



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 VI - N. 3, 2014

ISSN 2039-8360

Acido urico e malattie cardiovascolari: la realtà allo specchio?

La terapia di combinazione per un "trattamento fenotipico"
dell'ipertensione
Quali pazienti possono giovare maggiormente della combinazione
perindopril/amlodipina?

Stile di vita e diabete: istruzioni per l'uso

Compenso metabolico nell'anziano diabetico: quale farmaco?

Dalla terapia antiipertensiva alla prevenzione della coronaropatia

Acido urico e malattie cardiovascolari: la realtà allo specchio? <i>Claudio Borghi, Federico Verardi</i>	4
La terapia di combinazione per un "trattamento fenotipico" dell'ipertensione Quali pazienti possono giovare maggiormente della combinazione perindopril/amlodipina? <i>Giovambattista Desideri</i>	9
Stile di vita e diabete: istruzioni per l'uso <i>Alessandro Filippi</i>	16
Compenso metabolico nell'anziano diabetico: quale farmaco? (estratto da "Beyond Glycemia - n. 3, 2014) <i>Giuseppe Paolisso</i>	20
Dalla terapia antiipertensiva alla prevenzione della coronaropatia <i>Agostino Virdis</i>	25

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

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

Elisa Rebecca Rinaldi
Martina Rosticci

Segreteria di redazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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 ©2014 SINERGIE S.r.l.

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

Acido urico e malattie cardiovascolari: la realtà allo specchio?

Claudio Borghi, Federico Verardi
*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Bologna*

Elevati livelli di acido urico sono stati correlati allo sviluppo di ipertensione e malattie cardiovascolari con un incremento del rischio che si rende manifesto per livelli sierici di urato significativamente inferiori a quelli implicati nella precipitazione tissutale dello stesso composto

L'acido urico (AU) è il prodotto finale del catabolismo delle purine ed è derivato dalla metabolizzazione di xantina e ipoxantina ad opera del sistema della xantina-ossidoreduttasi che agisce principalmente a livello epatico ed intestinale. La via metabolica che degrada l'acido urico ad un prodotto inerte è stata ben conservata durante l'evoluzione nella maggior parte delle specie viventi mentre uomini e scimmie, cani dalmata e alcuni uccelli hanno perso la funzionalità e quindi tendono ad accumulare acido urico nel plasma e nei tessuti spesso in quantità eccessive (1). Un aumento della concentrazione sierica di AU superiore a 4,5 mg/dL nelle donne e 5,5 mg/dL negli uomini può già richiedere un'attenta valutazione, mentre le concentrazioni plasmatiche superiori a 7 mg/dL identificano una condizione di iperuricemia manifesta che richiede un intervento dedicato di tipo dietetico o farmacologico. Dal punto di vista biochimico, una scarsa solubilità è la ragione principale dell'accumulo tissutale di AU che porta alla formazione di depositi cristallini di urato monosodico (2), il quale è in grado di innescare uno stato infiammatorio le cui ricadute in clinica possono essere molteplici e, talora imprevedibili e che coinvolgono principalmente le articolazioni ed il parenchima renale con comparsa di nefrolitiasi e gotta in una percentuale non trascurabile di pazienti predisposti. Più recentemente elevati livelli di AU sono stati correlati allo sviluppo di ipertensione e malattie cardiovascolari con un incremento del rischio che si rende manifesto per livelli sierici di urato significativamente inferiori a quelli implicati nella precipitazione tissutale dello stesso composto e come tali diversamente implicati nelle stra-

tegie di prevenzione cardiovascolare (2). In particolare la presenza di iperuricemia si è dimostrata in grado di contribuire allo sviluppo di complicanze sia nei soggetti a rischio, ma privi di malattia conclamata, sia nei pazienti con malattie cardiovascolari ed in particolare cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco la cui prognosi risulta negativamente influenzata dalla presenza contemporanea di elevati livelli di AU (3).

In termini di fisiopatologia, i livelli plasmatici di livello sierico AU sono influenzati da molti meccanismi, sia endogeni che esogeni. In linea di principio, la iperuricemia può essere secondaria a due meccanismi prevalenti (Fig. 1) e rappresentati da (a) un'aumento della produzione di AU, che segue a condizioni di elevato catabolismo cellulare o una eccessiva introduzione di precursori della xantina o, più frequentemente, (b) ad una ridotta escrezione renale dello stesso AU nei pazienti in cui la funzionalità renale sia compromessa o il riassorbimento dell'AU sia particolarmente attivo per ragioni genetiche o acquisite (farmaci, aspetti dismetabolici, ecc.) (4,5). Negli ultimi anni, il crescente interesse per i meccanismi molecolari responsabili della clearance renale UA ha portato alla scoperta di diversi sistemi di trasporto di urato situati nel tubulo pros-

Un aumento della concentrazione sierica di AU superiore a 4,5 mg/dL nelle donne e 5,5 mg/dL negli uomini può già richiedere un'attenta valutazione, mentre le concentrazioni plasmatiche superiori a 7 mg/dL identificano una condizione di iperuricemia manifesta che richiede un intervento dedicato di tipo dietetico o farmacologico.

Meccanismi potenzialmente responsabili dell'aumento dei livelli plasmatici di acido urico. Ruolo della produzione e della escrezione renale

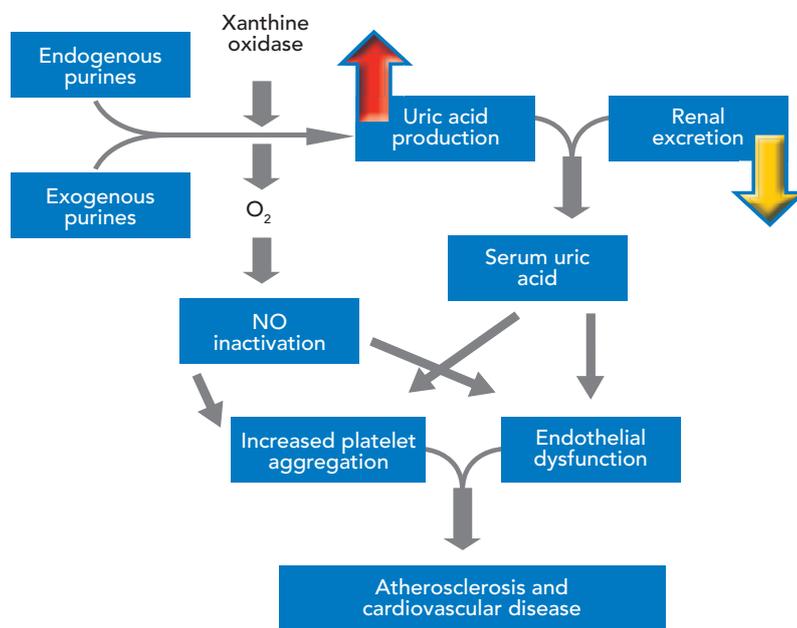


Figura 1

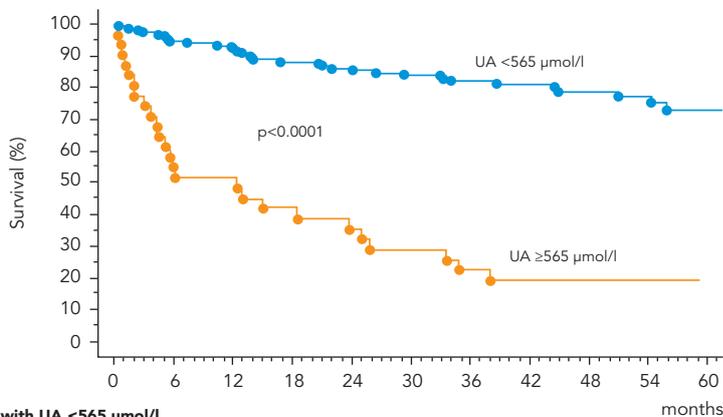
simile e la cui perdita di funzione per mutazione genetica associata ad alcuni specifici polimorfismi può contribuire allo sviluppo di iperuricemia ed alla sue conseguenze (5). Il coinvolgimento prevalente di uno dei meccanismi coinvolti nella produzione di AU potrebbe risultare di primaria importanza nella definizione del ruolo patogenetico della iperuricemia con una influenza dominante per i meccanismi alimentari e di riassorbimento renale nello sviluppo della patologia articolare e renale, mentre il negativo impatto cardiovascolare potrebbe dipendere più strettamente dai meccanismi responsabili per un'incremento della sintesi che sono associati ad un marcato effetto pro-ossidante (radicali liberi di O_2) frutto della attività enzimatica prevalente della xantino-ossidasi ed in misura minore della xantino-reduttasi (6). In questi soggetti i livelli di acido urico non agirebbero come tali, ma rappresenterebbero l'aspetto speculare della attività xantino-ossidasi e la loro correlazione con la incidenza e prognosi delle malattie vascolari sarebbe interpretabile sulla base non di un effetto diretto, ma dell'impatto indiretto di tale specularità. Una tale interpretazione meccanicistica permette di ipotizzare che nell'ambito della popolazione con iperuricemia sia possibile identificare un considerevole grado di eterogeneità che potrebbe rendere ragione di alcuni aspetti contraddittori della epidemiologia soprattutto relativamente al ruolo dell'AU come fattore di

rischio cardiovascolare. Infatti se si ipotizza la possibilità che lo sviluppo di complicanze cardiovascolari sia una conseguenza prevalente dello stress ossidativo correlato alla produzione di AU, appare chiaro che ogni conclusione derivata dalle evidenze della popolazione generale deve essere considerata come potenzialmente "inquinata" dalla presenza di soggetti in cui il meccanismo dominante di ridotta escrezione può rendere più confusa la interpretazione della realtà in quanto responsabile di un aumento dei livelli plasmatici non associato ad impatto vascolare. In particolare, l'intervento di meccanismi pro-ossidanti sembra essere un elemento chiave dell'impatto negativo degli elevati livelli di AU nei pazienti con cardiopatia conclamata nei quali il ruolo della iperuricemia, come determinante prognostico, viene spesso sottovalutato o addirittura ignorato pur in presenza di evidenze assai convincenti. Nell'ambito dello scompenso cardiaco i dati sono chiaramente evidenti sia nell'ambito di singoli studi dedicati (Fig. 2) sia nelle evidenze di una recente metanalisi condotta su 33 studi che ha cercato di definire il ruolo dell'AU nei

confronti della incidenza e della prognosi di tale condizione ad impatto crescente (7). I risultati di tale analisi cumulativa hanno dimostrato come la iperuricemia si associ ad un incremento sia della incidenza di insufficienza cardiaca che della mortalità cardiovascolare e totale, considerate in forma isolata o in combinazione con lo sviluppo di eventi cardiovascolari. I livelli di AU sono risultati correlati con la prognosi clinica anche nei pazienti con insufficienza cardiaca di grado lieve-moderato (Fig. 3) con un effetto che appare più evidente nei soggetti con funzione renale conservata (8) (Fig. 4) confermando il ruolo prevalente della sintesi di AU e probabilmente della xantino-ossidasi nel peggioramento della prognosi clinica dei pazienti scompensati (9,10). In particolare il ruolo negativo della iperuricemia sembra coinvolgere i meccanismi che controllano la funzione ventricolare sinistra con un rapporto lineare tra livelli di AU nel plasma e frazione di eiezione del ventricolo sinistro che potrebbe rispecchiare sia l'effetto vascolare a livello coronarico, sia una azione diretta dello stress ossidativo nei confronti dei

L'intervento di meccanismi pro-ossidanti sembra essere un elemento chiave dell'impatto negativo degli elevati livelli di AU nei pazienti con cardiopatia conclamata nei quali il ruolo della iperuricemia, come determinante prognostico, viene spesso sottovalutato o addirittura ignorato pur in presenza di evidenze assai convincenti.

Curve di sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco e diversi livelli di uricemia



patients with UA <math>< 565 \mu\text{mol/l}</math>

At risk	151	143	139	130	111	61
Deaths	-	8	12	21	27	30
Cumulative survival (%)	-	94.7	92.1	86.1	82.1	82.1

patients with UA $\ge 565 \mu\text{mol/l}$

At risk	31	17	16	11	7	3
Deaths	-	14	15	20	24	25
Cumulative survival (%)	-	54.8	51.6	35.5	22.6	19.4

da ref 10

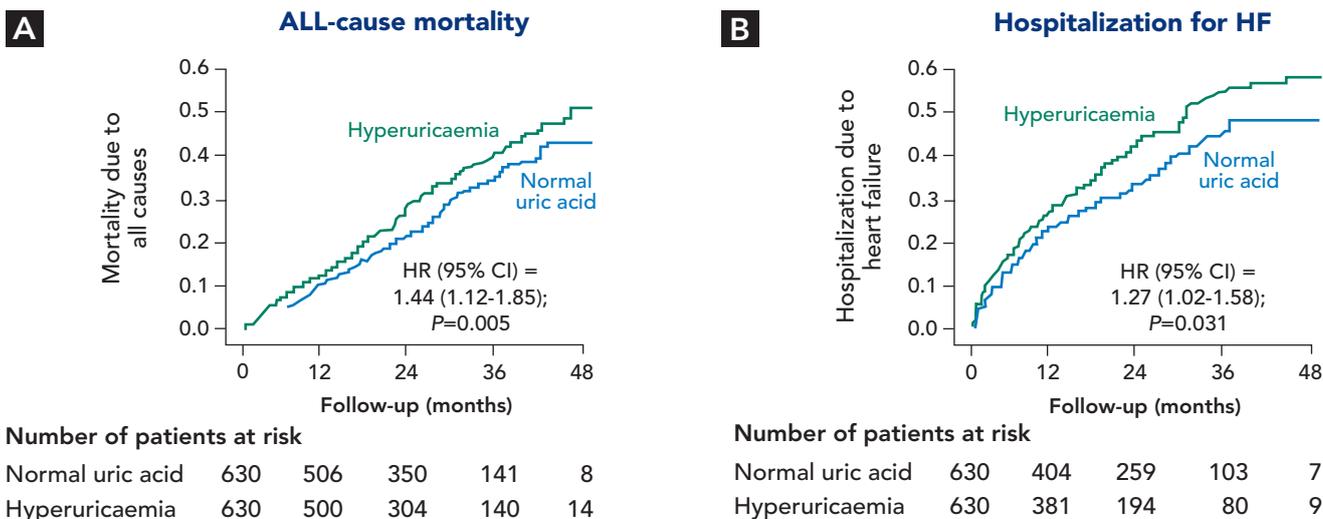
Figura 2

meccanismi contrattili (11) (Figura 5). Un aspetto altrettanto interessante è rappresentato dall'impatto negativo della iperuricemia nei pazienti con cardiopatia ischemica ed in particolare con recente infarto miocardico. I dati dello studio

GISSI-prevenzione trial hanno infatti dimostrato come gli elevati livelli di AU permettano di identificare i pazienti con cardiopatia ischemica ad elevato rischio di recidive (11). In un altro studio condotto su oltre 5000 pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con rivascolarizzazione percutanea la prognosi appare strettamente correlata con i livelli di acido urico. In particolare la suddivisione dei pazienti in quartili di uricemia ha dimostrato come il rischio relativo di mortalità ad un anno dall'evento acuto fosse maggiore (HR 3.05; 95% confidence interval 2.54 to 3.67, $p < 0.001$) nei pazienti appartenenti al 4° quartile rispetto al primo (12). Il ruolo dell'AU è risultato confermato anche dopo aggiustamento della analisi per i livelli di funzione renale e stato infiammatorio con un incremento corretto del rischio del 12% per ogni mg/mL di incremento dei livelli di uricemia. Tale ruolo prognostico dell'AU nei pazienti con sindrome coronarica acuta trova riscontro in evidenze analoghe nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica (7) e risulta ampiamente spiegabile sulla base di un incremento

della attività della xantino-ossidasi che è stato descritto sia in condizioni di ischemia miocardica sia nell'animale da esperimento che nel paziente con malattia coronarica (7). L'insieme di queste evidenze ha importanti implicazioni in termini terapeutici in quanto è ipotizzabile che la riduzione dei

Mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco in una popolazione di pazienti con diversi livelli di acido urico nel plasma



da ref 8

Figura 3

Ruolo delle alterazioni della funzione renale e modificazione della prognosi clinica nei pazienti con diversi livelli di acido urico

Association of hyperuricemia, HF hospitalization and all-cause mortality in matched CHF patients.

Role of Chronic Kidney Disease

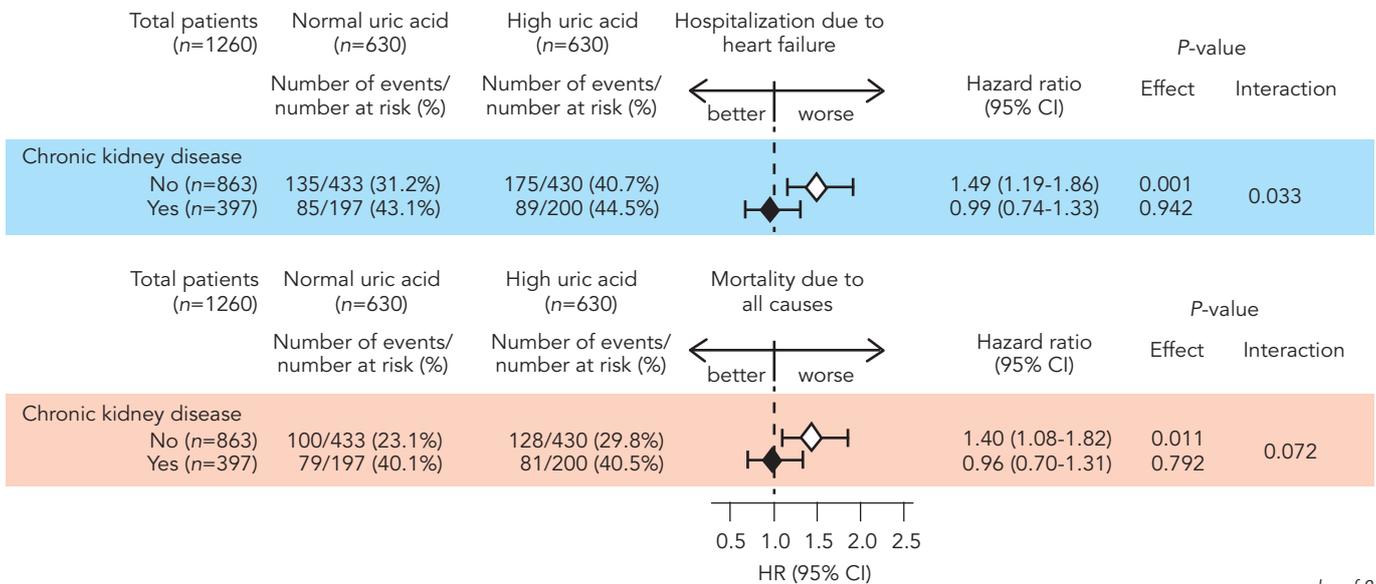


Figura 4

livelli plasmatici di acido urico, in particolare mediante l'impiego di inibitori della xantina-ossidasi (allopurinolo e febuxostat), possa tradursi in un vantaggio evidente in termini di prognosi cardiovascolare. Tale prospettiva riveste un evidente interesse sia nell'approccio ai fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa) sia, e soprattutto, nel trattamento di condizioni cliniche gravate da una prognosi più severa come la cardiopatia ischemica, ma soprattutto lo scompenso cardiaco (7). In questa ottica oggi le evidenze sono ancora contraddittorie con una evidente dissociazione tra impatto sui sintomi soggettivi e sulla prognosi. In una piccola ma interessante popolazione di pazienti con angina stabile, la somministrazione di elevate dosi di allopurinolo si è associata ad un miglioramento del quadro clinico sotto forma di un miglioramento della tolleranza allo sforzo (13), attribuibile ad una attenuazione dello stress ossidativo e ad un miglioramento della vasodilatazione endotelio-mediata (14). Per contro i risultati di una recente metanalisi

Relazione lineare tra livelli plasmatici di acido urico e frazione di eiezione del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco

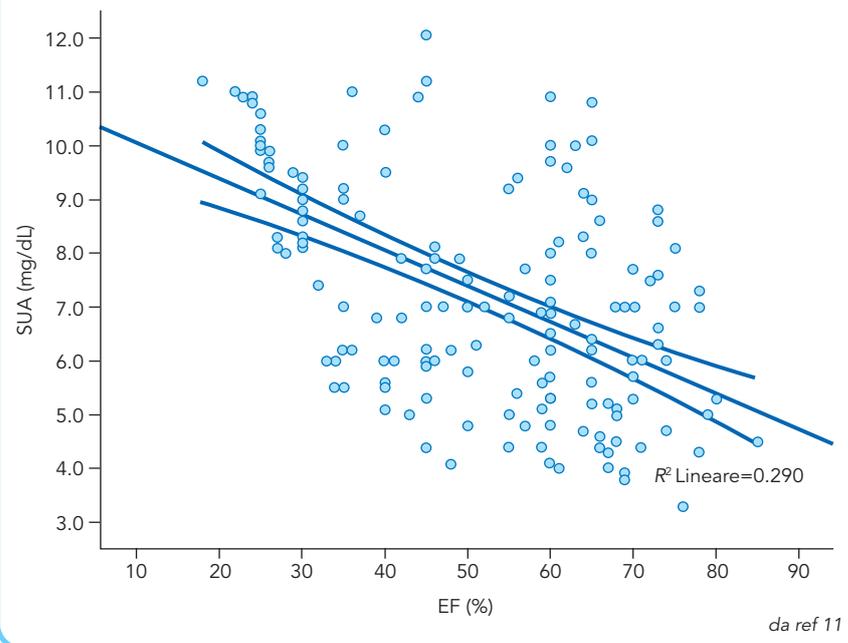


Figura 5

La riduzione dei livelli plasmatici di acido urico, in particolare mediante l'impiego di inibitori della xantina-ossidasi (allopurinolo e febuxostat), possa tradursi in un vantaggio evidente in termini di prognosi cardiovascolare.

Allopurinolo è un inibitore non selettivo della xantina-ossidasi ed il cui meccanismo d'azione è quello di disinnescare l'enzima prodotto senza inibirne la ulteriore formazione e quindi permettendone il funzionamento parziale soprattutto in condizioni di elevato stress ossidativo quando la xantina-ossidata risulta prodotta in eccesso (up-regulation).

che ha raggruppato i risultati di 11 studi clinici randomizzati non è stato in grado di dimostrare una riduzione della mortalità per tutte le cause e della incidenza di complicanze cardiovascolari maggiori nei pazienti con cardiopatia conclamata e sottoposti a trattamento farmacologico (15). Le motivazioni di tali discrepanze nella direzione dei risultati ottenuti possono essere molteplici. La prima è la natura solo apparente del rapporto tra livelli di AC e sviluppo e prognosi delle malattie cardiovascolari che può essere escluso sulla base della epidemiologia e della persistenza delle evidenze dopo aggiustamento per i fattori confondenti. La seconda è la natura della casistica che potrebbe risentire della eterogeneità patogenetica descritta in precedenza con solo una percentuale di pazienti nei quali è possibile dimostrare un beneficio e quindi elevata possibilità di effetti di diluizione in assenza di un criterio iniziale di stratificazione. La terza, e forse la più suggestiva, è la possibilità che il risultato degli studi risenta del meccanismo d'azione di allopurinolo, che è un inibitore non selettivo della xantina-ossidasi ed il cui meccanismo d'azione è quello di disinnescare l'enzima prodotto senza inibirne la ulteriore formazione e quindi permettendone il funzionamento parziale soprattutto in condizioni di elevato stress ossidativo quando la xantina-ossidata risulta prodotta in eccesso (up-regulation). La soluzione in questo caso potrebbe essere rappresentata dall'impiego di un inibitore più selettivo dell'enzima, il febuxostat (16) in grado di inibirlo in maniera più efficace, duratura e persistente e di svolgere una azione terapeutica più evidente, la cui valutazione è attualmente l'oggetto di un paio di studi clinici randomizzati e l'obiettivo di un ulteriore trial il cui avvio è previsto per l'inizio del 2015. Ovviamente, alla luce di quanto emerge dalle evidenze, la soluzione ideale appare la combinazione di una identificazione efficace dei pazienti (selezione dei possibili "hyperproducer") combinata con la somministrazione di un farmaco con elevata selettività per la xantina-ossidasi e proprio tale strategia potrebbe rappresen-

tare una soluzione ovvia, ma ideale per la modulazione di quegli aspetti dominabili dello stress ossidativo rappresentati in maniera speculare dai livelli plasmatici di uricemia e che pur dimostrandosi strettamente correlati con le malattie cardiovascolari, sono ancora privi di una terapia efficace la cui identificazione oggi appare più vicina.

Bibliografia essenziale

1. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Molecular biology and evolution*. 2002;19(5):640-53.
2. Borghi C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AFG. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovascular Ther*. 2014; 12(10): 1219-1225
- 2,3. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;9(1):13-23.
- 3,4. Emmerson BT. Identification of the causes of persistent hyperuricaemia. *The Lancet*. 1991;337(8755):1461-3.
- 4,5. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012.
6. Packer P, Nivorozhokin A, Szabo S. Therapeutic effects of xantine-oxidase inhibitors renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 87-114
7. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2013.
8. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, Sanders PW, Pitt B, Anker SD, Ahmed A. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):712-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehq473. Epub 2011 Jan 3.
9. Hare JM, Johnson RJ. Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure Insights Regarding the Role of Xanthine Oxidase and Uric Acid in Disease Pathophysiology. *Circulation*. 2003;107(15):1951-3.
10. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation*. 2003;107(15):1991-7.
11. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Uricemia and ejection fraction in elderly heart failure outpatients. *Eur J Clin Invest*. 2014 Jun;44(6):573-8.
11. Levantesi G, Marfisi RM, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, Schweiger C, et al. Uric acid: A cardiovascular risk factor in patients with recent myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2012.
12. Dutta A, Henley W, Pilling LC, Wallace RB, Melzer D. Uric Acid Measurement Improves Prediction of Cardiovascular Mortality in Later Life. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(3):319-26.
13. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet*. 2010;375(9732):2161-7.
14. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(8):820-8.
15. Savarese G, Ferri C, Trimarco B, Rosano G, DelleGrottaglie S, Losco T, et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013; 23(8): 707-714.
16. Malik UZ, Hundley NJ, Romero G, Radi R, Freeman BA, Tarpey MM, Kelley EE. Febuxostat inhibition of endothelial-bound XO: implications for targeting vascular ROS production. *Free Radical Biology & Medicine*: 2011; 51: 177-184.

La terapia di combinazione per un "trattamento fenotipico" dell'ipertensione

Quali pazienti possono giovare maggiormente della combinazione perindopril/amlodipina?

Giovambattista Desideri

Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila
UO Geriatria, Ospedale SS. Filippo e Nicola, Avezzano, L'Aquila

L'attuale disponibilità di associazioni precostituite di farmaci antipertensivi a dosaggi diversi consente oggi una migliore individualizzazione del trattamento nel singolo paziente e di ridurre il numero di compresse da assumere giornalmente a tutto vantaggio di una maggiore aderenza al trattamento

Nel corso degli ultimi anni una crescente attenzione è stata rivolta alla terapia di combinazione quale strumento prezioso per il clinico per controllare al meglio i livelli di pressione arteriosa. La limitata efficacia della monoterapia nel portare a target i livelli di pressione arteriosa, la necessità di utilizzare nella maggior parte degli ipertesi due o più farmaci per raggiungere un controllo pressorio soddisfacente e l'opportunità di portare rapidamente a target la pressione arteriosa nei pazienti con profilo di rischio cardiovascolare più elevato sono gli elementi che maggiormente giustificano un uso ampio della terapia di combinazione (1). L'associazione razionale di due principi attivi, infatti, consente di portare a target la pressione arteriosa del 75-80% dei pazienti con ipertensione lieve-moderata e rispetto alla monoterapia è caratterizzata da una riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare (1). L'attuale disponibilità di associazioni precostituite di farmaci antipertensivi a dosaggi diversi consente oggi una migliore individualizzazione del trattamento nel singolo paziente e di ridurre il numero di compresse da assumere giornalmente a tutto vantaggio di una maggiore aderenza al trattamento (2). Un ulteriore vantaggio è che esistono sinergie fisiologiche e farmacologiche tra diffe-

renti classi di farmaci che non solo giustificano la maggiore efficacia delle combinazioni farmacologiche razionali ma riducono anche l'incidenza di reazioni indesiderate dose-dipendenti e possono portare ad un beneficio maggiore rispetto a quello offerto da un singolo farmaco. Tra le diverse associazioni disponibili quella tra un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e un calcio-antagonista diidropiridinico risponde appieno ai requisiti di una combinazione ideale in ragione della documentata efficacia nel migliorare il controllo pressorio e nel ridurre gli outcome cardiovascolari e dell'ottimo profilo di tollerabilità (1). Il sinergismo di azione tra le due classi di farmaci, che combina l'effetto di riduzione del tono arteriore a livello pre-capillare del calcio antagonista con quello

Tra le diverse associazioni disponibili quella tra un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e un calcio-antagonista diidropiridinico risponde appieno ai requisiti di una combinazione ideale in ragione della documentata efficacia nel migliorare il controllo pressorio e nel ridurre gli outcome cardiovascolari e dell'ottimo profilo di tollerabilità.

di dilatazione del letto vascolare arterioso a livello dei vasi di capacitance dell'ACE-inibitore, garantisce, infatti, da un lato il potenziamento reciproco dell'effetto antipertensivo delle due classi di farmaci e dall'altro di minimizzare un effetto collaterale tipico dei calcio-antagonisti diidropiridinici rappresentato dall'edema agli arti inferiori (3). Questi presupposti fisiologici e farmacologici hanno ovviamente trovato l'indispensabile conferma in numerosi studi clinici che hanno dimostrato l'indiscutibile efficacia antipertensiva e l'eccellente profilo di tollerabilità di questa combinazione. Invero, ogni moderna raccomandazione di strategia antiipertensiva deve necessariamente basarsi, oltre che sui requisiti di efficacia antipertensiva e di tollerabilità, anche su solide evidenze di protezione cardiovascolare e di riduzione degli eventi cardiovascolari. La combinazione perindopril/amlodipina, in particolare, possiede evidenze scientifiche che le conferiscono un ruolo di rilievo nel ventaglio delle opzioni terapeutiche disponibili per la gestione dei diversi "fenotipi" di pazienti ipertesi con cui il clinico si confronta giornalmente e che corrispondono alle diverse fasi del continuum cardiovascolare che, partendo dalla comparsa dell'ipertensione arteriosa, nel corso degli anni si sviluppa attraverso la comparsa di danno d'organo, di comorbidità e di eventi cardio- e cerebrovascolari.

L'iperteso con pressione non controllata

Il mancato controllo della pressione arteriosa rappresenta una delle possibili indicazioni al passaggio alla terapia

Il mancato controllo della pressione arteriosa rappresenta una delle possibili indicazioni al passaggio alla terapia di combinazione.

di combinazione (1). Completamente in linea con quanto raccomandata dalla linee guida, lo studio SYMBIO (Study of optimized blood pressure lowering therapy with combination perindopril/amlodipine) ha dimostrato la notevole efficacia dell'associazione perindopril/amlodipina nel portare a target la pressione arteriosa nei pazienti con ipertensione non controllata (4). Questo studio longitudinale prospettico, condotto nel contesto del "mondo reale" della pratica clinica quotidiana, ha arruolato 2132 ipertesi già in trattamento ma che presentavano una pressione non adeguatamente controllata o che riferivano effetti indesiderati riconducibili al trattamento con ACE-inibitori e/o calcio-antagonisti. Al termine del follow-up di 3 mesi è stato osservato il raggiungimento del target pressorio nel 74% della popolazione generale studiata, nell'84% dei pazienti con ipertensione di grado I e nel 52% di quelli, più difficili da trattare, con ipertensione di grado 3 (Fig. 1) (4). Queste evidenze sono completamente in linea con i risultati dello studio STRONG (Safety & efficacy analysis of coversyl amlodipine in uncontrolled and newly diagnosed hypertension) che hanno dimostrato l'efficacia della combinazione perindopril/amlodipina nel portare a target la pressione arterio-

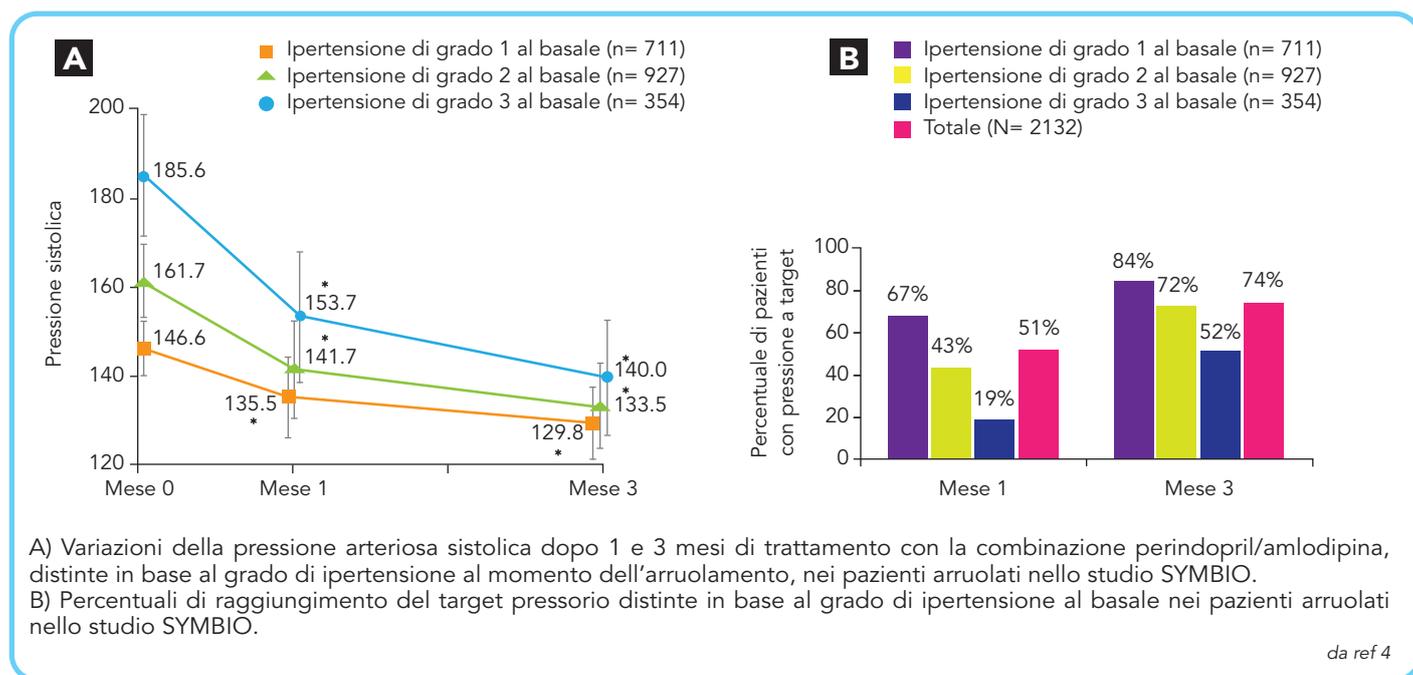


Figura 1

sa nei pazienti con ipertensione non controllata dalla monoterapia o da altre combinazioni farmacologiche (5). Questo studio osservazionale prospettico, condotto nel contesto della medicina generale, ha arruolato 1250 pazienti con ipertensione di grado 2 di nuova diagnosi, non trattata o non controllata dalla monoterapia o da altre combinazioni farmacologiche, trattati per 2 mesi con la combinazione perindopril 4 mg/amlodipina 5 mg. Al termine del follow-up il target di pressione arteriosa di 140/90 mmHg è stato raggiunto nel 66% dei pazienti arruolati e nel 62% di quelli con ipertensione di grado 3, nel 48.5% dei diabetici, nel 68% dei pazienti non precedentemente trattati e di quelli con ipertensione non controllata dalla monoterapia e nel 60% dei pazienti precedentemente in trattamento con un'altra terapia di combinazione. Le evidenze di questi studi, in linea con quelle derivanti dai trial randomizzati controllati, sono chiaramente indicative dell'efficacia terapeutica della combinazione perindopril/amlodipina nel portare a target la pressione arteriosa anche nei pazienti con ipertensione non controllata da altri trattamenti.

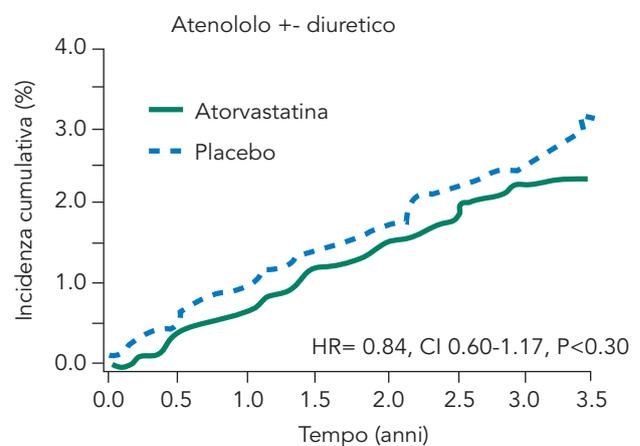
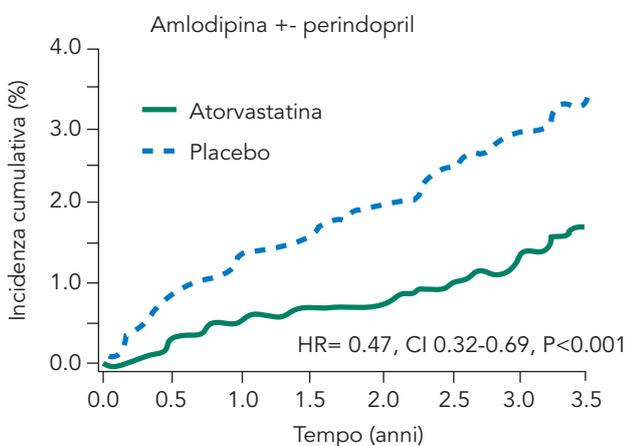
L'iperteso con dismetabolismo glicolipidico

La sviluppo di alterazioni del metabolismo glicidico rappresenta un'evenienza assai frequente nel paziente iperteso tanto da lasciare ipotizzare che l'ipertensione possa rappresentare un fattore di rischio per la comparsa di diabete (6). L'aumentata suscettibilità del paziente iperteso a sviluppare diabete può variamente essere influenzata dai diversi trattamenti antipertensivi di uso comune. A questo riguardo i dati dello studio ASCOT-BPLA (Anglo-

I dati dello studio ASCOT-BPLA relativi ai pazienti con diabete di tipo II dimostrano, inoltre, la presenza di benefici specifici legati al trattamento perindopril/amlodipina rispetto alla combinazione atenololo/tiazidico.

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), in cui la comparsa di diabete mellito di nuova insorgenza rappresentava un outcome terziario predefinito, hanno dimostrato nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina una riduzione del rischio di sviluppare diabete mellito del 34% rispetto ai pazienti trattati con la combinazione atenololo/tiazidico indipendentemente dal livello di rischio di sviluppare diabete mellito dei singoli pazienti (7). I dati dello studio ASCOT-BPLA relativi ai pazienti con diabete di tipo II dimostrano, inoltre, la presenza di benefici specifici legati al trattamento perindopril/amlodipina rispetto alla combinazione atenololo/tiazidico (8). Nel corso dello studio, infatti, è stata osservata una più spiccata riduzione della pressione arteriosa (-3.0 mmHg per la pressione sistolica e -1.9 mmHg per la pressione diastolica) e dei livelli circolanti di creatinina, glucosio e trigliceridi e un incremento più consistente del colesterolo HDL ($p < 0.0001$) nei pazienti che assumevano la combinazione perindopril/amlodipina. Ancor più rilevante è l'evidenza di una riduzione del 14% ($p = 0.026$) dell'outcome primario (eventi cardiovascolari totali e procedure), del 25% dello stroke ($p = 0.017$), del 48% dell'arteriopatia periferica ($p = 0.004$) e del 57% delle procedure di rivascolarizzazione non coronarica ($p < 0.001$) in questi pazienti rispetto

Incidenza cumulativa di infarto miocardico non fatale e di eventi coronarici fatali nei pazienti arruolati nello studio ACOT-LLA distinti in base al tipo di trattamento antipertensivo



da ref 9

Figura 2

Le evidenze dello studio ASCOT-BPLA forniscono una convincente dimostrazione di efficacia dell'associazione perindopril/amlodipina non solo in termini di riduzione pressoria ma anche di protezione cardiovascolare.

a quelli che assumevano la combinazione atenololo/tiazidico (8). E' indiscutibile, quindi, che la combinazione perindopril/amlodipina abbia evidenze scientifiche adeguatamente solide da suggerirne l'uso nel paziente con dismetabolismo glicidico. Le evidenze dell'ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) (9) suggeriscono, inoltre, la possibilità di un effetto sinergico della combinazione perindopril/amlodipina in associazione al trattamento con statine. Il concomitante trattamento con atorvastatina, infatti, ha ulteriormente migliorato l'efficacia protettiva della combinazione perindopril/amlodipina con una riduzione dell'outcome primario del 53% (hazard ratio 0.47 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.32 e 0.69, $p < 0.0001$) rispetto alla riduzione del 16% osservata con la combinazione atenololo/tiazidico (hazard ratio 0.84 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.60 e 1.17, $p: n.s.$) (Fig. 2) (10).

L'iperteso ad alto rischio cardiovascolare

Le evidenze dello studio ASCOT-BPLA forniscono una convincente dimostrazione di efficacia dell'associazione perindopril/amlodipina non solo in termini di riduzione pressoria ma anche di protezione cardiovascolare (11). Lo

studio ha arruolato 19.257 ipertesi di età compresa tra i 40 e i 79 anni e con almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare con ipertensione di recente diagnosi o non adeguatamente controllata dalla terapia: i pazienti sono stati randomizzati ad iniziare un trattamento antiipertensivo con amlodipina oppure con atenololo. In caso di mancata normalizzazione pressoria ($< 140/90$ mmHg nei pazienti non diabetici, $< 130/80$ mmHg nei diabetici) era prevista l'aggiunta dell'ACE-inibitore perindopril nel gruppo amlodipina e del diuretico tiazidico bendroflumetazide nel gruppo atenololo. Al termine dello studio la larga maggioranza dei pazienti assumeva a terapia di combinazione. In sostanza, quindi, lo studio ASCOT-BPLA ha messo a confronto una combinazione logica e razionale di farmaci antiipertensivi "tradizionali" (β -bloccante e diuretico) con una combinazione altrettanto logica e razionale di farmaci antiipertensivi "moderni" (calcio-antagonista ed ACE-inibitore) con amlodipina ed atenololo come farmaci di partenza. Lo studio ASCOT-BPLA è stato prematuramente interrotto dopo un follow-up medio di 5.5 anni a causa di un eccesso di beneficio osservato nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina, soprattutto per la mortalità totale e numerosi endpoints secondari (Fig. 3) (11). In corso di trattamento con la combinazione perindopril/amlodipina è stata, inoltre, osservata una riduzione della mortalità cardiovascolare del 24%, della mortalità per tutte le cause dell'11%, degli eventi coronarici del 13%, degli eventi cardiovascolari e delle procedure, considerati globalmente, del 16% e dell'ictus del 23% rispetto a quanto

Superiorità della combinazione perindopril/amlodipina rispetto alla combinazione atenololo/diuretico tiazidico nel prevenire gli eventi nello studio ASCOT-BPLA

Outcome primario

IM non fatale (incluso silente)+CHD fatale

Secondario

IM non fatale (escluso silente)+CHD fatale

End point coronarico totale

Tutti eventi CV e procedure

Mortalità per tutte le cause

Mortalità cardiovascolare

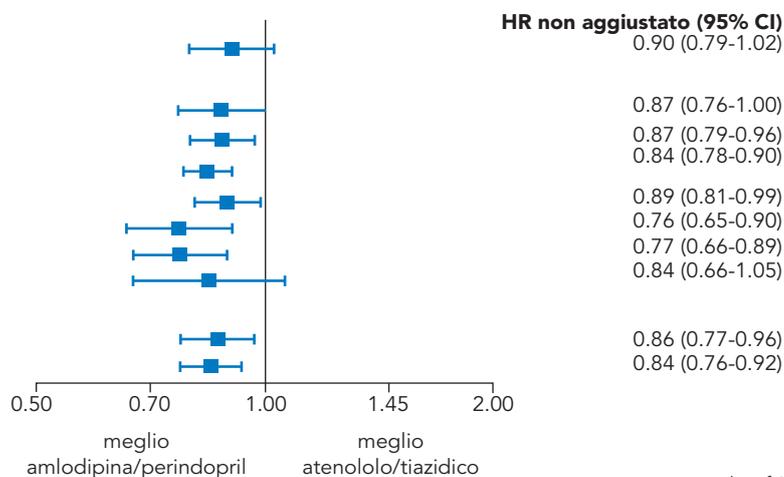
Ictus fatale e non fatale

Scopimento cardiaco fatale e non fatale

Post hoc

End point primario+procedure di rivascularizzazione

Mortalità CV+IM+ictus



da ref 11

Figura 3

osservato in corso di trattamento con la combinazione atenololo/tiazidico. Le ragioni di questa migliore protezione cardiovascolare ottenuta con l'associazione perindopril/amlodipina vanno probabilmente ricondotte solo in parte al maggior decremento pressorio osservato nel braccio amlodipina (-2.7/1.9 mmHg vs atenololo, $p < 0.0001$). Infatti, le evidenze derivanti dalle sottoanalisi dei dati dello studio ASCOT-BPLA suggeriscono che parte del vantaggio protettivo della combinazione perindopril/amlodipina possa essere, invece, ascritta ad una più sostenuta riduzione della pressione arteriosa nel corso delle 24 ore, ad una minore variabilità della pressione arteriosa sistolica da visita a visita e, soprattutto, ad una maggiore riduzione della pressione arteriosa centrale (12-14). Lo studio CAFE (Conduit Artery Function Evaluation), che ha incluso 2199 pazienti partecipanti allo studio ASCOT-BPLA, ha dimostrato, infatti, una maggiore riduzione della pressione arteriosa sistolica centrale (-4.3 mmHg, $p < 0.0001$) e di quella pulsatoria centrale (-3.0 mmHg, $p < 0.0001$) nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina rispetto a quelli che assumevano atenololo/tiazidico a fronte di una simile riduzione pressoria a livello brachiale (14). Va anche considerata la possibilità che ACE-inibitori e calcio-antagonisti possano esplicare specifici benefici aggiuntivi, i primi soprattutto sulla cardiopatia ischemica ed i secondi sull'ictus cerebrale, al di là della semplice riduzione pressoria (1). In linea con questa ipotesi lo studio ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension) ha dimostrato una significativa riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare, a parità di riduzione dei valori pressori, con l'impiego iniziale della terapia di combinazione basata su un ACE-inibitore, il benazepril, e un calcio-antagonista, l'amlodipina, rispetto a quanto ottenuto con la terapia di associazione basata sul medesimo ACE-inibitore in aggiunta all'idroclorotiazide (15). Le evidenze dello studio ASCOT-BPLA, nella loro globalità, dimostrano una maggiore efficacia protettiva della combinazione perindopril/amlodipina rispetto ad atenololo/tiazidico in una ampia varietà di pazienti ipertesi. È importante tuttavia sottolineare come i benefici osservati nei diversi studi clinici, condotti con la rigorosa metodologia della medicina basata sulle evidenze, devono essere evidentemente ricondotti alle singole molecole che sono state impiegate nei singoli studi e non possono essere traslati sic et simpliciter ad altre molecole della stessa classe che potrebbero non garantire gli stessi benefici attesi su outcome di mortalità e morbilità e lo stesso profilo di sicurezza e tollerabilità.

Lo studio CAFE ha dimostrato una maggiore riduzione della pressione arteriosa sistolica centrale e di quella pulsatoria nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina rispetto a quelli che assumevano atenololo/tiazidico a fronte di una simile riduzione pressoria a livello brachiale.

Le evidenze dello studio ASCOT-BPLA, nella loro globalità, dimostrano una maggiore efficacia protettiva della combinazione perindopril/amlodipina rispetto ad atenololo/tiazidico in una ampia varietà di pazienti ipertesi.

Il paziente coronaropatico

La malattia coronarica rappresenta la seconda indicazione d'uso, oltre all'ipertensione arteriosa, per la combinazione perindopril/amlodipina, indicazione giustificata dalle evidenze cliniche che hanno dimostrato i benefici derivanti dal trattamento con perindopril e amlodipina in monoterapia o, più in generale, dalla combinazione perindopril/calcio antagonista nel paziente coronaropatico (16-19). A questo riguardo lo studio EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease) ha dimostrato l'efficacia protettiva di perindopril nei pazienti con malattia coronarica stabile (18). Lo studio ha reclutato 13.655 pazienti con pregresso infarto miocardico (64%), coronaropatia dimostrata angiograficamente (61%), rivascolarizzazione coronarica (55%) o soltanto con positività di un test da sforzo (5%). Dopo un periodo di run-in di 4 settimane, durante il quale tutti i pazienti sono stati trattati con perindopril, 12.218 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con perindopril 8 mg una volta al giorno o a placebo. Il follow-up medio è stato di 4,2 anni e l'endpoint primario, valutato secondo un approccio intention-to-treat, comprendeva la morte per cause cardiovascolari, l'infarto miocardico e l'arresto cardiaco con resuscitazione. Al termine del follow-up l'endpoint primario si è verificato in 603 pazienti (10%) del gruppo placebo e in 488 (8%) del gruppo perindopril, con una riduzione relativa del rischio pari al 20% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 9 e 29, $p = 0.0003$) nel braccio trattato con perindopril. Questi risultati dello studio EUROPA appaiono particolarmente rilevanti in ragione del fatto che sono stati ottenuti in pazienti che assumevano già un trattamento farmacologico adeguato alla loro condizione clinica e comprendente nella maggioranza dei casi antiaggreganti piastrinici, beta bloccanti ed ipolipemizzanti (18). È

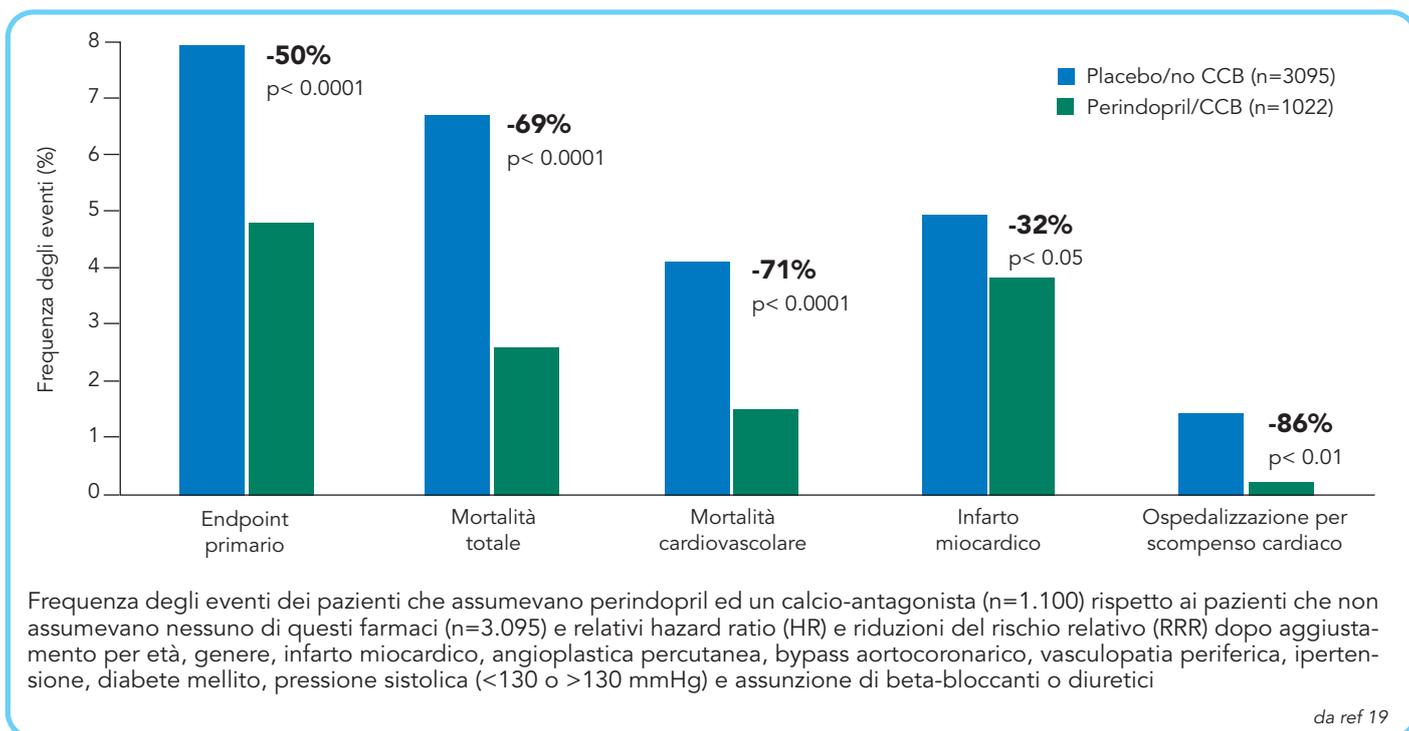


Figura 4

interessante notare che un'analisi post-hoc di questo studio da interpretare con la doverosa cautela derivando da un confronto tra sottopopolazioni evidentemente diverse in termini di numerosità e di caratteristiche, ha dimostrato una riduzione del rischio relativo per l'outcome primario del 50%, della mortalità totale del 69%, della mortalità cardiovascolare del 71%, dell'infarto miocardico del 32% e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco dell'86% (Fig. 4) (19). L'effetto protettivo dell'assunzione contemporanea di perindopril e calcio antagonisti è risultato superiore agli effetti dei due farmaci considerati singolarmente e alla somma dei singoli effetti ad indicare l'esistenza di un sinergismo di azione tra i due trattamenti soprattutto evidente per l'outcome primario, per la mortalità totale e per la mortalità cardiovascolare (19). La combinazione perindopril/amlopidina rappresenta, quindi, un prezioso strumento terapeutico per il clinico che si trovi a gestire pazienti con malattia coronarica, soprattutto se presentano aumentati livelli pressori e/o angina pectoris, al fine di migliorare la

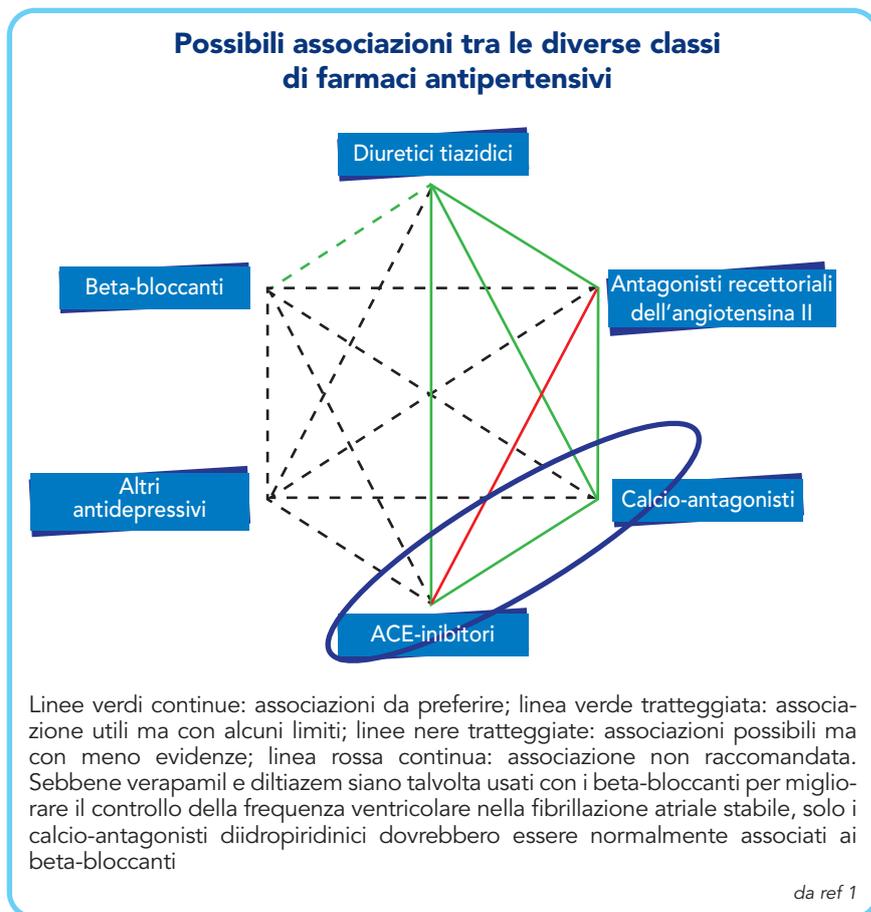


Figura 5

sintomatologia, prevenire gli eventi cardiovascolari e ridurre la mortalità. In linea con queste evidenze della letteratura scientifica le linee guida 2013 per il trattamento dell'angina stabile individuano nella combinazione perindopril/amlodipina un approccio terapeutico da preferire nei pazienti ipertesi con malattia coronarica stabile (20).

Conclusioni

Le evidenze della letteratura scientifica indentificano nell'associazione ACE-inibitore/calcio-antagonista un approccio terapeutico moderno, razionale ed efficace nel ridurre la pressione arteriosa e nel migliorare la prognosi dei pazienti ipertesi con diverso profilo di rischio cardiovascolare (Fig. 5). Tra le diverse molecole disponibili perindopril e amlodipina hanno dimostrato di avere, sia quando usate in monoterapia che in terapia di combinazione, quelle caratteristiche farmacologiche che ne fanno i componenti ideali di una terapia di associazione. L'uso della combinazione precostituita perindopril/amlodipina, disponibili in diverse combinazioni di dosaggi dei due principi farmacologici per una terapia che sia il più possibile personalizzata in base alle caratteristiche dei diversi fenotipi di pazienti ipertesi con cui il medico si confronta quotidianamente, rappresenta quindi un prezioso strumento terapeutico per la gestione dell'ipertensione arteriosa in tutte le fasi della sua evoluzione fisiopatologica e clinica.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 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 Jul;31(7):1281-357.
2. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-719.
3. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
4. Hatala R, Pella D, Hatalová K, et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig*. 2012;32(9):603-12.
5. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9:135-142.
6. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-912.
7. Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the

- Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*. 2008;31(5):982-8.
8. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008; 26:2103-2111.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
10. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-2988.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
12. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients-an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27:876-885.
13. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-480.
14. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225.
15. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-2428.
16. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:3543-3557.
17. Danchin N. Which patients would benefit the most from the perindopril amlodipine combination? *Eur Heart J Supplements* 2008;10:G29-G35.
18. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, et al. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788.
19. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010;159:795-802.
20. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.

Stile di vita e diabete: istruzioni per l'uso

Alessandro Filippi
MMG Responsabile Area Cardiovascolare SIMG

Il diabete mellito rappresenta un'importante causa di mortalità e morbilità e il numero dei pazienti diabetici è in costante aumento, rappresentando uno dei maggiori problemi per la salute della popolazione ed una fonte rilevante di costi diretti ed indiretti

Il diabete mellito rappresenta un'importante causa di mortalità e morbilità e il numero dei pazienti diabetici è in costante aumento, rappresentando uno dei maggiori problemi per la salute della popolazione ed una fonte rilevante di costi diretti ed indiretti. Cardine della prevenzione e della terapia del diabete è un corretto stile di vita. Affronteremo qui gli aspetti più rilevanti nell'ambito della pratica quotidiana. Il principale riferimento che verrà utilizzato è il documento AMD-SID sugli standard italiani 2014. Quanto indicato per il diabete mellito è per altro molto spesso applicabile all'intera popolazione e a tutte le patologie che si giovano di corretti stili di vita.

Prevenzione del diabete mellito (tipo 2)

La corretta alimentazione, l'esercizio fisico regolare e il mantenimento del corretto peso corporeo sono obiettivi di salute validi per tutta la popolazione. L'impegno del medico nei confronti del singolo individuo in assenza di fattori di rischio che aumentino la probabilità di patologia è sostanzialmente improponibile in quanto il counseling individuale (iniziale e ripetuto nel tempo) nei confronti di tutta la popolazione richiede un impegno in termini di tempo incompatibile con le risorse umane disponibili; oltre a ciò il rapporto tempo-costi/efficacia di un intervento medico individualizzato anche in soggetti a basso rischio non è sostenuto da studi ad hoc e, verosimilmente, è molto meno favorevole rispetto ad interventi mirati ad individui a rischio. Questo non vuol naturalmente dire che non ci deve essere un intervento sull'intera popolazione, ma che questo deve basarsi su

provvedimenti di tipo generale (educazione alimentare, dieta ad hoc nelle mense, interventi per favorire l'attività fisica, ecc). Per altro il numero di soggetti "rischio", meritevoli di counseling individuale, è elevatissimo, rappresentando di per sé un impegno estremamente gravoso per la classe medica. Restando al campo del diabete, la tabella 1 riporta le categorie di soggetti a rischio per sviluppare questa malattia e, quindi meritevoli di interventi mirati: è evidente come rappresentino una percentuale rilevantissima negli assistiti di un medico di medicina generale (MMG) e di moltissimi specialisti.

In base agli standard italiani 2014 "gli obiettivi da raccomandare sono modesti cali ponderali (5-10% del peso corporeo) e moderata attività fisica (30 minuti al giorno o almeno 150 minuti/settimana)". Queste misure non solo

Caratteristiche che identificano i pazienti a maggior rischio di sviluppare diabete mellito

BMI > 25 kg/m² più una o più delle seguenti condizioni

- Inattività fisica
- Familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli)
- Appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
- Ipertensione arteriosa (con o senza terapia)
- Bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl)
- Pregresso diabete gestazionale o neonato con peso >4 Kg alla nascita
- Sindrome ovaio policistico o altre condizioni d'insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*
- Presenza di malattie cardiovascolari
- HbA 1c > 39 mmol/mol (5,7%) o IGT o IFG in precedente test di screening

Tabella 1

In base agli standard italiani 2014 "gli obiettivi da raccomandare sono modesti cali ponderali (5-10% del peso corporeo) e moderata attività fisica (30 minuti al giorno o almeno 150 minuti/settimana)".

prevencono o ritardano l'insorgenza del diabete nelle popolazioni a rischio, ma hanno effetti benefici anche in altri campi. In particolare si è osservata una riduzione della mortalità e morbilità delle patologie cardiovascolari a lungo termine. In presenza dei fattori di rischio riportati nella tabella 1 lo stile di vita deve essere verificato ad ogni incontro (quando possibile) e le raccomandazioni devono essere riproposte, contestualizzandole nell'ambito delle usuali attività e delle preferenze del singolo individuo.

Screening del diabete

I pazienti con i fattori di rischio riportati nella tabella dovrebbero essere sottoposti a determinazione della glicemia in occasione di contatto medico per altro motivo (medicina di opportunità). In assenza di fattori di rischio lo screening dovrebbe iniziare a 45 anni. Se il risultato è normale, l'esame va ripetuto ogni 3 anni, ma l'intervallo può essere inferiore in presenza di rischio più elevato (plurimi fattori di rischio) e di disglycemia (in questo caso controlli annuali).

Una dieta corretta va mantenuta anche quando si è raggiunto il peso desiderato; idealmente i grassi totali dovrebbero rappresentare meno del 30% dell'apporto energetico giornaliero (i grassi saturi meno del 10%) e le fibre vegetali dovrebbero essere presenti con almeno 15 gr ogni 1000 kcal. Orientativamente la classica "piramide alimentare" (Fig. 1) può rispondere a queste necessità e può essere di semplice comprensione/utilizzo per il paziente e la sua famiglia.

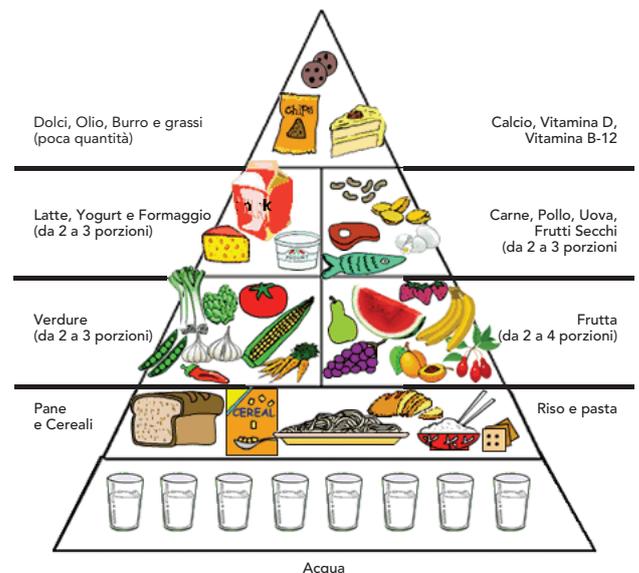
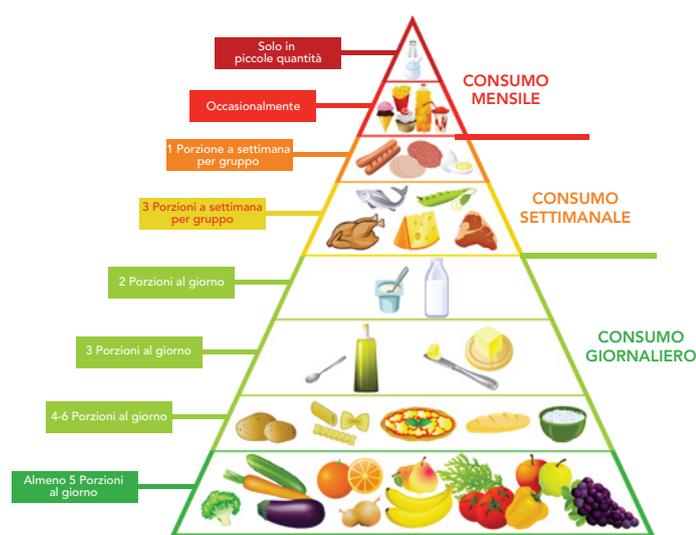
Farmaci per la prevenzione del diabete

Nei soggetti a rischio molto elevato di sviluppare diabete (plurimi fattori di rischio, diabete gestazionale, rapida progressione iperglicemia) il trattamento farmacologico con metformina, acarbiosio, glitazoni può essere considerato in aggiunta agli interventi sullo stile di vita. In termini costo/beneficio la metformina potrebbe comportare un risparmio dopo 10 anni di trattamento. Bisogna però ricordare che la prevenzione NON è tra le indicazioni di questi farmaci e l'utilizzo sarebbe "off-label", richiedendo quindi il rispetto assoluto delle norme che regolano tale tipo di prescrizione.

Terapia del diabete mellito (tipo 2)

Un corretto stile di vita e, in particolare, un'adeguata attivi-

Esempi di piramidi alimentari*



* Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)

Figura 1

Si ricorda che è un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) e una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale.

tà fisica, una alimentazione equilibrata e un peso corretto fanno parte integrante della terapia del diabete.

Per quanto riguarda l'attività fisica si raccomanda almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica moderata (50-70% della frequenza cardiaca massimale teorica) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio intenso (>70% della frequenza cardiaca massima teorica). L'attività fisica va distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di due giorni consecutivi senza attività. Naturalmente l'esercizio nei soggetti non allenati, con scarsa massa muscolare e gravemente obesi deve prevedere un graduale allenamento. È opportuno, soprattutto in presenza di terapia insulinica e/o con sulfaniluree, intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante (esercizio di durata >1 ora), e dopo l'esercizio fisico. Nel caso si rilasci certificazione per idoneità sportiva non agonistica si ricorda di attenersi scrupolosamente alla normativa vigente che può, comunque, fungere da guida anche per la gestione dei pazienti che vogliono spontaneamente effettuare attività fisica di una certa entità. Devono essere fornite indicazioni relative alla necessità di integrazione con carboidrati e alla gestione della terapia ipoglicemizzante. La presenza di chetosi sconsiglia l'attività fisica. Devono inoltre essere fornite indicazioni relative al rischio di ipoglicemia in corso di attività e in riferimento al rischio di ipoglicemia tardiva post-esercizio fisico.

Si ricorda che è un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) e una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale. Si ricorda anche che al momento non è possibile raccomandare, nelle persone con diabete, diete ad alto contenuto proteico per favorire il calo ponderale. L'effetto, nel lungo periodo, di una dieta con un contenuto protidico >20% negli individui con diabete non è noto.

Le indicazioni per la prevenzione del diabete sono valide ovviamente e a maggior ragione per i diabetici. Oltre a quanto già riportato possono essere utili alcune precisazioni su punti specifici.

Pazienti con insufficienza renale

Nei soggetti con qualsiasi grado di malattia renale cronica l'apporto proteico deve essere limitato 0,8 g/kg per ridurre il rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale terminale.

Saccarosio

L'eccessivo consumo abituale di saccarosio e altri zuccheri

Tuttavia i carboidrati contenuti nelle bevande alcoliche possono avere rilevanza e, comunque, costituiscono un contributo all'apporto calorico. L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata nei soggetti obesi o con ipertrigliceridemia e sconsigliata nelle donne in gravidanza e nei pazienti con storia di pancreatite.

semplici può comportare incremento ponderale, insulino-resistenza e ipertrigliceridemia.

Alcol

Una introduzione moderata di alcol fino a 10 g/die nelle femmine (una porzione) e 20 g/die nei maschi (due porzioni) non ha effetti sulla glicemia ed è accettabile se il paziente desidera bere alcolici. Tuttavia i carboidrati contenuti nelle bevande alcoliche possono avere rilevanza e, comunque, costituiscono un contributo all'apporto calorico. L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata nei soggetti obesi o con ipertrigliceridemia e sconsigliata nelle donne in gravidanza e nei pazienti con storia di pancreatite. Nei pazienti che sono trattati con insulina l'assunzione di alcol deve avvenire durante i pasti, preferibilmente costituiti da cibi contenenti carboidrati, per prevenire, soprattutto durante la notte, il rischio di pericolose prolungate ipoglicemie.

Dolcificanti, supplementi, alimenti "dietetici", nutraceutici

Dolcificanti

I dolcificanti acalorici non nutritivi sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate.

Supplementi

Il consumo abituale di cibi naturalmente ricchi di antiossidanti, microelementi e altre vitamine deve essere incoraggiato. Per questo, nelle persone con diabete, deve essere promossa l'introduzione giornaliera di frutta e vegetali. Al contrario la supplementazione routinaria con antiossidanti come la vitamina E, C e Beta-carotene non è consigliata in assenza di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine.

Alimenti "dietetici"

Non esistono evidenze per raccomandare l'uso di alimenti "dietetici" per diabetici.

Nutraceutici

Esiste una grande attenzione per i nutraceutici, ma non esistono prove che dimostrano la loro sicurezza ed efficacia sulla riduzione del rischio di sviluppare diabete tipo 2.

Compenso metabolico nell'anziano diabetico: quale farmaco?

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 3, 2014

Giuseppe Paolisso
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento
Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Per una gestione ottimale è indispensabile operare un inquadramento geriatrico globale preliminare del paziente, che tenga conto anche delle limitazioni funzionali, della disabilità e della comorbidità

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 è una patologia complessa dalla gestione molto delicata in particolare in quella fetta di popolazione che richiede una maggiore sensibilità clinica ed interventi per lo più individualizzati: ovvero la popolazione geriatrica. Mantenere i livelli glicemici nei limiti fisiologici è evidentemente fondamentale anche nei pazienti anziani, tuttavia il target glicemico da prefissare deve essere calibrato in funzione del quadro clinico globale del paziente, delle specifiche comorbidità presenti e dello stato funzionale. La presenza di una o più patologie in aggiunta al diabete e le terapie necessarie per gestirle rendono più complessa la gestione del paziente anziano, specialmente se fragile. Per una gestione ottimale è indispensabile operare un inquadramento geriatrico globale preliminare del paziente (valutazione multidimensionale), che tenga conto anche delle limitazioni funzionali, della disabilità e della comorbidità. Nei pazienti diabetici anziani in trattamento con ipoglicemizzanti, condizioni di ipoglicemia, sono frequenti e vanno attivamente prevenute, non soltanto per i rischi direttamente connessi allo squilibrio metabolico, ma anche per le ulteriori complicanze che possono accompagnare gli episodi ipoglicemici (cadute, fratture, ospedalizzazione, aumento della mortalità ecc.). Pertanto l'individuazione di farmaci efficaci e nello stesso tempo sicuri, che tengano conto del benessere globale del paziente e della prevenzione delle complicanze deve costituire il principale goal terapeutico.

Invecchiamento e diabete

L'invecchiamento per definizione è un processo biologico complesso caratterizzato da un progressivo sviluppo, maturazione e declino dell'organismo dalla nascita fino alla morte. Tale processo si associa ad una progressiva perdita delle capacità funzionali dell'individuo che risulta essere direttamente proporzionale all'avanzare degli anni. Secondo le nuove classificazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità gli anziani si suddividono in anziani (60-74 anni), vecchi (75-90) e grandi vecchi (oltre i 90). Tuttavia, nonostante questa rigida categorizzazione vanno distinti gli anziani in buono stato di salute da quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, affetti da multiple patologie, con stato di salute instabile e frequentemente disabili, ovvero gli anziani fragili (1). La definizione di anziano fragile ampiamente condivisa asserisce che "l'individuo fragile è un soggetto di età avanzata o molto avanzata, affetto da multiple patologie croniche, clinicamente instabile,

Nei pazienti diabetici anziani in trattamento con ipoglicemizzanti, condizioni di ipoglicemia, sono frequenti e vanno attivamente prevenute, non soltanto per i rischi direttamente connessi allo squilibrio metabolico, ma anche per le ulteriori complicanze che possono accompagnare gli episodi ipoglicemici (cadute, fratture, ospedalizzazione, aumento della mortalità ecc.).



Figura 1

frequentemente disabile, nel quale sono spesso coesistenti problematiche di tipo socio-economico" (2) (Figura 1). Pertanto la valutazione multidimensionale rappresenta lo strumento di scelta per l'inquadramento del paziente anziano fragile, in grado di definirne in modo complessivo lo stato di salute. Con tale valutazione si procede all'analisi accurata delle capacità funzionali e dei bisogni della persona anziana a diversi livelli (clinico, psicologico, sociale e funzionale) con l'intento di sviluppare un programma generale per il trattamento ed il follow up del paziente. Le principali manifestazioni che caratterizzano dal punto di vista clinico l'anziano fragile sono la stanchezza e debolezza muscolare, l'eccessiva affaticabilità, la conseguente scarsa attività fisica, la lentezza generale in particolare di deambulazione e la perdita di peso (3,4). L'attuale trasformazione demografica in atto nella nostra società e l'invecchiamento globale della popolazione si associano ad una sempre crescente prevalenza del diabete mellito. La condizione di cronicità tipica del diabete fa sì che dal momento della diagnosi si possano manifestare, dopo svariati anni di malattia, le complicanze croniche che coinvolgono sia il sistema microvascolare (retinopatia, nefropatia e neuropatia) sia il sistema macrovascolare (aterosclerosi e vasculopatia periferica). Ognuna di queste complicanze oltre a peggiorare la qualità di vita del paziente, coinvolge problematiche sociali, familiari e assistenziali di notevole entità. Essere anziani ed anche diabetici può rappresentare un serio problema dal punto di vista clinico ed assistenziale. Il diabete mellito nell'anziano va ad inserirsi nell'ambito di diverse condizioni biologiche che possono essere, di normale invec-

chiamento, di fragilità o si sovrappone a problematiche quali la polipatologia e la comorbidità. In questo contesto specifico, il diabete specie se mal controllato, può aggravare la fragilità e le condizioni morbose correlate all'invecchiamento, rendendo molto instabili gli equilibri di vari organi e funzioni.

Infine la pratica clinica comporta di curare pazienti anziani, affetti da pluripatologie spesso croniche che necessitano dell'assunzione contemporanea di più farmaci e per periodi di tempo molto lunghi. La polifarmacoterapia e la conseguente interazione tra farmaci è un aspetto da non sottovalutare nell'anziano. Per diversi fattori quali, le modifiche farmacocinetiche e farmacodinamiche età correlate così come la frammentazione delle cure, il paziente

anziano è più a rischio nell'uso di farmaci e di eventi ad essi avversi. In sintesi, complessivamente l'approccio terapeutico nel paziente diabetico anziano deve tener conto delle comorbidità, dello stato funzionale, dell'aspettativa di vita e della politerapia, tanto che la scelta del farmaco appropriato non è sempre univoca ed uniforme.

Target glicemici e terapia antidiabetica nei pazienti anziani diabetici

L'approccio terapeutico così come il target glicemico nel soggetto anziano devono essere individualizzati e tener conto principalmente di due fattori: la comorbidità e lo stato funzionale. In sintesi, gli obiettivi terapeutici devono essere mirati a:

- 1) mantenere il paziente quanto più a lungo asintomatico
- 2) prevenire le complicanze a breve e lungo termine
- 3) garantire la qualità della vita.

Le recenti Linee Guida Cliniche 2011 per gli Anziani con Diabete Mellito di Tipo 2 (European Diabetes Working Party for Older People-EDWPOP), varate dal Comitato

Le principali manifestazioni che caratterizzano dal punto di vista clinico l'anziano fragile sono la stanchezza e debolezza muscolare, l'eccessiva affaticabilità, la conseguente scarsa attività fisica, la lentezza generale in particolare di deambulazione e la perdita di peso.

La polifarmacoterapia e la conseguente interazione tra farmaci è un aspetto da non sottovalutare nell'anziano.

Principali caratteristiche degli inibitori del DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase 4)

	Sitagliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Vildagliptin
Dose	100 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	100 mg/bis die
Emivita (ore)	12.4	12.5-21.1	2.2-3.8	1.3-2.4
Inibizione DPP-4 a 24 ore	~80%	~80%	~55%	~50%
Eliminazione	Renale (~80% come precursore)	Biliare (come precursore; <6% renale)	Renale (12-29% come precursore; 21-52% come metabolita)	Renale (22% come precursore; 55% come metabolita)
Interazione farmacologica	Bassa	Bassa	Alta	Bassa
Aggiustamento della dose (in base alla funzione renale)	Sì	No	Sì	Sì
Monitoraggio legato al farmaco	Funzione renale	No	Funzione renale	Funzione renale/epatica

Tabella 1

Europeo di Studio sul Diabete negli Anziani dell'IDOP (Institute of Diabetes for Older People), suggeriscono come target terapeutico livelli di HbA1c tra 6,5% e 7,5% in pazienti anziani relativamente sani e tra 7,6% e 8,5% negli anziani fragili. L'American Geriatrics Society (5), unitamente all'American Diabetes Association (6,7), raccomandano una HbA1c <7,0% in pazienti relativamente sani ed attivi ed un obiettivo meno ambizioso (<8,0%) nell'anziano fragile con rischi associati ad un controllo intensivo maggiori dei suoi potenziali benefici. Evitare l'ipoglicemia rappresenta l'obiettivo primario del trattamento antidiabetico, poiché l'ipoglicemia può avere un impatto profondo sulla salute e qualità di vita del paziente anziano. Frequenti episodi di ipoglicemie si associano infatti ad un maggiore rischio di mortalità cardiovascolare, dovuto non solo ad un effetto diretto della stessa, ma anche alle profonde alterazioni del pattern ormonale ed elettrolitico conseguente alla risposta dell'organismo nel tentativo di difendersi. Numerosi studi suggeriscono inoltre che l'ipoglicemia può aggravare il rischio di trombosi, infiammazione e disfunzione endoteliale (8,9). A conferma di ciò, importanti trials (10-12) identificano nell'ipoglicemia severa un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare, soprattutto nella popolazione anziana. Per prevenire al meglio possibile effetti collaterali ed eventi avversi associati alle terapie, i diabetici anziani dovrebbero essere rivalutati periodicamente per l'identificazione precoce di evoluzioni sfavorevoli del quadro clinico ed evitare che condizioni iniziali di depressione o declino

cognitivo possano interferire con un'adeguata gestione terapeutica. Sul fronte del trattamento farmacologico terapeutico, deve essere il più possibile evitato il ricorso a politerapie, esaminando criticamente la reale necessità e l'opportunità di introdurre nuovi farmaci nel piano terapeutico giornaliero. Ma quando è giusto iniziare la terapia farmacologica contro il diabete? Nonostante l'età avanzata e tenuto conto dei limiti fisici oggettivi individuali, tutti i pazienti diabetici anziani devono essere invitati a praticare regolarmente attività fisica in relazione alle loro potenzialità, puntando principalmente su esercizi di resistenza, miglioramento dell'equilibrio e della funzionalità cardiovascolare. La terapia antidiabetica va intrapresa solo quando la dieta, l'esercizio fisico e l'eliminazione di eventuali farmaci ad azione diabetogena non abbiano raggiunto gli obiettivi prefissati. I farmaci antidiabetici possono essere distinti, sulla base del meccanismo d'azione in farmaci che agiscono prevalentemente sulla secrezione insulinica (insulina, sulfaniluree, glinidi, incretine e gliptine) e farmaci che controllano la glicemia prevenendone il suo aumento piuttosto (metformina, inibitori dell'alfa glicosidasi e tiazolidindionici). Tuttavia la disponibilità di far-

Le Linee Guida Cliniche 2011 per gli Anziani con Diabete Mellito di Tipo 2, suggeriscono come target terapeutico livelli di HbA1c tra 6,5% e 7,5% in pazienti anziani relativamente sani e tra 7,6% e 8,5% negli anziani fragili.

maci che agiscono sulla secrezione insulinica in maniera fisiologica, solo quando i livelli di glicemia plasmatici sono alti e non durante lo stato di euglicemia, in grado di promuovere la perdita di peso, con effetti benefici sulla funzionalità beta cellulare, rappresenta un obiettivo importante per il trattamento del diabete. Tra tutti i farmaci disponibili sopra elencati, le incretine e le gliptine rispondono pienamente a tali requisiti e rappresentano una classe di farmaci che aprono nuove prospettive nel campo della terapia del diabete tipo 2 e particolarmente nel diabetico anziano. Le terapie con effetto incretinico attualmente in commercio comprendono gli analoghi del GLP-1, (exenatide e liraglutide) e gli inibitori del DPP-4, (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin). Entrambe le scelte terapeutiche si associano ad un basso rischio di ipoglicemia, e considerando che i primi presentano severe limitazioni di applicabilità ed un rapporto costo/beneficio sicuramente molto superiore a quello dell'uso dell'insulina, gli inibitori del DPP-4 rappresentano la terapia di scelta per i pazienti diabetici più anziani (13-15). La loro maneggevolezza, la paucità degli effetti collaterali ma soprattutto la scarsa presenza di crisi ipoglicemiche successive alla loro somministrazione rendono questi farmaci particolarmente adatti al trattamento dei pazienti diabetici in età geriatrica (16). L'impiego degli inibitori orali del DPP-4 nei soggetti anziani affetti da diabete è raccomandabile per la praticità d'uso in unica somministrazione senza titolazione della dose, poiché essi determinano riduzioni sia della glicemia a digiuno sia della glicemia postprandiale, presentano rischio minimo o assente di ipoglicemia e un profilo di sicurezza simile al placebo (14). L'incidenza di eventi cardiovascolari sono significativamente più bassi con l'utilizzo di inibitori del DPP-4 rispetto ad altri farmaci antidiabetici, il che suggerisce il loro effetto protettivo sia a livello sia miocardico che vascolare (17). Inoltre l'utilizzo degli inibitori del DPP-4 si associa ad un minore rischio di fratture ossee (18), il cui meccanismo tuttavia non è ancora chiaro. La figura 1 mostra le principali caratteristiche farmacologiche degli inibitori del DPP4 attualmente disponibili. Tra tutti, il Linagliptin viene eliminato immodificato per il 90% per via entero-biliare e solo in trascurabile quantità (meno del 5%) per via renale, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale ed epatica. Gli studi di farmacocinetica suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione all'età anche se l'espe-

Le incretine e le gliptine rispondono pienamente a tali requisiti e rappresentano una classe di farmaci che aprono nuove prospettive nel campo della terapia del diabete tipo 2 e particolarmente nel diabetico anziano.

E' stato inoltre dimostrato che il linagliptin è efficace e sicuro nel trattamento del diabete mellito indipendentemente dall'età dei pazienti, incluso quelli più anziani.

rienza clinica in pazienti con età superiore agli 80 anni è ancora limitata. E' stato inoltre dimostrato che il linagliptin è efficace e sicuro nel trattamento del diabete mellito indipendentemente dall'età dei pazienti, incluso quelli più anziani. Sebbene non ci sono ancora dati in letteratura relativi all'utilizzo di nei soggetti anziani fragili, il linagliptin sembra avere le caratteristiche necessarie per avere una buona risposta terapeutica al fronte di una bassa frequenza di eventi ipoglicemici che lo rende idoneo nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 nel paziente anziano fragile.

Sulfaniluree e gliptine a confronto

L'opzione tra una sulfanilurea ed inibitori del DPP4 in monoterapia o in associazione si basa sulla conoscenza di diversi aspetti fisiopatologici e clinici della popolazione anziana. Il farmaco d'elezione per la terapia anti-diabetica deve agire in maniera fisiologica per correggere l'iperglicemia e soprattutto per prevenire le complicanze. Questo è proprio uno dei grandi vantaggi degli inibitori del DPP4, che fortemente si distinguono dalle SU. Infatti gli inibitori del DPP4 stimolano la secrezione insulinica ed inibiscono la secrezione del glucagone in maniera dipendente dai valori glicemici, ed inoltre in studi su animali è stato dimostrato che l'utilizzo di gliptine si associa ad aumento della massa beta cellulare pancreatica. Al contrario le SU stimolano la secrezione insulinica in maniera indipendente dai valori glicemici, favorendo anche la secrezione di glucagone, il tutto associato a riduzione della massa beta cellulare. Il trattamento antidiabetico deve associarsi inoltre ad una significativa riduzione dell'emoglobina glicosilata e tale riduzione deve mantenersi costante nel tempo, una volta avviata la terapia. Da questo punto di vista, gli inibitori del DPP4 sono molto più efficienti perché il loro effetto è molto più duraturo rispetto a quanto accade

con le SU che dopo circa 2-3 anni perdono di efficacia. Considerando che le gliptine aumentano la massa beta cellulare mentre al contrario delle SU, è possibile che tale effetto sia responsabile del perdurare nel tempo del ruolo modulatore degli inibitori del DPP-4 sul controllo metabolico al contrario di ciò che succede con le SU. Ancora, il farmaco ideale deve essere sicuro, con il minimo rischio di eventi avversi, quali ipoglicemia ed aumento del peso. Il numero degli eventi avversi a parte l'ipoglicemia e l'aumento di peso non sembrano differire nei due gruppi di farmaci. L'ipoglicemia è una complicanza frequente delle SU mentre si registra raramente nei pazienti trattati con gliptine. In maniera simile, laddove gli inibitori del DPP4 si associano a leggera perdita di peso, l'uso di SU si associa ad un aumento significativo del peso corporeo. Infine, il farmaco deve essere ben tollerato dal paziente, facile da somministrare, avere un profilo favorevole in termine di costo-beneficio e promuovere la riduzione del rischio di complicanze. Mentre le SU richiedono un adeguamento della dose per singolo paziente, le gliptine somministrate allo stesso dosaggio (tranne nei pazienti con insufficienza renale) ne rendono l'uso più maneggevole, specialmente per l'anziano. I pazienti che assumono SU hanno un maggiore rischio cardiovascolare rispetto ai pazienti trattati con insulina, metformina o la sola dieta. Per quanto riguarda le gliptine diversi studi sperimentali mostrano che gli inibitori del DPP4 hanno una serie di effetti positivi sul cuore: per un'azione diretta del GLP-1 migliorano la funzione endoteliale, riducono il rischio di aterosclerosi e migliorano la funzionalità cardiaca. In conclusione, gli inibitori del DPP4 costituiscono una terapia promettente per i pazienti più anziani, per le loro caratteristiche di efficacia, semplicità di dosaggio giornaliero e a basso rischio di ipoglicemie. Tra le varie gliptine, il linagliptin offre il vantaggio di un'eliminazione per via non renale e pertanto risulta particolarmente vantaggioso nella popolazione anziana che presenta una riduzione della funzionalità renale correlata all'età.

Bibliografia

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868): 752-62.
2. Ferrucci L, Marchionni N, Abate G, Bandinelli S, Baroni A, Benvenuti E, Bernabei R, Brandi A, Cavazzini C, Carbonin PU, Cesari M, Cherubini A, Corgatelli G, Cucinotta D, Di Iorio A, Frisoni G, Galluzzi S, Gianpaoli S, Landi F., Lauretani F, Masotti G, Morosini P, Paolucci S, Rengo F, Salvioli G, Savorani G., Senin U, Taglietti P, Trabucchi M, Tratti Clementoni M, (2001). Linee guida sull'utilizzazione della valutazione multidimensionale per l'anziano fragile nella rete dei servizi. *G Geront*; 49: 1-73.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.56(3):M146-56.
4. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):731-7.
5. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, for the California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(Suppl 5):S265-80.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012; 35(Suppl 1):S11-63.
7. Moghissi E. Management of type 2 diabetes mellitus in older patients:current and emerging treatment options. *Diabetes Ther* 2013. 4:239-256.
8. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52:42-5.
9. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53(8):1552-61.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-255.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
12. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
13. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12:249-56.
14. Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract (Minneap)*. 2011; 39:7-21.
15. Mathieu C, Bollaerts K. Antihyperglycaemic therapy in elderly patients with type 2 diabetes: potential role of incretin mimetics and DPP-4 inhibitors. *Int J Clin Pract*. 2007; 61:29-37.
16. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther*. 2012 Mar;29(3):218-33.
17. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors. A metaanalysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(Suppl 3):57-64. 47.
18. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and bone fractures. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011; 34:2474-6.

Dalla terapia antiipertensiva alla prevenzione della coronaropatia

Agostino Virdis
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Partendo dal presupposto che si debbano evitare associazioni farmacologiche prive di effetto additivo antiipertensivo o addirittura potenzialmente nocive, la vera associazione di prima scelta è quella tra un ACE-inibitore e un Calcio-antagonista

Introduzione

La normalizzazione della pressione arteriosa rappresenta il principale obiettivo per migliorare il rischio cardiovascolare (CV) del paziente iperteso. Ciononostante, un soddisfacente controllo dei valori pressori è raggiunto soltanto da una bassa percentuale di pazienti. Un ottimo strumento per migliorare questa inefficienza terapeutica è l'utilizzo corretto della terapia di associazione, in considerazione del fatto che in presenza di ipertensione di grado lieve-moderato, l'associazione razionale di due principi attivi, oltre a normalizzare la pressione arteriosa in circa l'80% dei pazienti, riduce la mortalità e la morbilità cardiovascolare (1).

Quale associazione farmacologica è di prima scelta?

Partendo dal presupposto che si debbano evitare associazioni farmacologiche prive di effetto additivo antiipertensivo o addirittura potenzialmente nocive (Fig. 1), la vera associazione di prima scelta è quella tra un ACE-inibitore e un Calcio-antagonista. A questa conclusione sono giunti infatti i risultati di numerosi trials internazionali. Lo studio ACCOMPLISH, eseguito in pazienti ipertesi ad elevato rischio CV, ha dimostrato che l'associazione Benazepril/Amlodipina è risultata superiore rispetto all'associazione ACE-inibitore/Diuretico in termini di riduzione degli eventi CV (2). Risultati analoghi erano stati ottenuti anche nello studio ASCOT, eseguito in pazienti ipertesi con fattori di rischio addizionali, dimostrando che l'associazione Perindopril/Amlodipina era superiore rispetto all'associazione Atenololo/Bendroflumetiazide nella riduzione degli eventi CV e della mortalità totale (3). Questi risultati positivi sono stati inoltre ottenuti anche in pazienti con pregressa cardiopatia ischemica. Lo studio EUROPA condotto in

questi pazienti ha infatti dimostrato che la terapia con Perindopril è risultata efficace nel ridurre gli eventi CV. Una più recente post-hoc analisi di tale studio ha inoltre valutato l'efficacia terapeutica in 4 sottogruppi di pazienti caratterizzati secondo i seguenti schemi terapeutici: 1) terapia senza Calcioantagonista né Perindopril; 2) terapia con Calcio-antagonista ma senza Perindopril; 3) terapia con Perindopril ma senza Calcio-antagonista; 4) terapia con Perindopril e Calcio-antagonista. I risultati hanno chiaramente dimostrato che la miglior efficacia preventiva del trattamento (riduzione del 46% della mortalità totale e del 35% dell'endpoint primario composito) si era ottenuto proprio nel sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione ACE-inibitore/Calcio-antagonista (4) (Fig. 2). La particolare efficacia di questo tipo di combinazione è verosimilmente in ragione del fatto che ACE-inibitori e Calcio-anta-

Associazione di farmaci senza effetto ipotensivo additivo

- Diuretico + Ca-antagonista (possibile associazione con diuretico dell'ansa in pazienti con insufficienza renale)
- β -bloccante + ACE-inibitore (ed AT₁-antagonista)
- ACE-inibitore + AT1-antagonista

Associazione di farmaci con interazione negativa sull'effetto ipotensivo

- α_1 -antagonista + clonidina

Associazione di farmaci potenzialmente pericolosa

- β -bloccante + clonidina
- β -bloccante + Ca-antagonista non diidropiridinico

Associazione di farmaci antiipertensivi da evitare nella pratica clinica. Le associazioni senza effetto additivo non sono utili per la normalizzazione dei valori pressori, ma possono avere altre indicazioni. Invece le interazioni negative, sia sul controllo dei valori pressori sia sulla funzione cardiaca, dovrebbero essere assolutamente evitate.

Figura 1

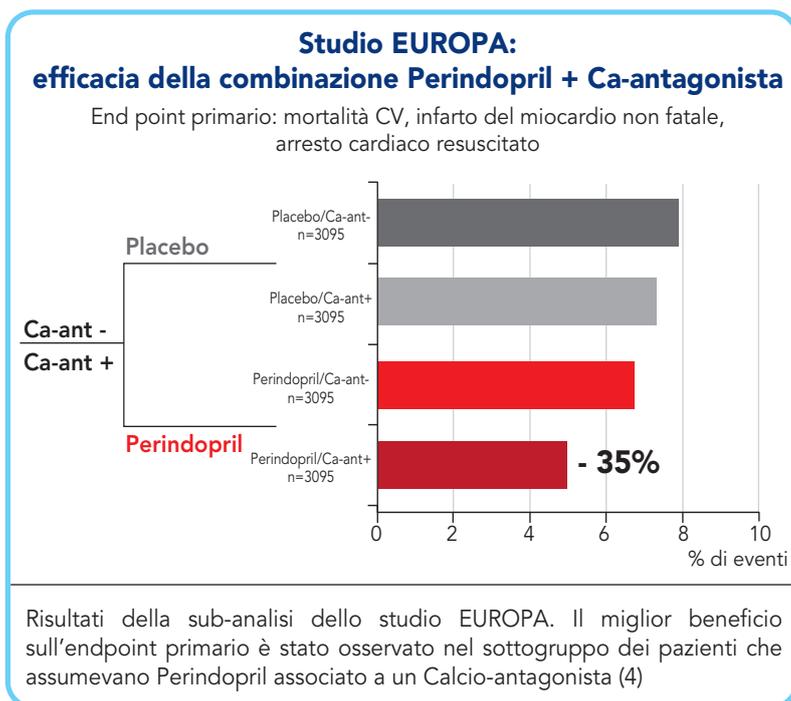


Figura 2

gonisti possiedono un effetto sinergico sia in termini di effetto ipotensivo che per quanto riguarda la protezione d'organo e la protezione dagli eventi CV (Fig. 3). Questo importante concetto è stato sottolineato nelle recenti Linee Guida Europee ESC 2013, nelle quali si pone la raccomandazione di utilizzare, proprio sulla base dei convincenti risultati dello studio ASCOT, l'associazione ACE-inibitore-Calcio antagonista diidropiridinico, quale perindopril ed amlodipina, nel trattamento del paziente con malattia coronarica cronica stabile. Inoltre, in tale contesto, le Linee Guida suggeriscono l'utilizzo in tali pazienti di un AT-1 antagonista soltanto nei casi in cui l'ACE-inibitore non venga tollerato (5).

Gli ACE-inibitori e gli AT-1 antagonisti sono equivalenti?

Gli ACE-inibitori e gli AT-1 antagonisti sono considerati intercambiabili nella terapia cronica del paziente con ipertensione arteriosa. In realtà i risultati di recenti studi clinici controllati hanno evidenziato una superiorità degli ACE-inibitori sugli AT-1 antagonisti. Una recente meta-analisi di van Vark et al. (6) ha valutato l'effetto di ACE-inibitori e AT-1 antagonisti sulla mortalità totale, selezionando gli studi clinici controllati condotti in pazienti ipertesi o in pazienti ad alto rischio CV, dei quali almeno 2/3 (66,7%) ipertesi. Tale meta-analisi ha dimostrato che gli ACE-inibitori, ma non gli AT-1 antagonisti, erano in

grado di ridurre significativamente la mortalità totale (Fig. 4). Un dato importante che emerge è che la significatività a favore degli ACE-inibitori sulla mortalità totale è determinata dagli studi eseguiti con Perindopril, quali gli studi ASCOT, HYVET e ADVANCE. Di quest'ultimo, sono stati recentemente pubblicati i risultati di prosecuzione dello studio (ADVANCE-ON), nel quale una percentuale di pazienti hanno proseguito il follow-up per ulteriori 6 anni. Nello studio ADVANCE, compiuto in pazienti diabetici tipo 2, ipertesi e non, il gruppo trattato con Perindopril-Indapamide aveva mostrato con Perindopril-Indapamide aveva mostrato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e totale a 5 anni. Nel follow-up di ADVANCE-ON, questi benefici sono ancora persistenti a distanza di ulteriori 6 anni e legati in gran parte all'effetto traino esercitato dalla terapia assunta ab inizio dello studio (7)

La superiorità da parte degli ACE-inibitori rispetto agli AT-1 antagonisti è stata inoltre confermata da una seconda meta-analisi di Savarese et al. (8), nella quale, oltre alla mortalità totale, solo gli ACE-inibitori riducono significativamente anche l'incidenza di infarto del miocardio e dello scompenso cardiaco.

Ad ulteriore conferma di questo dato, una meta-analisi di studi condotti in pazienti con diabete mellito ha documentato che gli ACE-inibitori, ma non gli AT-1 antagonisti, riducono la mortalità totale, la mortalità CV e gli eventi CV maggiori, ponendo quindi gli ACE-inibitori come farmaci di prima scelta anche in questa tipologia di pazienti (9).

Effetto specifico dei Ca-A e ACE-I sul danno d'organo e sugli eventi

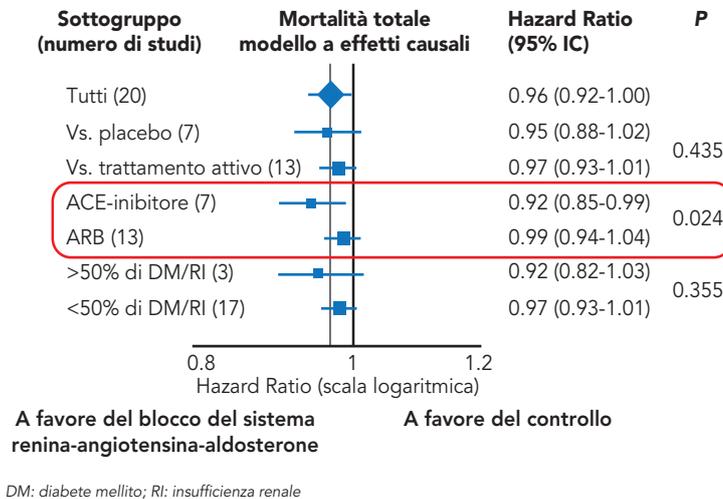
Organi bersaglio	CA-A	ACE-I
Ipertrofia ventricolare sinistra	↓	↓
Lesioni aterosclerotiche	↓	=
Restenosi dopo rivascolarizzazione coronarica	↓	=
Progressione IMT carotideo	↓	↓=
Prevenzione della progressione delle nefropatie	=	↓
Microalbuminuria e proteinuria	=	↓
Infarto del miocardio	=	↓
Ictus	↓	=

↓ effetto positivo; = effetto neutro

Tabella riassuntiva sugli effetti specifici dei Ca-antagonisti (Ca-A) ed ACE-Inibitori (ACE-I) sul danno d'organo e sugli eventi cardiovascolari

Figura 3

Meta-analisi: ACE-inibitori, AT-1 antagonisti e mortalità totale



Questa meta-analisi ha valutato l'efficacia dei farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e AT-1 antagonisti) sulla mortalità totale nei pazienti ipertesi. Se analizzati in modo cumulativo, i risultati indicano che il blocco del sistema renina-angiotensina riduce in modo significativo la mortalità totale. Tuttavia, quando i risultati sono scomposti per le due classi farmacologiche, è evidente che il beneficio sulla mortalità totale è determinato solo dagli ACE-inibitori in quanto gli AT-1 antagonisti risultano inefficaci (5)

Figura 4

Recentemente è stata pubblicata anche una meta-analisi tratta dal Registro Cochrane Hypertension Group di studi di valutazione degli effetti di ACE-inibitori e AT-1 antagonisti su mortalità totale ed eventi CV in pazienti ipertesi con o senza altri fattori di rischio CV, i cui risultati non mostrano differenza tra le due classi di farmaci (10). I risultati di tale meta-analisi sono tuttavia criticabili in ragione del fatto che la maggior parte degli studi selezionati sono stati eseguiti su un piccolo numero di pazienti, avevano end-points molto eterogenei ed un follow-up molto breve. Sono state inoltre considerate solo alcune molecole, quali lisinopril, ramipril o enalapril, mentre altre, quali il perindopril, non sono state considerate. Alcuni di questi studi sono inoltre stati eseguiti su pazienti giovani, a basso rischio CV. Di conseguenza, su 5 studi inseriti per la mortalità totale, soltanto 3 hanno registrato eventi, mentre su 3 studi inseriti per gli eventi CV totali, soltanto 1 ha avuto eventi. Pertanto, tutte queste limitazioni non consentono di poter paragonare quest'ultima meta-

ACE-inibitori e Calcio-antagonisti possiedono un effetto sinergico sia in termini di effetto ipotensivo che per quanto riguarda la protezione d'organo e la protezione dagli eventi CV.

analisi con le precedenti, e richiedono inoltre molta cautela nell'interpretazione dei dati.

La migliore protezione offerta dagli ACE-inibitori rispetto agli AT-1 antagonisti deriva dal fatto che questi farmaci hanno la capacità di inibire la degradazione della bradichinina, un autoacido con importanti effetti vascolari, soprattutto sulla funzione endoteliale. Oltre ad attivare la biodisponibilità dell'ossido nitrico, la bradichinina è uno dei più potenti attivatori della produzione del fattore iperpolarizzante endoteliale, il quale rappresenta un importante meccanismo di compenso riscontrato in presenza di ipertensione arteriosa, essendo in grado non solo di favorire la vasodilatazione endotelio-dipendente, ma anche di ridurre il rischio trombotico attivando la produzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno endoteliale. E' evidente pertanto che questo sia un importante meccanismo di cardioprotezione, soprattutto nei pazienti con malattia aterosclerotica coronarica.

All'interno della classe degli ACE-inibitori, il Perindopril è la molecola con la più solida documentazione scientifica di efficacia sulle alterazioni funzionali e strutturali nel macrocircolo e microcircolo nell'uomo. Questo deriva dal fatto che il Perindopril ha una elevata penetrazione tissutale rispetto alle altre molecole della sua classe, che gli consente una maggiore affinità per l'ACE tissutale, l'inibizione del quale comporta una migliore protezione d'organo. Inoltre il Perindopril ha una elevata e maggiore affinità per il sito catalitico che regola la degradazione della bradichinina, rispetto a quella di altre molecole della stessa classe.

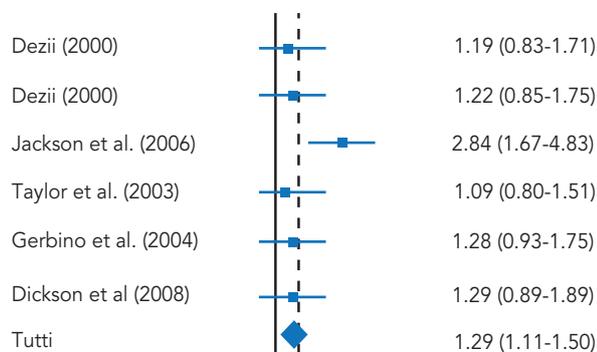
Combinazione fissa e combinazione estemporanea. Quale va privilegiata?

Le Linee Guida Europee ESH/ESC dell'ipertensione privilegiano l'utilizzo, quando disponibile, delle combinazioni fisse rispetto a quelle estemporanee. Tale affermazione nasce dall'evidenza che la riduzione della assunzione delle compresse quotidiane da assumere favorisce l'aderenza da parte del paziente allo schema terapeutico consigliato, nonché la persistenza della terapia a lungo termine, elementi cruciali per contribuire al raggiungimento di un maggior beneficio clinico. E' noto infatti che l'aderenza del paziente ad una terapia sia inversamente proporzionale al numero di compresse assunte giornalmente, e si riduca quando il paziente sia costretto ad

All'interno della classe degli ACE-inibitori, il Perindopril è la molecola con la più solida documentazione scientifica di efficacia sulle alterazioni funzionali e strutturali nel macrocircolo e microcircolo nell'uomo.

Associazioni fisse, aderenza e persistenza alla terapia

Studio **Odds ratio (95% IC)**



A favore delle combinazioni estemporanee **A favore delle combinazioni fisse**

Questa meta-analisi indica che le associazioni fisse sono utili nella pratica clinica in quanto migliorano la compliance al trattamento e come conseguenza un maggior numero di pazienti non abbandona la terapia (6)

Figura 5

assumere già più di una compressa al giorno. Una migliore aderenza alla terapia comporta, come effetto domino, ulteriori benefici clinici, quali un minore numero di ricoveri ospedalieri e visite ambulatoriali, con una importante riduzione della spesa sanitaria. Una recente meta-analisi di Gupta et al. (11), oltre a confermare il concetto che le combinazioni fisse siano associate sia a una miglior compliance che ad una maggior persistenza alla terapia (Fig. 5), ha anche dimostrato una maggior efficacia delle combinazioni fisse rispetto a quelle libere sulla riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, sia pur in assenza di ogni significatività statistica.

Conclusioni

I risultati degli studi clinici controllati dimostrano che la combinazione di un ACE-inibitore con un Calcio-antagonista diidropiridinico rappresenta una associazione farmacologica di prima scelta, in grado di controllare in modo efficace i valori pressori, prevenire o far regredire il danno d'organo, ridurre l'incidenza di eventi CV e la mortalità totale. Tali studi dimostrano inoltre che, oltre alla riduzione dei valori pressori, il Perindopril è l'ACE-inibi-

La combinazione di un ACE-inibitore con un Calcio-antagonista diidropiridinico rappresenta una associazione farmacologica di prima scelta, in grado di controllare in modo efficace i valori pressori, prevenire o far regredire il danno d'organo, ridurre l'incidenza di eventi CV e la mortalità totale.

tore con la miglior letteratura scientifica a favore della sua capacità di determinare un'efficace protezione d'organo e conseguentemente di prevenire gli eventi CV e la mortalità totale. Utilizzare molecole i cui effetti benefici sono chiaramente dimostrati negli studi clinici controllati rappresenta una opportunità per il medico, nell'interesse dei pazienti, di offrire uno schema terapeutico non solo in grado di ridurre i valori pressori ma anche di prevenire la malattia coronarica. La disponibilità dell'associazione fissa Perindopril/Amlodipina garantisce inoltre, anche in virtù di differenti dosaggi disponibili, una terapia di prima scelta ottimale per una gestione del paziente iperteso secondo i migliori criteri dell'appropriatezza terapeutica.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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, 31:1281-1357.
2. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
4. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010;159:795-802.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
6. van Vark L, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. ACE-inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-97.
7. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014, Sept 19.
8. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131-42.
9. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014 May;174(5):773-85.
10. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55:399-407.