimento della XO, febuxostat ed allopurinolo (20). Lo studio ha arruolato 6190 pazienti gottosi con storia di malattia cardiovascolare randomizzati al trattamento con febuxostat o allopurinolo, con un follow-up mediano di 32 mesi.

La frequenza di eventi cardiovascolari è risultata simile nei due bracci di trattamento ma nei pazienti trattati con febuxostat è stato osservato un rischio di mortalità cardiovascolare e totale significativamente più alto rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo (+34%, $p=0.03$ e +22%, $p=0.04$, rispettivamente). Nell'interpretazione di questi risultati non appare inutile sottolineare come lo studio, con disegno di non inferiorità, non prevedesse un braccio placebo. La succitata differente frequenza di mortalità nei 2 bracci di trattamento potrebbe, quindi, esprimere tanto una neutralità di febuxostat a fronte di una efficacia protettiva di allopurinolo quanto una neutralità di allopurinolo e conseguentemente una pericolosità intrinseca di febuxostat (9). Lo studio CARES, invero, presenta molte limitazioni che ne minano non poco la solidità dei risultati. La cosa che più immediatamente balza agli occhi è la prematura discontinuazione del trattamento, soprattutto entro i primi 24 mesi dalla randomizzazione, nella larga maggioranza dei pazienti (55.9% per allopurinolo e 57.3 per febuxostat).

Questo aspetto assume particolare significato in relazione alla constatazione che la quota maggiore dell'eccesso di mortalità osservato nei pazienti trattati con

febuxostat è stata registrata dopo la discontinuazione dei trattamenti mentre nella fase antecedente il nadir della discontinuazione medesima (2 anni) il trend della mortalità era esattamente l'opposto, con un vantaggio a favore di febuxostat.

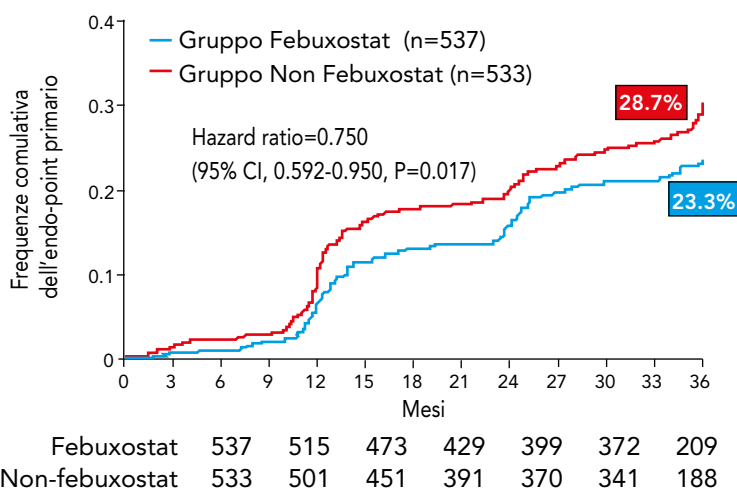
La recente pubblicazione *Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST)*, recentemente pubblicato, ha fatto chiarezza sul profilo di sicurezza di febuxostat soprattutto in ragione della elevata qualità del follow-up (21), punto di estrema debolezza dello studio CARES (20). Soltanto il 5.5% dei pazienti nel gruppo allopurinolo ed il 6.2% dei pazienti nel gruppo febuxostat sono stati persi nel corso del follow-up (21).

Lo studio FAST ha confrontato febuxostat e allopurinolo con disegno di non inferiorità, arruolando oltre 6 mila con gotta ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, precedentemente trattati con allopurinolo. Nel corso di un follow-up in trattamento di 1324 giorni febuxostat è risultato non inferiore ad allopurinolo per l'endpoint primario composto di ospedalizzazione per infarto miocardico non fatale o riscontro di un aumento dei biomarker sindrome coronarica acuta, ictus non fatale o morte cardiovascolare nell'analisi on-treatment (hazard ratio aggiustato pari a 0.85, in-

tervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.70 e 1.03, limite di non inferiorità pari a 1.3), risultato confermato nell'analisi intention-to-treat. La non inferiorità di febuxostat è risultata evidente anche per vari outcome secondari compresa la morte per cause cardiovascolari e per tutte le cause. Invero, i pazienti arruolati nel CARES avevano tutti una storia di malattia cardiovascolare mentre nel FAST poco più di un terzo dei pazienti riferiva storia di eventi cardiovascolari pregressi. Tuttavia, in questo sottogruppo di pazienti arruolati nello studio FAST non è stato osservato un eccesso di mortalità anche se il numero di pazienti potrebbe essere stato insufficiente a definire con certezza il potenziale rischio legato all'uso di febuxostat in pazienti con patologia cardiovascolare severa.

I risultati del *Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED)*, recentemente pubblicati, producono nuove evidenze a supporto di una possibile protezione cardiovascolare derivante dall'inibizione della XO (22) ed al tempo forniscono alcuni spunti interpretativi dei risultati dello studio CARES (20). Lo studio FREED, multicentrico, prospettico, randomizzato in aperto con analisi in cieco degli endpoint, ha arruolato oltre mille individui ultrasessantacinquenni iperuricemici (uricemia >7.0 e ≤9.0 mg/dl), a rischio di eventi cerebrali, cardiovascolari o renali in ragione della presenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2, malattia renale o di una storia di malattia cardio o cerebrovascolare almeno 3 mesi prima dell'arruolamento. I partecipanti allo studio sono stati assegnati a due regimi di trattamento, febuxostat o non-febuxostat, rispettivamente, per un periodo di 36 mesi. Il disegno dello studio prevedeva una dose di partenza di febuxostat di 10 mg/die titolata a 20 mg/die dopo 4 settimane e, quindi, alla dose target di 40 mg/die dopo ulteriori 4 settimane. Nel braccio non-febuxostat era prevista la possibilità di utilizzare allopurinolo 100 mg/die in caso di incrementi dell'uricemia nel corso dello studio. Per entrambi i bracci di trattamenti era prevista la possibilità di una modulazione della dose di inibitore della XO per evitare che l'uricemia scendesse al di sotto dei 2 mg/dl. L'outcome primario (composito di eventi cerebrali fatali e non fatali, eventi cardio-

Tempo di prima occorrenza dell'outcome primario nei pazienti trattati con allopurinolo o febuxostat: studio FREED



modificata da ref. 22

Figura 4

vasculari fatali e non fatali, eventi cardio-

La XO parrebbe rappresentare un importante bersaglio terapeutico in prevenzione cardiovascolare in quelle condizioni, assai frequenti, nella quali la sua attività viene esageratamente aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico.

vascolari e renali, e mortalità per cause vascolari non cerebrali o cardio-renali) è risultato significativamente più basso nel braccio febuxostat (hazard ratio 0.750, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.592 e 0.950, $p=0.017$) (Figura 4), riduzione principalmente trainata dalla riduzione degli eventi renali (16.2% nel braccio febuxostat vs 20.5% nel braccio non-febuxostat, hazard ratio 0.745, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.562-0.987, $p=0.041$). I risultati dello studio FREED sembrano, quindi, suggerire l'interessante prospettiva che il trattamento con febuxostat in pazienti iperuricemici non gottosi possa tradursi in una efficace protezione cardio-renale (22). Nello studio FREED l'occorrenza di eventi cardiocerebrovascolari maggiori, come pure la mortalità, sono risultate simili nei due gruppi di trattamento.

Considerando che solo il 27% dei pazienti assegnati al gruppo non-febuxostat ha ricevuto nel corso dello studio un trattamento con allopurinolo, i risultati dello studio FREED sono pienamente in linea con le evidenze di sicurezza cardiovascolare prodotto dallo studio FAST (21). In linea con questa ipotesi interpretativa, anche nello studio *Febuxostat Versus Placebo Randomized Controlled Trial Regarding Reduced Renal Function in Patients With Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3* (FEATHER) il trattamento con febuxostat è risultato associato ad un numero di problematiche cardiovascolari e cerebrali, riportate nello studio nell'ambito degli eventi avversi, simili al placebo (23). Non appare inutile sottolineare come anche nello studio FREED il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti arruolati fosse meno impegnativo rispetto a quello dei pazienti arruolati nello studio CARES.

Nello studio FREED l'8.4% dei pazienti erano coronaropatici, il 6.9% era affetto da scompenso cardiaco, il 6% aveva storia di eventi cerebrovascolari ed il 2.3% era vasculopatico (22). Nello studio CARES la storia di eventi cardiovascolari maggiori era un criterio di inclusione e, conseguentemente, la prevalenza della comorbidità cardiovascolari era assai maggiore (20).

Conclusione

Le evidenze della letteratura trialistica sembrano suggerire la possibilità che il blocco della XO possa configurarsi come un prezioso strumento di protezione cardiovascolare in molti ma non in tutti i pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare. La XO parrebbe, infatti, rappresentare un importante bersaglio terapeutico in prevenzione cardiovascolare in quelle condizioni, assai frequenti, nella quali la sua attività viene esageratamente aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico, quale quello rappresentato dalla flogosi vascolare aterogenica. Il naturale derivato di questa ipotesi interpretativa è rappresentato dalla necessità di poter disporre di misure affidabili e riproducibili del grado di attività della XO per individuare al meglio quegli individui, probabilmente molti, che possono maggiormente beneficiare di un blocco potente e selettivo della XO.

Bibliografia

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al.. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.
2. Borghi C, Desideri G, Grassi G et al. Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future-CRISTAL. Sinergie Edizioni Scientifiche. 2012.
3. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555(3): 589-606
4. Amaya Y, Yamazaki K, Sato M, et al. Proteolytic conversion of xanthine dehydrogenase from the NAD-dependent type to the O₂-dependent type. Amino acid sequence of rat liver xanthine dehydrogenase and identification of the cleavage sites of the enzyme protein during irreversible conversion by trypsin. *J Biol Chem.* 1990; 265:14170-14175.
5. Waud WR, Rajagopalan KV. The mechanism of conversion of rat liver xanthine dehydrogenase from an NAD⁺-dependent form (type D) to an O₂-dependent form (type O). *Arch Biochem Biophys.* 1976; 172:365-379.
6. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, et al. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: Structure-based mechanism of conversion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97:10723-10728.
7. Harris CM, Massey V. The reaction of reduced xanthine dehydrogenase with molecular oxygen. Reaction kinetics and measurement of superoxide radical. *J Biol Chem.* 1997; 272:8370-8379.
8. Butler R, Morris AD, Belch JJ, et al. Allopurinol normalizes

- endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000; 35:746–751.
9. Desco MC, Asensi M, Marquez R, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes*. 2002; 51:1118–1124.
 10. Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 106:221–226.
 11. Aslan M, Ryan TM, Adler B, et al. Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:15215–15220.
 12. Battelli MG, Bolognesi A, Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(9):1502- 17.
 13. Ramboer C, Piessens F, De Groote J. Serum xanthine oxidase and liver disease. *Digestion*. 1972;7:183–195.
 14. Houston M, Estevez A, Chumley P, et al. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Biol Chem*. 1999; 274:4985–4994.
 15. Malik UZ, Hundley NJ, Romero G, et al. Febuxostat inhibition of endothelial-bound XO: implications for targeting vascular ROS production. *Free Radic Biol Med*. 2011 Jul 1;51(1):179-84.
 16. Sabán-Ruiz J, Alonso-Pacho A, Fabregate-Fuente M, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(1):94-9.
 17. Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;30(4):217-26
 18. Hare JM, Mangal B, Brown J. Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
 19. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131(20):1763- 71.
 20. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210.
 21. Mackenzie IS, et al. FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757.
 22. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FRE-ED) investigators. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J*. 2019 Mar 7. pii: ehz119. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
 23. Kimura K, Hosoya T, Uchida S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 72(6): 798-810.

Cardiologi o Diabetologi: chi ha ragione?

Andrea Giaccari

Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Evidenze scientifiche dimostrano come, al di là del controllo della glicemia, i nuovi farmaci possano ridurre l'insorgenza delle principali complicanze cardiovascolari e renali del diabete.

La terapia del diabete è radicalmente cambiata in pochissimi anni. Non tanto per l'ingresso di nuove classi di farmaci (definiti innovativi, ma ormai disponibili da una decade), quanto per le evidenze scientifiche che dimostrano come, al di là del controllo della glicemia, questi farmaci possano ridurre l'insorgenza delle principali complicanze cardiovascolari e renali del diabete. Tutte queste evidenze hanno determinato un enorme cambiamento di prospettiva per la diabetologia, con il passaggio dal classico approccio "treat to target" al più moderno "treat to benefit".

La nuova strategia è raccomandata da praticamente tutte le società nazionali ed internazionali per il diabete. Visto che i benefici sono soprattutto cardiovascolari, anche le società di cardiologia hanno sostenuto questo nuovo approccio.

Le più recenti linee guida ESC su diabete, prediabete e malattia cardiovascolare (CVD) hanno fatto un ulteriore passo avanti (1) rispetto ad altre linee guida cardiologiche, con importanti novità:

- 1) l'assimilazione dei pazienti a rischio elevato per CVD (ma senza evidenza di malattia aterosclerotica, ASCVD) con quelli a rischio molto elevato;
- 2) l'intensificazione della terapia con un SGLT-2i o un GLP-1 RA indipendentemente dai livelli di HbA1c; ma soprattutto
- 3) la scelta di un SGLT-2i o un GLP-1 RA anche in pazienti naïve a terapia, al posto della metformina. Il

dato sulla classificazione del rischio è particolarmente significativo (figura 1) (1).

Secondo i cardiologi, in poche parole, sono a rischio

Categorie di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete

Rischio molto alto	Pazienti con DM e CVD accertata <ul style="list-style-type: none"> • altri danni agli organi bersaglio b • tre o più fattori di rischio principali c • T1DM ad esordio precoce di lunga durata (> 20 anni)
Rischio alto	Pazienti con durata del DM ≥ 10 anni senza danno d'organo bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio aggiuntivo
Rischio moderato	Pazienti giovani (T1DM ed età < 35 anni o T2DM ed età < 50 anni) con durata DM < 10 anni, senza altri fattori di rischio

CV = cardiovascolare; CVD = malattia cardiovascolare; DM = diabete mellito; T1DM = diabete mellito di tipo 1; T2DM = diabete mellito di tipo 2.

a Modificato dalle linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica.

b Proteinuria, compromissione renale definita come eGFR < 30 ml/min / 1,73 m² ipertrofia ventricolare sinistra o retinopatia.

c Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità.

Modificata da Ref. 1: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

Figura 1

Il gruppo di lavoro ADA/EASD raccomanda fortemente di fenotipizzare con cura il paziente con diabete tipo 2, soprattutto nella ricerca di fattori di rischio per malattie cardiovascolari e renali per le quali esiste forte e dimostrata evidenza di possibile prevenzione con i nuovi farmaci.

moderato "solo" i pazienti con diabete tipo 2 con storia di malattia inferiore a 10 anni e senza fattori di rischio (oltre ai pazienti con diabete tipo 1 ed età inferiore a 35 anni). In altre parole, quasi tutti i pazienti con diabete tipo 2 sono a rischio elevato o molto elevato e, per questo, devono iniziare la terapia farmacologica con un SGLT-2i o un GLP-1 RA. Anche prima della metformina. Un bel salto in avanti.

La "risposta" del gruppo di lavoro della Consensus ADA/EASD non si è fatta attendere (2), pubblicando un "update" pochi mesi dopo. Anche se l'approccio me-

todologico di preparazione della consensus ADA/EASD è teoricamente meno scientifico (senza grado di forza ed evidenza delle affermazioni), la praticità di utilizzo lo rende molto più adoperabile. E condivisibile.

Così come nella precedente edizione, il gruppo di lavoro ADA/EASD raccomanda fortemente di fenotipizzare con cura il paziente con diabete tipo 2, soprattutto nella ricerca di fattori di rischio per malattie cardiovascolari e renali per le quali esiste forte e dimostrata evidenza di possibile prevenzione con i nuovi farmaci. In particolare, è indispensabile cercare evidenza di malattia aterosclerotica (ovviamente data per già presente in pazienti con pregresso evento) stabilendo target precisi di stenosi arteriosa al di sopra dei quali prediligere un GLP-1 RA (ovviamente fra quelli con dimostrata efficacia di riduzione di eventi). Al tempo stesso la nuova consensus raccomanda di cercare evidenza clinica di scompenso cardiaco (indipendentemente dalla frazione di eiezio-

Scelta del farmaco ipoglicemizzante in soggetti con indicatori di alto rischio CVD aterosclerotica (ASCVD) o ASCVD accertata, malattia renale cronica (CKD) o insufficienza cardiaca (HF)



Utilizzare la metformina a meno che non sia controindicata o non tollerata

- Continuare la metformina a meno che non sia controindicata (ricordarsi di aggiustare la dose/interrompere la metformina in caso di riduzione dell'eGFR)
- **Aggiungere un SGLT2i o GLP-1 RA con comprovato beneficio di CVD (considerare l'aggiunta indipendentemente dal target di HbA_{1c} individuale)**
- Se l'**obiettivo di HbA_{1c} individuale è stato raggiunto** e il paziente è già in doppia terapia o più terapie ipoglicemizzanti, **quando si aggiunge SGLT2i o GLP-1 RA, prendere in considerazione l'interruzione o la riduzione della dose delle altre terapie ipoglicemizzanti per ridurre il rischio di ipoglicemia**

ASCVD predomina

- **ASCVD conclamata**
- **Indicatori di alto rischio di ASCVD (età ≥ 55 anni + LVH o stenosi dell'arteria coronarica/ carotidea/ degli arti inferiori > 50%)**



HF o CKD predomina

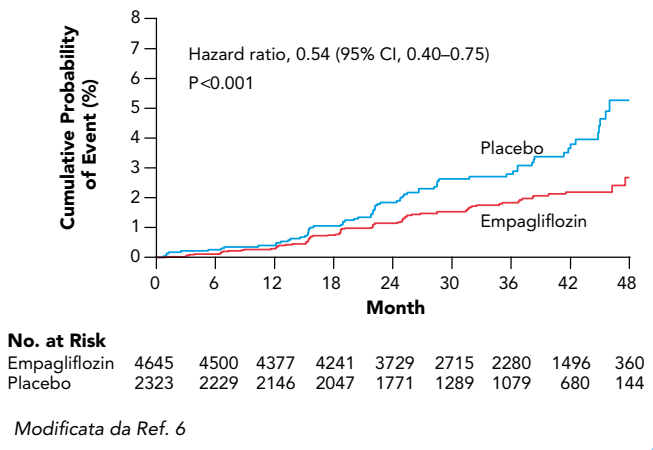
- **In particolare HF_{rEF} (LVEF < 45%)**
- **CKD: in particolare eGFR 30-60 ml/min/1,73m² o UACR > 30 mg/g, in particolare UACR > 300 mg/g**



Modificata da Ref. 2: 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Figura 2

Outcome Renale composto dell'analisi Post Hoc da EMPA-REG OUTCOME



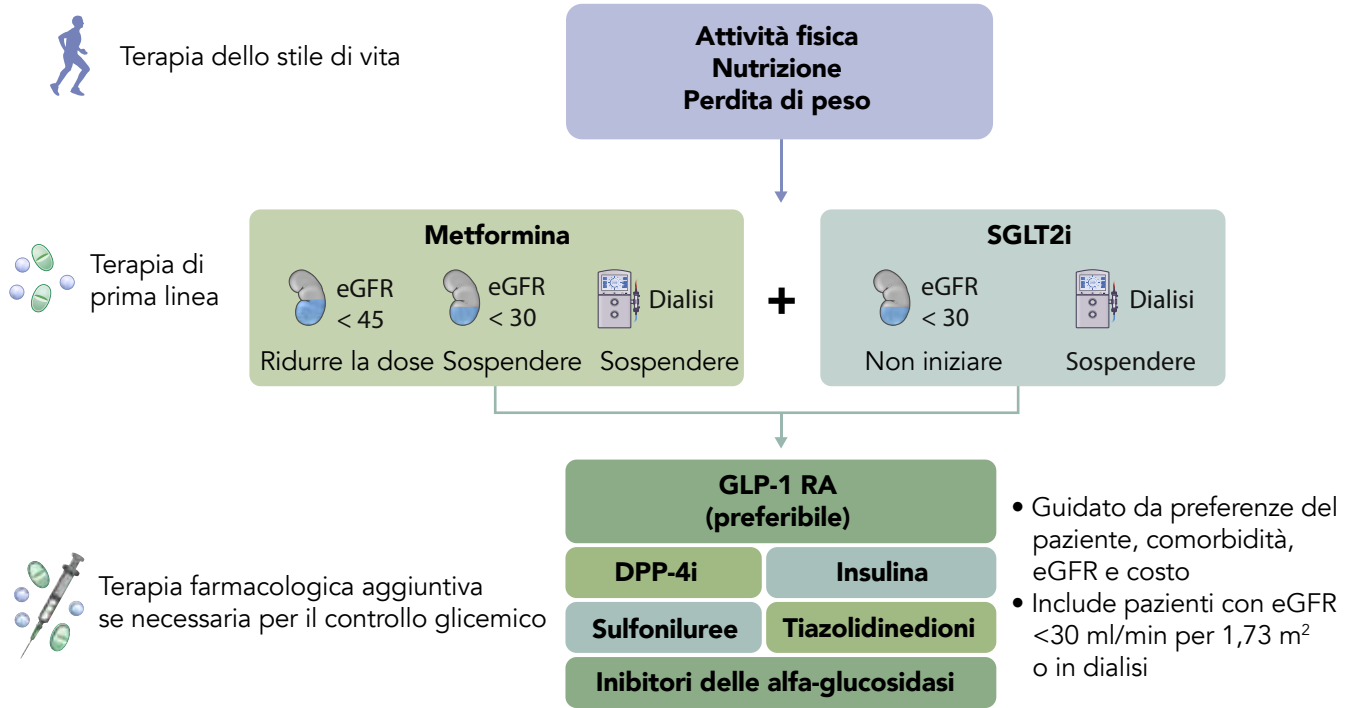
ne, anche se si descrive un "soprattutto" in pazienti con bassa frazione di eiezione), ma anche di malattia renale con filtrato calcolato compreso fra 30 e 60 ml/min e/o micro/macro albuminuria. In questi pazienti è raccomandato l'uso di un SGLT-2 inibitore. Forse la modifica più importante nella Consensus ADA/EASD aggiornata è nel come arrivare alla prescrizione di questi farmaci. La consensus, infatti, raccomanda (figura 2) (2):

- 1) di iniziare il farmaco "protettivo" qualsiasi sia il controllo metabolico del paziente (quindi anche in presenza di glicata già ottimale o a target)
- 2) di valutare l'eventuale riduzione del dosaggio o, meglio, la sospensione di farmaci potenzialmente pericolosi (almeno per ipoglicemia) come sulfoniluree (e repaglinide).

È evidente che la principale differenza fra la linea guida ESC e la prima Consensus ADA/EASD (dare metformina come primo farmaco anche ai pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, negata da ESC ed affermata da

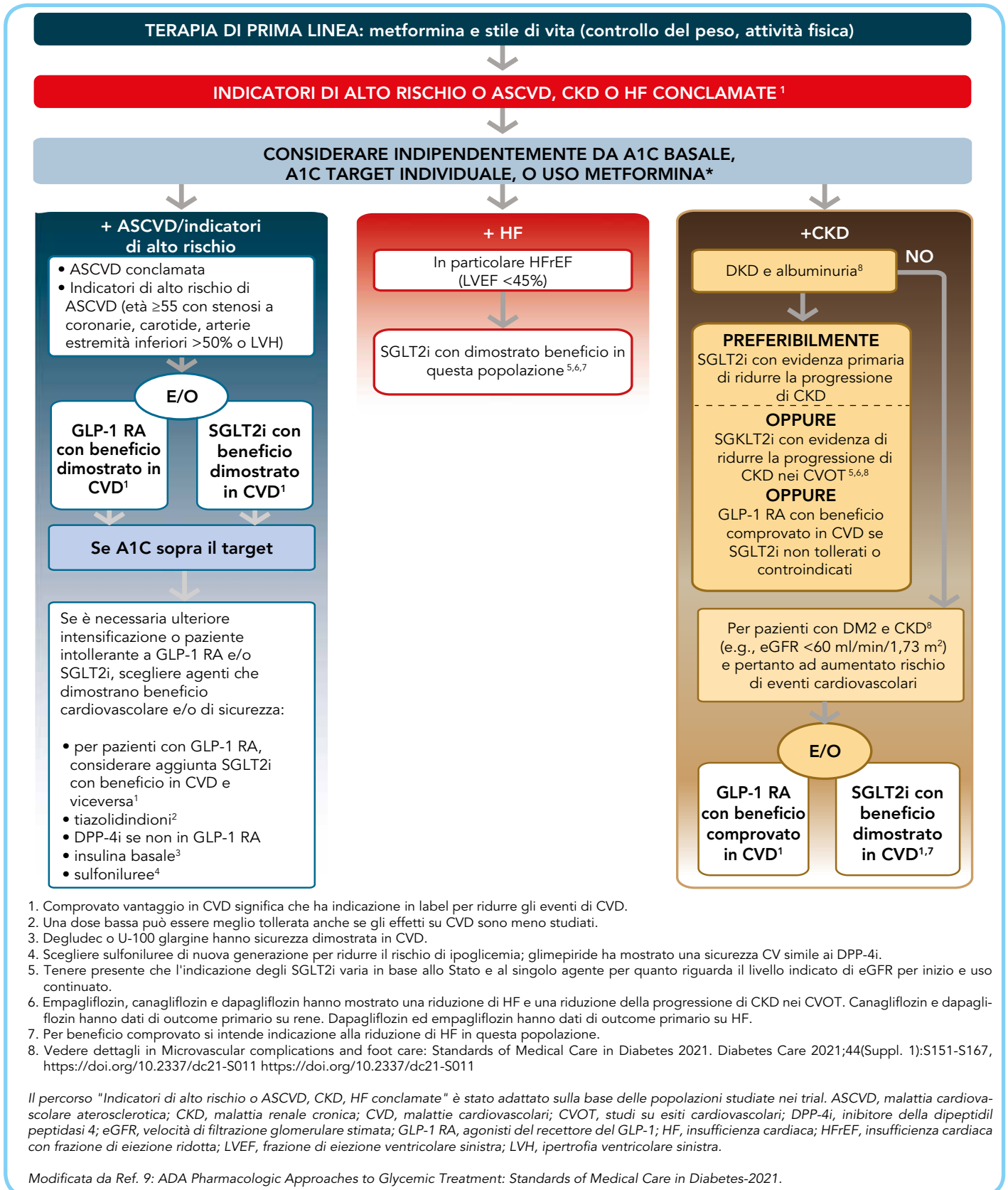
Figura 3

Algoritmo di trattamento per la selezione di ipoglicemizzanti per pazienti con DM2 e CKD.
 L'icona del rene indica la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR; ml/min per 1,73 m²); L'icona della macchina per dialisi indica la dialisi.



Modificata da Ref. 8: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

Figura 4



1. Comprovato vantaggio in CVD significa che ha indicazione in label per ridurre gli eventi di CVD.
 2. Una dose bassa può essere meglio tollerata anche se gli effetti su CVD sono meno studiati.
 3. Degludec o U-100 glargine hanno sicurezza dimostrata in CVD.
 4. Scegliere sulfoniluree di nuova generazione per ridurre il rischio di ipoglicemia; glimepiride ha mostrato una sicurezza CV simile ai DPP-4i.
 5. Tenere presente che l'indicazione degli SGLT2i varia in base allo Stato e al singolo agente per quanto riguarda il livello indicato di eGFR per inizio e uso continuato.
 6. Empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin hanno mostrato una riduzione di HF e una riduzione della progressione di CKD nei CVOT. Canagliflozin e dapagliflozin hanno dati di outcome primario su rene. Dapagliflozin ed empagliflozin hanno dati di outcome primario su HF.
 7. Per beneficio comprovato si intende indicazione alla riduzione di HF in questa popolazione.
 8. Vedere dettagli in Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S151-S167, <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>

Il percorso "Indicatori di alto rischio o ASCVD, CKD, HF conclamate" è stato adattato sulla base delle popolazioni studiate nei trial. ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CKD, malattia renale cronica; CVD, malattie cardiovascolari; CVOT, studi su esiti cardiovascolari; DPP-4i, inibitore della dipeptidil peptidasi 4; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1 RA, agonisti del recettore del GLP-1; HF, insufficienza cardiaca; HFrEF, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra.

Modificata da Ref. 9: ADA Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021.

Figura 5

ADA/EASD si spinge quindi a suggerire la classe SGLT-2 anche per le classi di nefropatia diabetica con filtrato stimato compreso fra 30 e 59) e/o con micro/macro albuminuria.

ADA/EASD) è sostanzialmente caduta con la Consensus ADA/EASD aggiornata. In un paziente ad elevato rischio cardiovascolare bisogna prescrivere, secondo ADA/EASD, sia la metformina che il nuovo farmaco "protettivo"; insieme, qualunque sia la glicata del Paziente. Un bel salto in avanti.

Ma il maggiore "salto in avanti" della nuova Consensus ADA/EASD (anche nei confronti di ESC) risiede forse nelle indicazioni suggerite per l'inizio di un SGLT-2 inibitore in presenza di nefropatia. Fin "dai tempi" dell'EMPA-REG OUTCOME (3) (sono passati poco più di 5 anni, sembra un'eternità) è infatti ben noto che questa classe di farmaci previene (nonostante i timori iniziali) la progressione della nefropatia diabetica (figura 3) (3). ADA/EASD si spinge quindi a suggerire la classe anche per le classi di nefropatia diabetica 3a e 3b (in pratica, con filtrato stimato compreso fra 30 e 59) e/o con micro/macro albuminuria.

Da notare che il suggerimento proposto è stato pubblicato subito dopo la pubblicazione dei trial specifici per la nefropatia, sia diabetica (4) che anche non diabetica (5), ma anche ben prima che fosse resa pubblica l'indicazione alla nefropatia riconosciuta da EMA, perché l'effetto nefro-protettivo (pur esterno alla gerarchia statistica, quindi non considerato come utilizzabile da enti come EMA ed FDA) è sempre stato dimostrato, dall'EMPA-REG OUTCOME (6) in poi. Questa spinta in avanti è ancora più evidente nel constatare che la prescrizione degli SGLT-2 inibitori è suggerita anche in assenza di micro/macro albuminuria, benché non sia ancora stato pubblicato alcun trial specifico (il primo sarà l'EMPA-KIDNEY)(7).

Ed infatti, da pochi mesi, simili raccomandazioni sono uscite anche da parte dei nefrologi di KDIGO (8), con un suggerimento del tutto simile a quanto proposto da ADA/EASD, proponendo un SGLT-2i, insieme con la metformina, come prima terapia (figura 4) (8).

Da pochi mesi, infine, l'ADA ha ulteriormente modificato lo schema di terapia del diabete, soprattutto per i pazienti con nefropatia diabetica, limitando la preferibilità degli SGLT-2i solo ai pazienti con albuminuria e tornando al vecchio schema 2018 nel caso l'albuminuria

sia assente (Fig. 5) (9). Un passo indietro sostanziale (della sola ADA, senza EASD) forse in attesa dei dati dell'EMPA-KIDNEY. Eppure, per chi scrive, le evidenze di nefroprotezione degli SGLT-2i sono già forti, anche in assenza di un trial con riduzione di filtrato come endpoint primario.

Chi ha ragione, dunque, i cardiologi dell'ESC? I diabetologi della sola ADA? O, ancora, i nefrologi di KDIGO? Direi tutti, perché tutti sono concordi nel prediligere questi farmaci, di fatto rendendoli "obbligatori" nei pazienti a maggiore rischio.

Sta a noi seguire questo suggerimento, ormai unanime.

Bibliografia

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493. doi:10.2337/dci19-0066
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
7. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018;11(6):749-761. doi:10.1093/ckj/sfy090
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
9. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S111-S124. doi:10.2337/dc21-S009



17 MAGGIO



**Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa
Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa**

XVII Giornata Mondiale contro l'Ipertensione

17 Maggio 2021

PROGRAMMA DELL'INCONTRO

ore 18.00

**In corso di pandemia, la lotta contro
l'ipertensione arteriosa continua online**

Moderatori: Claudio Borghi, Claudio Ferri

Guido Grassi

Maria Lorenza Muiesan

Massimo Volpe

Guido Iaccarino

Gianfranco Parati

Simonetta Genovesi

Giovambattista Desideri