



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 XII - N. 2, 2020

ISSN 2039-8360

UN SALTO DI QUALITÀ

1

MMG-LOMBARDIA
E PAZIENTI COVID19 DOMICILIARI:
PREMESSE, OBIETTIVI
E DISEGNO DELLO STUDIO
GIÀ IN FASE DI REALIZZAZIONE

MEDICO E FARMACISTA
ALLEATI CONTRO
L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

3

RAZIONALE EPIDEMIOLOGICO
E FARMACOLOGICO
PER UN APPROCCIO NUTRACEUTICO
ALLA PRESSIONE NORMALE-ALTA

INSUFFICIENZA CARDIACA
E DIABETE MELLITO:
DALLA FISIOPATOLOGIA
ALLE NUOVE OPPORTUNITÀ
TERAPEUTICHE

5

TELEMEDICINA
PER IL CONTROLLO DEL DIABETE:
PRIME EVIDENZE IN ITALIA

6



Un salto di qualità <i>Claudio Borghi</i>	4
MMG-Lombardia e Pazienti COVID19 Domiciliari: Premesse, Obiettivi e Disegno dello Studio già in fase di realizzazione <i>Fabio Lucio Albini</i>	6
Medico e farmacista alleati contro l'ipertensione arteriosa <i>Giovambattista Desideri</i>	10
Razionale epidemiologico e farmacologico per un approccio nutraceutico alla pressione normale-alta <i>Arrigo F.G. Cicero, Claudio Borghi</i>	14
Insufficienza cardiaca e diabete mellito: dalla fisiopatologia alle nuove opportunità terapeutiche <i>Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi</i>	22
Telemedicina per il controllo del diabete: prime evidenze in Italia <i>Andrea Giaccari</i>	29

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 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 Mancia
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

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

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 ©2020 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Un salto di qualità

Claudio Borghi
Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

Uno degli aspetti di maggiore rilevanza imposto dalla pandemia COVID-19 è certamente lo scarto generazionale che si è sviluppato in risposta alle nuove necessità. L'incremento improvviso del volume di prestazioni relative alla complessità dei pazienti ed al loro ammassarsi presso le strutture ospedaliere ha fatalmente imposto di allargare il numero di professionisti coinvolti, problema che è stato inizialmente affrontato rivolgendosi alla comunità medica in generale e successivamente guardando all'interno della stessa. La prima soluzione, più emotiva che razionale, ha stimolato l'altruistico desiderio a partecipare di molti colleghi spesso fuori ruolo che hanno messo a disposizione la loro cultura cercando di affrontare al meglio la pandemia che si stava sviluppando. La seconda soluzione, più razionale e meno emotiva, ha preso in considerazione il censimento dei giovani colleghi, già attivi all'interno degli ospedali prevalentemente in qualità di medici in formazione ed ha determinato la assunzione temporanea in ruolo di una nuova popolazione di colleghi con elevate competenze a grande entusiasmo che hanno permesso un importante passo avanti nelle modalità di gestione clinica della emergenza e della pratica clinica ordinaria, aspetto che ha rappresentato la ossatura portante della risposta assistenziale alla pandemia da COVID-19.

Ciò che stupisce di questo processo elementare è il fatto che la intuizione di affidarsi alle capacità dei giovani medici sia emersa solo in un secondo momento quando si sono considerate esaurite le possibili risorse più mature. Questo atteggiamento è stato la espressione tardiva della mentalità vigente in era pre-COVID che in luogo di programmare l'ingresso nel sistema di nuovi professionisti tendeva ad allargare le competenze di quelli esistenti ai settori nei quali si creavano carenze di organico impoverendo il patrimonio di medici ed aumentando il carico di responsabilità attribuite alle stesse persone. Oggi si discute molto se continuare a fare ricorso a risorse da dedicare alla area sanitaria immaginando che, conclusa la fase pandemica, noi ci

possiamo permettere di ritornare alla logica micagnosa e sparagnina del passato che vuole il risparmio di denaro al centro della logica economica sanitaria ed il sovraccarico di competenze come soluzione cardine per la definizione di oberati organici. In maniera del tutto indipendente dalle condizioni eccezionali che le hanno generate, non si ritiene sia possibile immaginare un nuovo passo indietro sulla via del rinnovamento e del progresso della componente umana della medicina in ogni suo settore compreso il vasto e composito universo delle malattie cardiovascolari.

La evoluzione della tecnologia, la dipendenza della diagnostica da apparati sempre più collegati a sistemi di comunicazione interattivi, la necessità di muoversi con rapidità tra i diversi strumenti disponibili, l'utilizzo di mezzi logistici interconnessi ha aumentato la necessità di disporre di generazioni di giovani colleghi che siano cresciuti in un ambiente che prevede l'uso quotidiano di tecnologia unitamente integrato con la conoscenza della medicina. Nell'ambito nella prevenzione cardiovascolare si prevede il ricorso sempre maggiore a tecnologie di gestione remota dei pazienti attraverso sistemi wireless la cui interpretazione permetta di cogliere le manifestazioni precoci di malattia o di instabilizzazione della malattia in assenza di un approccio tradizionale basato sulla presenza fisica. La gestione a distanza delle terapie farmacologiche, la valutazione dei parametri biologici sono oggi possibili disponendo di una opportuna tecnologia che difficilmente potrebbe essere sfruttata a pieno da una generazione di colleghi non cresciuti in questo ambiente impalpabile quanto reale.

Tale atteggiamento ha anche portato ad una ridefinizione del percorso di crescita all'interno delle scuole di specializzazione, soprattutto quelle a più ampio spettro di azione come la Medicina Interna e la Medicina di Emergenza-Urgenza che hanno adeguato progressivamente i propri piani formativi includendo aree cliniche di confine tra più specialità (es. infettivologia, psichiatria, anestesia e rianimazione, ecc.) con lo

scopo di aumentare la flessibilità di conoscenze cliniche che permettano di affrontare tipologie di pazienti sempre più complessi in senso clinico e farmacologico. Ovviamente questa flessibilità si rivelerà una arma vincente in condizioni (come la pandemia COVID-19) nelle quali la coesistenza di molti problemi nello stesso paziente rappresenta il limite principale di una gestione super-specialistica che però finisce per focalizzarsi sul sintomo di volta in volta più evidente senza puntare ad un riaggiustamento dell'equilibrio globale

del problema di fondo. Lo spostamento generazionale dell'equilibrio delle forze in ambito medico ed anche infermieristico ha contribuito allo sviluppo di una disciplina di intervento ed all'affermarsi progressivo di una mentalità dalla cui espansione non può che derivare un miglioramento della qualità della assistenza che per essere totalmente efficace deve essere al passo con i tempi non solo per quanto attiene alla tecnologia ed alla farmacologia, ma anche per quanto riguarda i professionisti che ne fanno uso.

MMG-Lombardia e Pazienti COVID19 Domiciliari: Premesse, Obiettivi e Disegno dello Studio già in fase di realizzazione

Fabio Lucio Albini

Responsabile Gruppo MMG-SIIA-Lombardia e Coordinatore della Sezione Regionale Lombarda di SIIA

Un semplice strumento diagnostico per selezionare sul territorio i pazienti con possibile COVID-19: l'esperienza proattiva del gruppo di MMG-SIIA durante l'emergenza pandemica SARS-Cov-2 in Lombardia (ITA)

Un Studio congiunto del gruppo MMG-SIIA-Lombardia¹ e di Istituto Auxologico Italiano (IRCCS)²
F.L. Albini¹, M. Pengo², M. Benedetti¹, F. Sardi¹, B. Tampieri¹, G. Colaneri¹, G. Parati²

Si ringraziano vivamente tutti i Medici del Gruppo MMG-SIIA-Lombardia che sotto si elencano (riquadro con elenco nominativi)

PREMESSE

Dal Dicembre 2019 un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2), ha causato un'epidemia internazionale di malattie respiratorie denominate COVID-19 (1). Tale pandemia ha indotto i governanti a promuovere importanti misure di contenimento per ridurre la diffusione. Il 23 Febbraio 2020, il governo Italiano, in accordo col presidente della Regione Lombardia, ha ratificato un decreto di limitazione di accesso ai luoghi pubblici (sono stati chiusi bar, ristoranti, negozi, parchi e luoghi di aggregazione), tranne per comprovati motivi di lavoro, o approvvigionamento cibo o emergenze sanitarie. Molte industrie non-essenziali sono state chiuse. Le visite mediche e gli accessi agli studi medici e agli ospedali sono stati estremamente limitati (2). Il "blocco" (lockdown) è stato poi procrastinato con successivi decreti fino al 3 Maggio 2020 (3).

La Lombardia è stata la prima zona duramente colpita dal COVID-19 in Europa. Nonostante l'alto numero di morti attribuito al nuovo virus durante il picco pandemico, sono sorti presto dei dubbi circa l'accuratezza di tali dati. I numeri ufficiali non sembravano riflettere il reale

sovraccarico di pazienti sul sistema sanitario territoriale. Uno studio abbastanza recente (4) ha analizzato le cifre complessive di mortalità, totalizzando i morti per tutte le cause di Nembro, un piccolo paese in provincia di Bergamo (Lombardia) di 11.500 abitanti, particolarmente colpito. Nel periodo dal 23 Febbraio ai primi di Aprile, su un totale di 166 morti registrati, soltanto 85 avevano ricevuto la certificazione di morte da COVID-19 tramite un tampone positivo. Ma anche la prevalenza reale dell'infezione sembra ampiamente sottostimata per varie cause: 1) gli aspetti clinici sono simili a quelli dovuti ai virus influenzali, ancora presenti nel Marzo 2020; 2) grande numerosità di pazienti paucisintomatici; 3) grandi difficoltà ad eseguire tamponi diagnostici per pazienti extraospedalieri in Lombardia (eseguiti sistematicamente e sperimentalmente solo a Vò, un piccolo paese della regione Veneto) (5). I Medici di Famiglia (o Medici di Medicina Generale-MMG) rappresentano il primo contatto per i pazienti e conseguentemente sono i "controllori" del territorio nel contrasto alle epidemie. Il loro ruolo pertanto è cruciale nella gestione dei pazienti con COVID-19, relativamente

al sospetto clinico, alla diagnosi ed alla sorveglianza attiva per la prevenzione di complicanze. Tuttavia, durante la pandemia da COVID-19, le capacità dei MMG nel diagnosticare i pazienti colpiti dall'infezione, sono state molto compromesse a causa di: 1) mancata disponibilità di test diagnostici (tamponi) non eseguibili sui pazienti non gravi e che non necessitavano di ospedalizzazione; 2) mancanza per i MMG di sufficienti Dispositivi di Protezione Individuali (DPI: maschere filtranti, guanti, ecc...) per l'esecuzione in sicurezza delle loro visite mediche.

A causa di queste difficoltà, i MMG hanno dovuto affidarsi ad una diagnosi clinica basata su sintomi e pochi segni obiettivi, stanti le citate indisponibilità di DPI e tamponi. In tale contesto, 46 MMG lombardi, selezionati per aver frequentato un percorso educativo intensivo annuale dal Febbraio 2019 a fine Gennaio 2020 su "Ipertensione e Protezione Cardiovascolare" promosso e organizzato da SIIA (Società Italiana Ipertensione Arteriosa), hanno deciso di intraprendere una iniziativa pro-attiva per aiutarsi a far fronte al diffondersi dell'epidemia da COVID-19 sul territorio. Hanno implementato sistemi di interscambio di informazioni (ICT) scientifiche e pratiche tramite chat-Whatsapp quotidiane e video-web settimanali, ed hanno fondato il gruppo chiamato "MMG-SIIA-Lombardia". L'emergenza sanitaria pandemica e l'esperienza quotidiana dei limiti operativi del Sistema Sanitario ostacolanti la loro attività territoriale, li ha stimolati a sviluppare un sistema di registrazione continua di sintomi e segni, finalizzato ad una diagnosi di probabilità: una sorta di Score Diagnostico per identificare pazienti altamente sospetti per COVID-19 all'interno della vasta popolazione dei loro assistiti domiciliari (Tab. 1). Di questo c'era necessità, in quanto solo una modesta percentuale di pazienti domiciliari con sospetto clinico di COVID-19 ha potuto essere certificata a posteriori con un Tampone positivo (PCR-SARS-CoV-2-RNA+ test), come richiesto dai criteri WHO per la diagnosi. Inoltre, durante il periodo peggiore della pandemia, anche i test sierologici per determinare gli anticorpi anti SARS-CoV-2 non erano disponibili per i pazienti extraospedalieri. C'è pertanto ora bisogno di validare retrospettivamente l'approccio clinico che questi MMG hanno avuto nel se-

Per far fronte alle difficoltà della pandemia, 46 MMG della SIIA Lombardia hanno spontaneamente implementato sistemi di interscambio di informazioni (ICT) scientifiche e pratiche tramite chat quotidiane e video-web settimanali.

Gruppo MMG-SIIA-Lombardia: SCORE CLINICO PER COVID-19

Lo Score sviluppato è applicato ai dati raccolti per ogni sospetto COVID Domiciliare.

Viene considerato Positivo un punteggio globale > 5 pt

Criteri Clinici Maggiori	
Febbre >3giorni	2 pt
Tosse >3giorni	2 pt
Tachipnea >22/min/o dispnea	2 pt
Disgeusia/anosmia	2 pt
Sintomi >10 giorni	3 pt
Criteri Clinici Minori	
Rinite/Coriza >3 giorni	1 pt
Ipostenia	1 pt
Dolori Muscolari/Articolari	1 pt
Diarrea/sintomi GE	1 pt
Trombosi vascolari e vasculiti	1 pt
Criteri aggiuntivi Non-Clinici	
Altri casi sintomatici in casa	1 pt
Contatti stretti con COVID-RNA+	2 pt

Tabella 1

guire e gestire i loro sospetti COVID-19 domiciliari: una validazione che possa testare la specificità e sensibilità della loro valutazione clinica alla luce di test diagnostici obiettivi, come il tampone, la radiologia polmonare o gli esami Immunologici per le IgG specifiche, eseguibili con un richiamo in studio dei loro pazienti a breve termine. Attualmente non vi sono score clinici o altri sistemi clinici validati per aiutare i MMG nella diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 extra ospedaliera.

Un'ulteriore necessità, dettata dal pesante impatto di questa pandemia sulla salute e sul Sistema Sanitario Nazionale, sarebbe quella di comparare i tassi di prevalenza ufficiali di COVID-19 forniti dalle autorità locali nelle zone considerate (e basate su campioni di popolazione non sistematici e casuali), con i tassi di prevalenze stimati con questo score clinico, una volta che sia stato validato.

OBIETTIVI

- Valutare le capacità dei MMG del gruppo di selezionare con l'osservazione clinica prolungata le infezioni da COVID-19, comparando le positività così ottenute con quelle valutate a posteriori negli stessi pazienti col tampone nasofaringeo (PCR-SARS-CoV-2-RNA+) o con l'esame sierologico (SARS-CoV-2 IgG + testing).

Ogni MMG ricava dal suo Database elettronico personale i dati dei pazienti visti o osservati telefonicamente o per video-chiamata, a causa di presunta infezione da COVID-19.

Uno Score Clinico totale >5 è posto come suggestivo per diagnosi di infezione da SARS-CoV-2.

- Validare lo Score Clinico sviluppato e utilizzato per la diagnosi di COVID-19, tramite la "certificazione" con tampone nasofaringeo o con metodo immunologico (presenza di SARS-CoV-2 IgG).
- Nelle zone dove i MMG lavorano, stabilire le prevalenze di infezione da SARS-CoV-2 stimate dallo score clinico positivo e certificate con tamponi positivi o con presenza di IgG, e paragonarle con le prevalenze "ufficiali" di malattia fornite dalle Autorità Sanitarie locali per le stesse zone considerate.
- Ricalcolare i tassi reali di mortalità, rapportati alla prevalenza reale di COVID-19 tra i pazienti domiciliari, valutati tramite l'approccio "clinico" citato, e validati dalla conferma al tampone o al test immunologico.

DISEGNO DELLO STUDIO E METODI

Studio Retrospektivo di Coorte

Questo studio coinvolge il già menzionato gruppo di 46 MMG, che lavorano in diverse Province della Lombardia: Brescia, Como, Lecco, Milano, Monza Brianza, Pavia, Varese. Ogni MMG ricava dal suo Database elettronico personale i dati dei pazienti visti o osservati telefonicamente o per video-chiamata, a causa di presunta infezione da COVID-19. In ogni paziente clinicamente sospetto (per Score +) viene rilevata l'eventuale successiva positività al

tampone nasofaringeo o alla presenza di IgG specifiche. I pazienti non sottoposti ad alcuna conferma diagnostica verranno richiamati per esame immunologico (IgG CLIA o ELISA) e contestuale Tampone, tramite percorsi agevolati e gratuiti previsti dallo studio.

Numerosità:

- Si stima di poter disporre dei dati clinici esaustivi di circa 1.250 pazienti sospetti clinicamente per COVID-19. Verranno tutti richiamati per la spiegazione dello studio e per la firma del conseguente Consenso Informato. I pazienti che non avranno ricevuto un esame diagnostico verranno invitati a sottoporsi ad esame immunologico e tampone, come sopra specificato.

Criteri di Inclusione:

- Sono reclutati i pazienti valutati dai loro MMG per sintomi compatibili con infezione da SARS-CoV-2 durante il periodo del Picco Pandemico in Lombardia (dal 22 Febbraio al 4 Maggio 2020). Data di esordio clinico, tipo di sintomi, loro associazioni, durata, e presenza di comorbidità vengono inserite in uno speciale foglio excel dedicato (Fig. 1). Ai dati raccolti per ogni paziente viene applicato lo Score Clinico appositamente sviluppato (vedi sotto): uno score totale >5 è posto come suggestivo per diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (Tab. 1).

Analisi Statistiche

Lo score verrà quindi valutato per quanto riguarda la Coerenza Interna, la Stabilità dei punteggi (test-retest reliability), e l'Omogeneità delle valutazioni fornite dai vari esaminatori (inter-rater reliability) all'interno del gruppo di pazienti. In dettaglio, l'intero dataset verrà suddiviso in un training set (70%) e in un validation set (30%). I risultati dello score clinico verranno testati rispetto alla conferma di positività in base ai risultati dei

PATIENT											Date of symptoms onset (day-month)	SYMPTOMS/SIGNS (recorded at least for 10 days)										COMORBIDITY			ANTI COVID			Date of IgG assay (day-month)
basic information				STATUS				fever >37,3°C for >3 days	cough for > 3 days	tachypnea>22 breaths/min or dyspnea		cortiza or sore throat for > 3 days	anopsia or dysgeusia	asthenia	myalgia or arthralgia	diarrhea or GE_ symptom	vascular thrombosis or peripheral vasculitis	symptoms for > 10 days	Hypertension	Diabetes	Heart failure/CHD/ arrhythmias/ arterial stenosis	Asthma/upper respiratory tract allergies/ COPD	IgG assay					
ID Number	gender	age	Clinical COVID+ RNA+(swab) confirmation	dead	other symptomatic in the home	close contact COVID-swab+	positive																negative	doubt				
1																												
2																												
3																												
4																												
5																												
6																												
7																												
8																												
9																												
10																												
11																												

Figura 1

tamponi (positivi per ricerca di RNA virale) quando possibile oppure in base alla presenza di IgG specifiche per infezione da SARS-CoV-2.

Informazioni accessorie al 22/062020

Come si evince dalla Sinossi del Progetto Scientifico sopra esposto, l'attività attuale degli sperimentatori consiste nel richiamare in studio i numerosi pazienti che erano sintomatici ma senza una diagnosi "ufficiale" (non tampone nè IgG), e già posti in quarantena domiciliare nel periodo del picco pandemico, per proporre loro l'adesione e il consenso informato ad una valutazione statistico-epidemiologica del loro stato a distanza di mesi dal presunto contatto virale. I Pazienti che aderiranno verranno pertanto indirizzati, tramite percorsi facilitati e gratuiti, ai vari Laboratori deputati alla raccolta dei campioni biologici, per eseguire contestualmente l'esame sierologico (CLIA o ELISA) su sangue venoso e il Tampone naso-faringeo per la ricerca dell'RNA di COVID-19.

I dati preliminari fin qui raccolti dai 46 MMG

- 1.249 pazienti posti in Isolamento domiciliare fiducia-

rio per sospetto COVID-Clinico nel periodo pandemico (22/2-4/5/2020)

- 40% di questi pazienti hanno in seguito ricevuto conferma di malattia (tampone+ /o es sierologico venoso (IgG+ CLIA-ELISA)
- I rimanenti pazienti verranno contattati dai curanti per esecuzione contestuale e gratuita di esame sierologico venoso + tampone nella stessa mattinata.

Bibliografia

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
2. Gazzetta Ufficiale. Accessed July 1, 2020. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/23/20G00020/sg>
3. Gazzetta Ufficiale. Accessed July 1, 2020. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/04/27/20A02352/sg%20GU>
4. Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study. *BMJ.* 2020;369. doi:10.1136/bmj.m1835
5. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature.* Published online June 30, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2488-1.

NB. Lo strumento di lavoro utilizzato durante il picco pandemico Lombardo è costituito da uno specifico foglio excel per la raccolta dei dati clinici nei sospetti COVID-19 domiciliari collegato ad un apposito Score Clinico Diagnostico: è stato ideato e sviluppato dal Dr. Fabio Albinì, Coordinatore regionale della Sezione SIIA-Lombardia insieme ad alcuni giovani collaboratori (MMG soci SIIA-Lombardia) per favorire la selezione dei pazienti domiciliari con probabile infezione da COVID-19 da parte dei loro medici curanti. La stretta collaborazione col Prof. Gianfranco Parati e col Dr. Martino Pengo ha inoltre consentito di sviluppare un'essenziale sinergia scientifico-pratica con Istituto Auxologico Italiano (IRCCS) per impostare i necessari aspetti laboratoristici e le analisi statistiche.

Lo studio è realizzato tramite l'Istituto Auxologico Italiano (IRCCS) e grazie ad un finanziamento liberale di DOC-Farmaceutici condizionato ad approvazione del Comitato Etico di IAI.

Medico e farmacista alleati contro l'ipertensione arteriosa

Giovambattista Desideri

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

Nel nostro Paese il peso delle malattie cardiovascolari dal 1971 al 2000 è mediamente diminuito. Il più importante determinante di tale diminuzione è stato il declino della mortalità per malattie cardiovascolari stimato nella misura del 63%. Circa il 40% di questa riduzione è da ricondurre a trattamenti specifici. Non meno rilevante è stato il contributo alla riduzione della mortalità cardiovascolare derivante dall'implementazione del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, in primis l'ipertensione arteriosa

In Italia e nella maggior parte dei Paesi occidentali la durata media della vita all'inizio del Terzo Millennio ha raggiunto valori che fino ai primi anni del '900 non erano neanche lontanamente immaginabili (1). Questo importante guadagno di "anni alla vita" rappresenta il frutto combinato delle migliori condizioni di vita della popolazione e dei continui progressi in medicina e nell'organizzazione sanitaria che hanno contribuito a ridurre notevolmente i rischi di morte a tutte le età (1). Nel nostro Paese il peso delle malattie cardiovascolari dal 1971 al 2000 è mediamente diminuito in tutte le fasce di età pur rimanendo la principale causa di decesso per entrambi i sessi dopo i 65 anni (2). Il più importante determinante del sostanziale dimezzamento della mortalità totale che si è osservato nel corso degli ultimi 40 anni è stato proprio il declino della mortalità per malattie cardiovascolari stimato nella misura del 63%. Circa il 40% di questa riduzione è da ricondurre a trattamenti specifici, principalmente alle terapie per lo scompenso cardiaco (14%) e per la prevenzione secondaria dopo un infarto del miocardio o una rivascolarizzazione (6%) (3). Non meno rilevante è stato il contributo alla riduzione della mortalità cardiovascolare derivante dall'implementazione del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, in primis

l'ipertensione arteriosa che singolarmente spiega circa il 25% della diminuzione dei decessi per cardiopatia coronarica osservata in Italia tra il 1980 ed il 2000 (3). Invero, il controllo di questi fattori di rischio continua ad essere ancora oggi largamente insoddisfacente nella maggioranza dei pazienti (4) nonostante la disponibilità di risorse terapeutiche efficaci e ben tollerate che potrebbero consentire di portare senza troppe difficoltà la pressione ai target raccomandati dalle linee guida (5). Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza se si considera che il considerevole guadagno in termini di aspettativa di vita che abbiamo osservato nel corso degli ultimi decenni in ragione della migliore gestione delle problematiche cardiovascolari non ha comportato un concreto miglioramento della sopravvivenza libera da disabilità (1). Tra la popolazione degli ultrasessantacinquenni, infatti, il 40% è affetto da almeno una malattia cronica, il 18% ha limitazioni funzionali nelle attività della vita quotidiana (disabilità), il 68% delle persone con disabilità presenta almeno 3 malattie croniche, l'8% è confinato in casa (1). Una gestione non ottimale dell'ipertensione arteriosa, in termini di precocità e di adeguatezza dell'intervento terapeutico, nel corso degli anni finisce per determinare un progressivo esaurimento della riserva funzionale di

organi ed apparati - soprattutto cuore, cervello, rene - che nell'età adulta-avanzata assume di volta in volta diverse connotazioni cliniche, dallo scompenso cardiaco all'insufficienza renale, dagli eventi cerebrovascolari alla demenza. È evidente, quindi, l'opportunità di un controllo ottimale della pressione arteriosa per poter dare "vita agli anni" che i progressi della medicina hanno consentito di guadagnare (1).

L'ipertensione arteriosa, infatti, è attualmente il più importante fattori di rischio cardiovascolare nel mondo (6) con una diretta responsabilità su una larga quota della mortalità e morbilità per patologie cardiache, cerebrali e renali (7). Esiste, infatti, una relazione lineare tra valori pressori e mortalità per infarto miocardico ed ictus (8) e tra la riduzione della pressione e la riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari (9,10,11). Una recente ed ampia revisione cumulativa della letteratura ad opera di Thomopoulos e coll. (11) ha dimostrato come una maggiore riduzione pressoria sia immancabilmente associata ad una riduzione di tutte le principali complicanze attribuibili all'ipertensione. Una riduzione di 10 mmHg della pressione sistolica e di 5 mmHg della pressione diastolica determina una corrispondente riduzione di oltre il 25% dell'incidenza di cardiopatia ischemica e di oltre il 35% del rischio di complicanze cerebrovascolari (10). Le linee guida 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa, elaborate congiuntamente dall'European Society of Hypertension (ESH) e dall'European Society of Cardiology (ESC), hanno tracciato in modo piuttosto semplice i cardini su cui deve poggiare la gestione del paziente iperteso: target pressori unificati per la generalità dei pazienti ipertesi (<140/90 mmHg), uso preferenziale della terapia di combinazione ed implementazione dell'aderenza terapeutica (5). Le linee guida pongono opportunamente l'accento sull'importanza di un uso sempre più ampio della misurazione della pressione arteriosa al di fuori dello studio medico, soprattutto in ambito domiciliare, e sul ruolo strategico del farmacista nell'educazione e nel monitoraggio del paziente iperteso (5).

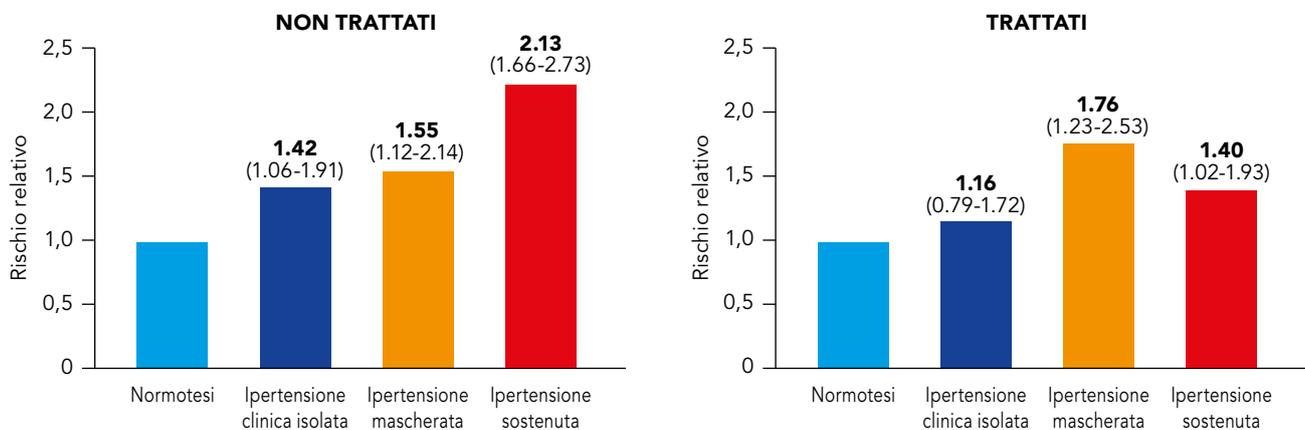
Invero, la misurazione domiciliare della pressione arteriosa presenta innegabili vantaggi sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. Numerosi studi clinici hanno documentato il valore prognostico della pressione arteriosa domiciliare (12,13,14), dimostrando come essa possa rappresentare un predittore di rischio migliore della pressione arteriosa misurata

Le linee guida ESH/ESC pongono l'accento sull'importanza di un uso sempre più ampio della misurazione della pressione arteriosa al di fuori dello studio medico, soprattutto in ambito domiciliare.

In molte realtà il supporto ai pazienti con malattie croniche e politerapie è la norma per il farmacista in collaborazione con i medici di medicina generale e senza alcun conflitto di competenze.

nell'ambulatorio (pressione "clinica") (15). Inoltre, la misurazione domiciliare della pressione arteriosa permette il corretto inquadramento dei pazienti con "ipertensione da camice bianco" o "ipertensione clinica isolata" (pressione misurata in ambulatorio aumentata e pressione domiciliare normale) e di quelli con "ipertensione mascherata" (pressione misurata in ambulatorio normale e pressione domiciliare aumentata) (16). A queste diverse categorie di pazienti ipertesi compete un diverso livello di rischio cardiovascolare (12,15) che sembra venire diversamente influenzato dal trattamento (17) (Fig. 1): per la "ipertensione mascherata", è simile a quello dei pazienti francamente ipertesi indipendentemente dal trattamento, mentre per la "ipertensione da camice" è simile a quello dei soggetti normotesi in corso di trattamento e simile a quello degli ipertesi in assenza di trattamento (17). È evidente, quindi, l'importanza della misurazione domiciliare della pressione arteriosa per una corretta diagnosi di ipertensione arteriosa e per la stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente iperteso. La misurazione domiciliare della pressione arteriosa è anche utile nella gestione a lungo termine dei pazienti ipertesi in quanto il suo uso è associato ad un migliore controllo dei valori pressori (18), probabilmente in ragione del miglior coinvolgimento dei pazienti nella gestione della loro condizione, favorendo l'aderenza terapeutica (19). Inoltre, la misurazione della pressione arteriosa in diversi momenti della giornata può consentire di valutare la copertura nell'arco della giornata dei diversi interventi farmacologici (20) o di individuare riduzioni pressorie eccessive, non infrequenti nei ipertesi anziani, diabetici o coronaropatici (16). Questi innegabili

Rischio relativo con limiti di confidenza per mortalità cardiovascolare nei soggetti con ipertensione da camice bianco, mascherata ed ipertesi rispetto ai normotesi, in presenza o meno di trattamento antiipertensivo



elaborazione grafica da ref. 17

Figura 1

vantaggi della misurazione domiciliare della pressione arteriosa presuppongono, ovviamente, l'attendibilità dei valori pressori rilevanti. Le condizioni di misurazione devono essere, quindi, standardizzate utilizzando solo misuratori oscillometrici completamente automatizzati, con manicotto di dimensioni adeguate e da applicare al braccio (non al polso o al dito), validati in base a protocolli internazionalmente riconosciuti (16).

Per ciò che attiene al ruolo del farmacista nell'implementazione del controllo pressorio, senza dubbio questa figura professionale è quella che maggiormente coopera con il medico di medicina generale nella gestione delle patologie croniche, ipertensione in primis. A tale riguardo, la misurazione della pressione arteriosa è stata una delle prime e più efficaci iniziative che le farmacie hanno opportunamente messo in campo in un'ottica di servizio al paziente più che

di semplice dispensazione di farmaci. Oggi, grazie alla diffusione capillare sul territorio, anche nei piccoli centri dove spesso rappresentano l'unico presidio sanitario, ed al consolidato rapporto di fiducia che le lega ai pazienti le farmacie stanno assumendo una connotazione non solo limitata alla semplice dispensazione ma orientata verso un supporto clinico al paziente. In molte realtà il supporto ai pazienti con malattie croniche e politerapie è la norma per il farmacista in collaborazione con i medici di medicina generale e senza alcun conflitto di competenze. Robuste evidenze scientifiche dimostrano come la gestione collaborativa tra medico di medicina generale e farmacista si traduca in un'implementazione del controllo di patologie croniche ad elevato impatto clinico e socio-sanitario quali l'ipertensione arteriosa (21) (Fig. 2) ed il diabete, con le facilmente immaginabili ricadute favorevoli in termini di costo-efficacia (21,22). I vantaggi del lavoro in tandem medico di medicina generale-farmacista sono senza dubbio molteplici e si concretizzano in una migliore aderenza alle terapie prescritte ed in un più efficace controllo delle patologie croniche in quanto questa cooperazione consente di sviluppare un modello di *patient-centered care* che soddisfa appieno i bisogni assistenziali del paziente, necessariamente anche educativi, formativi/informativi e di *counseling* (21).

I vantaggi del lavoro in tandem medico di medicina generale-farmacista sono molteplici e si concretizzano in una migliore aderenza alle terapie prescritte ed in un più efficace controllo delle patologie croniche, grazie a un modello di *patient-centered care*.

Bibliografia

1. Quaderni del Ministero della Salute. Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. n. 6, novembre-dicembre 2010 - ISSN 2038-5293 http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1703
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990- 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
3. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, et al. S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009;99:1-9
4. Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and Control of Hypertension in Different Macro-Areas in Italy: Analysis of a Large Database by the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016 Dec;23(4):387-393
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
6. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Dec 5;386(10010):2287-323.
7. Hozawa A. Attributable fractions of risk factors for cardiovascular diseases. *J Epidemiol.* 2011;21(2):81-6.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
9. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665 doi:10.1136/bmj.b1665
10. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res.* 2015 Mar 13;116(6):1058-73.
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016 Apr;34(4):613-22.
12. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47(5):846-53.
13. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; 22(6):1099-104.
14. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens* 2007; 25(8):1590-6.
15. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25(11):2193-8.
16. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26(8):1505-26.
17. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension.* 2014; 63(4): 675-82.
18. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, et al. Blood pressure control by home monitoring: meta- analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329(7458):145.
19. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens* 2006; 8(3):174-80.
20. Vaur L, Dubroca II, DutreyDupagne C, et al. Superiority of home blood pressure measurements over office measurements for testing antihypertensive drugs. *Blood Press Monit* 1998;3(2):107-14.
21. Omboni S, Caserini M. Effectiveness of pharmacist's intervention in the management of cardiovascular diseases. *Open Heart.* 2018;5(1):e000687. Published 2018 Jan 3. doi:10.1136/openhrt-2017-000687
22. Hwang AY, Gums TH, Gums JG. The benefits of physician-pharmacist collaboration. *J Fam Pract.* 2017;66(12):E1-E8.

Razionale epidemiologico e farmacologico per un approccio nutraceutico alla pressione normale-alta

Arrigo F.G. Cicero¹, Claudio Borghi²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Società Italiana di Nutraceutica

² Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

La così detta pressione "normale-alta" è caratterizzata da valori di pressione sistolica compresi fra 130 e 139 mmHg e/o di pressione diastolica compresi fra 85 e 89 mmHg ed è un fattore di rischio riconosciuto per lo sviluppo di ipertensione arteriosa e di complicanze cardiovascolari sul lungo termine. È pertanto necessario prevenire l'innalzamento della pressione a livelli normali-alti e di ridurli quando ormai consolidati, anche se non vi è al momento un'evidenza di un chiaro rapporto costo-beneficio nel trattare questa tipologia di soggetti con la terapia farmacologica convenzionale.

Epidemiologia della pressione normale-alta: correlazioni col rischio cardiovascolare

Se le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la prima causa di morte nei paesi industrializzati, il più frequente fattore di rischio modificabile resta ancora l'ipertensione arteriosa. È chiaro a tutti come all'aumento dei valori pressori aumenti il rischio di sviluppare malattia cardio e cerebrovascolare e come, salvo casi particolari, l'ottimizzazione dei livelli pressori si associ ad una riduzione del rischio stesso.

Ma cosa succede quando la pressione è "quasi" normale? Negli ultimi due decenni le linee guida statunitensi hanno identificato nella "pre-ipertensione" (1) e le linee guida europee nella "pressione normale-alta" (2) un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa (3) e di complicanze cardiovascolari sul lungo termine. La così detta pressione "normale-alta"

è quella caratterizzata da valori di pressione sistolica compresi fra 130 e 139 mmHg e/o di pressione diastolica compresi fra 85 e 89 mmHg, valori che interessano fra il 22 e 38% della popolazione generale (4).

Una recente meta-analisi che ha incluso 60949 soggetti arruolati in 6 studi clinici ha concluso che i soggetti affetti da pressione normale-alta presentano alterazioni ecocardiografiche intermedie fra il pattern sano e quello presente in soggetti francamente ipertesi (5).

Un'osservazione simile è stata riportata da una meta-analisi che ha incluso dati relativi a 7645 soggetti arruolati in 7 studi clinici, dai quali emerge che lo spessore intimo-mediale carotideo (IMT) misurato nei soggetti con pressione normale-alta è intermedio fra quello dei soggetti normotesi e quello dei pazienti affetti da ipertensione consolidata (6). Seppure basata su meno dati, una conclusione simile è stata tratta

anche per quanto riguarda il danno retinico correlato all'ipertensione arteriosa (7). Infine, la pressione normale-alta è stata associata ad alterazioni precoci nel controllo neurogeno della circolazione con l'osservazione di una consistente attivazione del sistema simpatico a livello cardiaco e vascolare periferico (8). Questi dati supportano l'importanza di considerare la necessità di prevenire l'innalzamento della pressione a livelli normali-alti e di ridurli quando ormai consolidati (9,10), anche se non vi è al momento un'evidenza di un chiaro rapporto costo-beneficio nel trattare questa tipologia di soggetti con la terapia farmacologica convenzionale (11,12).

Come gestire la pressione normale-alta?

La letteratura scientifica ci dice che la pressione normale-alta è un fattore di rischio che dovrebbe essere considerato e gestito. Ma come?

Le linee guida della società europea dell'ipertensione definiscono come suggerimenti di classe I, basati su evidenze di livello A, i seguenti accorgimenti:

- 1) ridurre l'assunzione di sale sotto i 5 grammi/die;
- 2) ridurre l'assunzione di alcool (specie nelle donne);
- 3) aumentare il consumo di verdure, frutta fresca e secca, olio d'oliva, latticini a basso contenuto in grasso, riducendo l'apporto di carne;
- 4) cercare di ottimizzare il peso corporeo portando il BMI fra 20 e 25 kg/m² e la circonferenza vita al di sotto di 94 cm per gli uomini ed 80 cm per le donne;
- 5) aumentare l'esercizio aerobico regolare (ad es. 30 minuti di esercizio dinamico di intensità moderata 5-7 giorni alla settimana). Ovviamente annullare l'esposizione attiva o passiva al fumo di sigaretta è anche fortemente suggerito (13).

La prescrizione di diete e programmi di esercizio fisico finalizzati a gestire la pressione normale-alta è spesso complessa e difficilmente misurabile.

La SIIA ha prodotto un documento di consensus evidence-based sul rationale di impiego e l'evidenza clinica supportiva per un numero elevato di nutrienti, nutraceutici e fitoterapici e un panel di esperti di ESH ha redatto un documento focalizzato su meno composti attivi, con raccomandazioni precise.

I vari modelli dietetici proposti (Mediterraneo, DASH, Atkin, altri) sembrano avere la stessa efficacia antipertensiva, quando questi siano associati a calo ponderale. Ma la prescrizione di diete e programmi di esercizio fisico è spesso complessa, richiede molto tempo e l'efficacia è misurabile solo nei pazienti che aderiscono maggiormente dopo mesi di cambiamento dietetico-comportamentale. In questo contesto, ricercatori di tutto il mondo hanno da anni cominciato ad identificare sostanze naturali (Nutraceutici) di origine alimentare o botanica con effetti emodinamici misurabili nell'uomo (14,15).

Linee guida e documenti di indirizzo

Le evidenze cliniche a supporto dell'impiego di nutraceutici modulanti i livelli pressori nell'uomo sono numerose e spesso raccolte in meta-analisi. In modo simile a quanto fatto da società scientifiche e gruppi di studio per i nutraceutici ipolipemizzanti (16,17), anche le società che si occupano di ipertensione arteriosa hanno quindi cercato di sistematizzare le evidenze disponibili e fornire un'idea più chiara della loro applicabilità in pratica clinica.

La Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA) infatti nel 2019 ha prodotto un ampio documento di consensus evidence-based sul rationale di impiego e l'evidenza clinica supportiva per un numero elevato di nutrienti, nutraceutici e fitoterapici (18).

A seguire, un panel di esperti della European Society of Hypertension (ESH) ha redatto un documento più snello, focalizzato su molti meno composti attivi (19), definendo però alcune precise raccomandazioni, di seguito riassunte:

- Fra gli alimenti, l'evidenza più convincente si ha per il succo di barbabietola, seguito da succo di melograno, infuso di ibisco, sesamo e catechine.
- Fra i nutrienti, i livelli pressori possono essere ridotti da magnesio, potassio (con cautela nei pazienti con insufficienza renale avanzata e/o assunti diuretici risparmiatori di potassio/antialdosteronici), e vitamina C.
- Fra i nutraceutici non-nutrienti sono di interesse gli isoflavoni della soia nelle donne in perimenopausa, il resveratrolo nei soggetti insulino-resistenti, e la melatonina nei soggetti affetti da ipertensione notturna.

In ogni caso, entrambi i documenti promossi da SIIA ed ESH stressano l'importanza di non considerare mai l'approccio nutraceutico in sostituzione di quello farmacologico, quando questo sia indicato.

Effetto della supplementazione di magnesio sui valori di pressione sistolica e diastolica: risultato di una metanalisi di trials clinici controllati

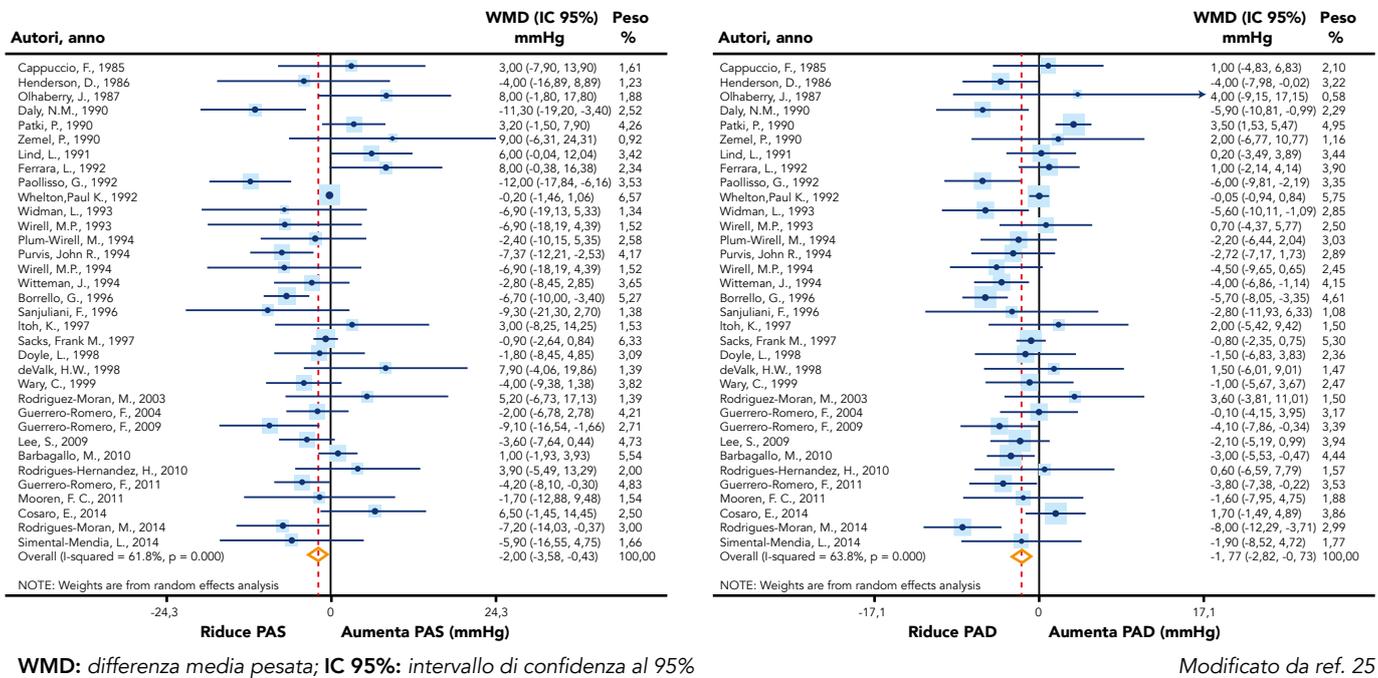


Figura 1

Ovviamente le evidenze sono sempre in evoluzione e i documenti di indirizzo non hanno necessariamente toccato tutte le sostanze potenzialmente di interesse in questo campo. Di seguito accenneremo alle evidenze esistenti a supporto di due integratori già suggeriti dai documenti di cui sopra (Magnesio, Ibisco), e di altri due non considerati (*Ortosiphon stamineus*, frazione flavonoica del biancospino).

Magnesio

Il magnesio è uno degli oligoelementi che influenza maggiormente la pressione nell'uomo. Evidenze derivate da studi preclinici suggeriscono che il magnesio influenzi la **regolazione della pressione arteriosa** stimolando direttamente la **sintesi di prostaciclina ed ossido nitrico** (20), modulando la **vasodilatazione endotelio-dipendente ed endotelio indipendente** ridu-

cendo il tono e la reattività vascolare (21), e prevenendo il danno vascolare tramite effetti antiossidanti ed antinfiammatori (22). Un numero sempre maggiore di evidenze suggerisce poi che bassi apporti dietetici di magnesio o bassi livelli circolanti dello stesso possano contribuire allo sviluppo di ipertensione per i suoi effetti endoteliali e di tipo calcio-antagonista (23).

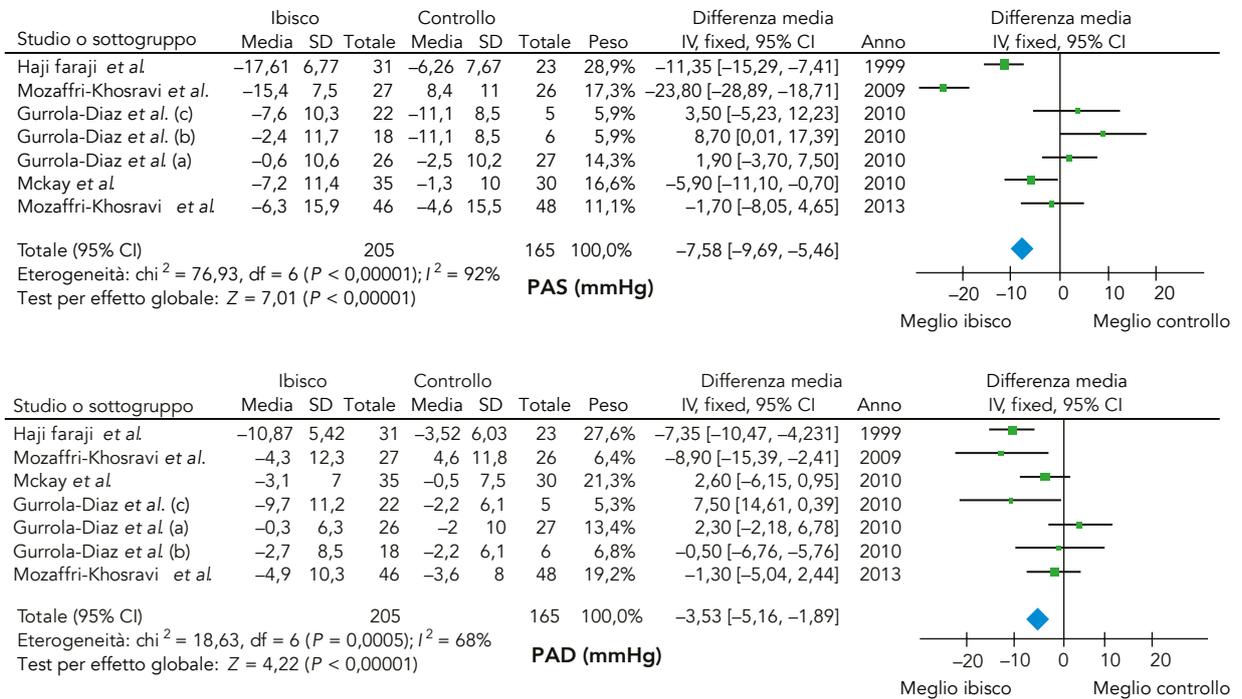
Nell'uomo, una metanalisi di 34 studi clinici controllati, che hanno coinvolto 2028 soggetti, ha confermato l'effetto antipertensivo della supplementazione di magnesio con una riduzione significativa sia della pressione sistolica (2/3 mmHg, $p < 0,05$) che diastolica (3/4 mmHg, $p < 0,05$) (Figura 1) (24,25).

La sicurezza d'impiego si è confermata molto elevata nella popolazione generale. La supplementazione nel lungo termine (>6 mesi) sembra anche associata ad un miglioramento della funzione endoteliale (26).

Fra gli effetti ancillari del magnesio di interesse in ambito cardiopreventivo vi è l'impatto positivo sull'insulino-sensibilità (27). La riduzione dei livelli plasmatici di hsCRP (proteina C-reattiva ad alta sensibilità) sembrano essere dose-indipendenti (28).

Accenneremo alle evidenze esistenti a supporto di integratori già suggeriti dai documenti di consenso di SIIA ed ESH.

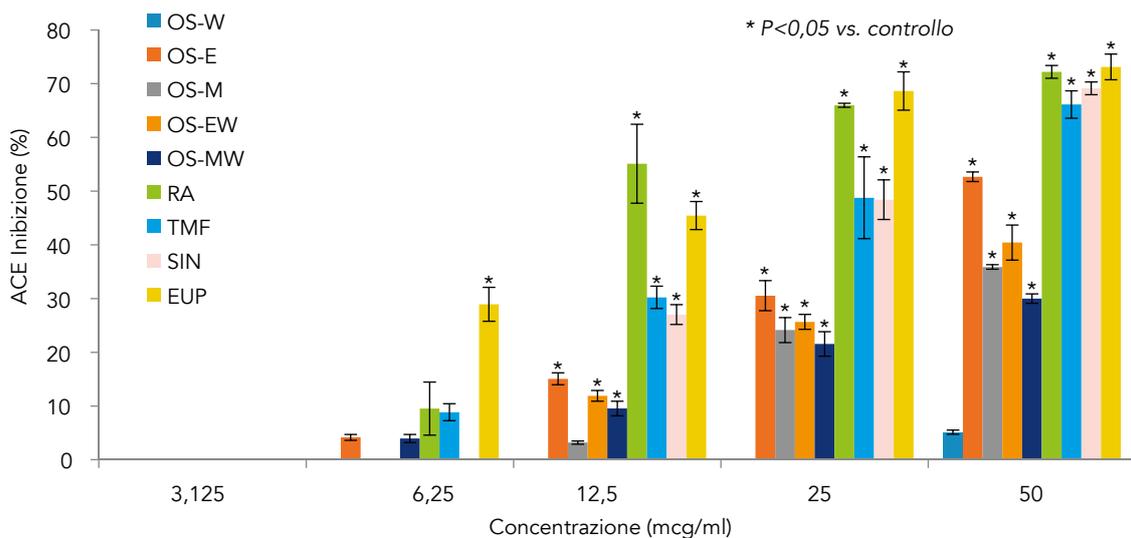
Effetto dell'ibisco sui livelli pressori



Modificato da ref. 35

Figura 2

Inibizione dell'enzima ACE da parte di Ortosiphon stamineus, suoi estratti alcolici o metanolici, e suoi principi attivi isolati



OS= Ortosiphon stamineus, **W**= Estratto idrico, **E**= Estratto alcolico, **M**= Estratto metanolico, **EW**= Estratto etanolico al 50%, **MW**= Estratto metanolico al 50%, **RA**= Acido rosmarinico, **TMF**= 3-idrossi-5,6,7,4-tetrametossiflavone, **SIN**= Sinensetina, **EUP**= Eupatorina

Modificato da ref. 34

Figura 3

L'impiego di nutraceutici efficaci può rinforzare ed accelerare l'efficacia delle modificazioni dietetico-comportamentali nell'ottimizzare i livelli di pressione normale-alta, fattore di rischio ampiamente prevalente nella popolazione.

Hibiscus sabdariffa

L'ibisco o karkadé è una pianta utilizzata tradizionalmente per preparare infusi dal sapore acidulo, molto piacevole al palato, che contiene importanti quantità di vitamina C ed altri flavonoidi ad azione antiossidante.

I meccanismi tramite i quali l'ibisco svolge un'azione antipertensiva sono essenzialmente **l'azione vasodilatatrice mediata dall'effetto antiossidante**, che potrebbe preservare il metabolismo del monossido d'azoto locale (29), ed una blanda **azione diuretica** (30).

La somministrazione di ibisco è stata associata, anche in acuto, ad un miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata (FMD) (31). Una meta-analisi di 5 trials clinici randomizzati, che hanno coinvolto in tutto 390 soggetti (225 allocati a supplementazione con ibisco e 165 a placebo), ha dimostrato come l'assunzione di ibisco sia associata ad una significativa ed importante riduzione sia dei livelli di pressione sistolica (-7,6 mmHg, IC 95% -9,7 a -5,5, $P < 0,00001$) che diastolica (WMD -3,5 mmHg, IC 95% -5,2 a -1,9, $P < 0,0001$) (Figura 2). Questi effetti risultavano inversamente correlati alla pressione basale. Nessun evento avverso è stato registrato (32). Come effetto accessorio potenzialmente importante nella gestione del soggetto ad aumentato rischio cardiovascolare è citabile anche il miglioramento della epatosteatosi e dei parametri correlati in un piccolo studio clinico randomizzato in doppio cieco in soggetti sovrappeso (33).

Ortosiphon stamineus

Diversi meccanismi molecolari supportano il potenziale effetto antipertensivo dell'*Ortosiphon stamineus*, il cui principale componente attivo sembra essere la sinensetina. In particolare, l'*Ortosiphon stamineus* sembra avere una blanda **azione simil-tiazidica** (ma senza risvolti metabolici negativi) (34), mentre la sua frazione flavonoica svolgerebbe un'**importante azione ACE-inibitoria** (Figura 3) (35).

Da un punto di vista vascolare, l'effetto finale sarebbe una vasodilatazione Pgl2-mediata (36).

La consolidata letteratura preclinica trova supporto in alcuni trials clinici pilota. In un piccolo studio clinico non randomizzato condotto dall'Università di Napoli si è osservato come un nutraceutico combinato contenente *Ortosiphon stamineus* avesse un'impressionante effetto antipertensivo nei pazienti in trattamento attivo (-19,6±9,7 vs -3,6±8,1 mmHg e -13,6±5,5 vs -2,3±5,3 mmHg; $p < 0,0001$) (37).

In un altro piccolo studio clinico, un nutraceutico combinato contenente *Ortosiphon stamineus* è stato somministrato a pazienti affetti da sindrome metabolica, in trattamento stabilizzato con calcio-antagonista o ACE-inibitore, dimostrandone un effetto additivo in termini di riduzione della pressione arteriosa, anche se inferiore a quello di 12,5 mg di idroclorotiazide (38).

In modelli murini, l'*Ortosiphon stamineus* ha dimostrato di avere anche effetto ipouricemizzante, ancora non confermato nell'uomo (39). Lo stesso vale per l'azione ipoglicemizzante (40).

Frazione flavonoica del biancospino

Gli effetti cardiovascolari della frazione flavonoica del biancospino sono stati studiati in diversi modelli preclinici e clinici: **i meccanismi d'azione più studiati sono quelli di tipo ACE-inibitore e beta-bloccante**, ma altri non sono esclusi (41).

L'effetto antipertensivo sembra essere almeno in parte NO-indipendente, in quanto la sua supplementazione non è stata associata a miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata (42). Da un punto di vista quantitativo, in uno studio clinico randomizzato contro placebo si è osservato come la supplementazione con estratto di biancospino per 10 settimane si sia rivelata molto efficace nel ridurre la pressione sistolica (-10 mmHg) che diastolica (-13 mmHg) (43). Una meta-analisi di 10 trials clinici controllati che hanno incluso 855 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico ha evidenziato l'efficacia della supplementazione con biancospino nell'aumentare il massimo carico di lavoro, la massima tolleranza all'esercizio, nel ridurre il rapporto pressione-frequenza (indice di consumo cardiaco di ossigeno) e sintomi soggettivi come la mancanza di fiato e la stanchezza, rispetto al placebo (Figura 4) (44).

La supplementazione con estratti di biancospino è sicura, usualmente ben tollerata, e non induce alterazioni elettrocardiografiche, specie allungamenti del tratto QT (45).

Risultati dello SPICE trial che ha testato l'efficacia dell'estratto di standardizzato di biancospino su diversi outcomes di pazienti affetti da scompenso cardiaco

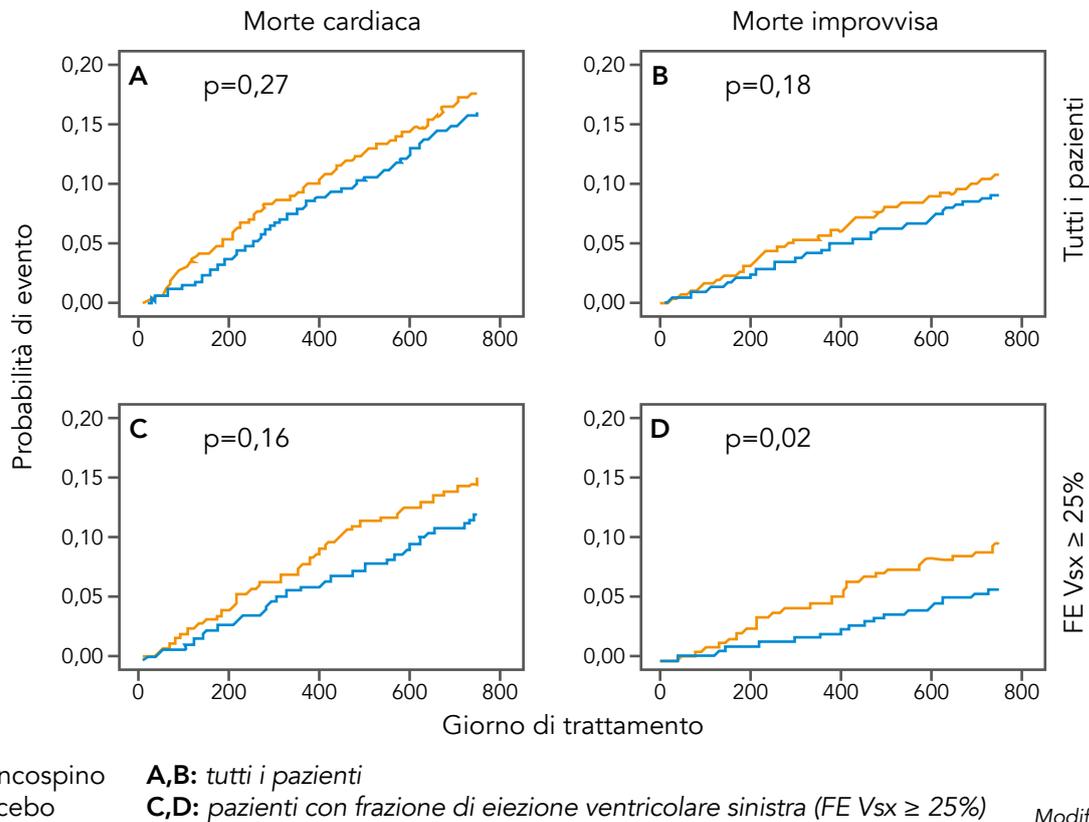


Figura 4

Conclusion

La pressione normale-alta è un fattore di rischio ampiamente prevalente nella popolazione generale, in particolare in soggetti relativamente giovani e sani per i quali non vi è forte evidenza diretta di un valido rapporto rischio-beneficio nell'introdurre una terapia farmacologica come primo approccio. In questo contesto, l'impiego di

nutraceutici efficaci può rinforzare ed accelerare l'efficacia delle modificazioni dietetico-comportamentali nell'ottimizzare i livelli di pressione arteriosa (47).

Fra i nutraceutici da considerare vi possono essere integratori dietetici propriamente detti come i sali di magnesio, ma anche diversi fitoterapici come ibisco, ortosiphon e biancospino.

L'impiego di nutraceutici efficaci può rinforzare ed accelerare l'efficacia delle modificazioni dietetico-comportamentali nell'ottimizzare i livelli di pressione arteriosa. Fra i nutraceutici da considerare vi possono essere integratori dietetici propriamente detti come i sali di magnesio, ma anche diversi fitoterapici come ibisco, ortosiphon e biancospino.

Bibliografia

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, GreenLA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure

- in adults. *Hypertension* 2017;HYP0000000000000065.
3. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
 4. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2015 May;12(5):289-300. doi: 10.1038/nrcardio.2015.17.
 5. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Facchetti R, Grassi G, Mancia G. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2019 Jul;37(7):1312-1319. doi: 10.1097/HJH.0000000000002063.
 6. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019 Jan;33(1):34-40. doi: 10.1038/s41371-018-0114-6.
 7. Grassi G, Buzzi S, Dell'Oro R, Mineo C, Dimitriadis K, Seravalle G, Lonati L, Cuspidi C. Structural alterations of the retinal microcirculation in the "prehypertensive" high-normal blood pressure state. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2375-81. doi: 10.2174/1381612811319130005.
 8. Seravalle G, Lonati L, Buzzi S, Cairo M, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. *J Hypertens* 2015;33:1411-7.
 9. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Yunzhao H, Tang H, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:177.
 10. Huang Y, Cai X, Liu C, Zhu D, Hua J, Hu Y, et al. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in asian and western populations: a meta-analysis. *J Am Heart Ass*. 2015;19:e001519.
 11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2017;HYP0000000000000065.
 12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 13. Bolbrinker J, Zaidi Touis L, Gohlke H, Weisser B, Kreutz R. European guidelines on lifestyle changes for management of hypertension : Awareness and implementation of recommendations among German and European physicians. *Herz*. 2018;43(4):352-358. English. doi: 10.1007/s00059-017-4575-0.
 14. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med*. 2015;47(6):447-56. doi: 10.3109/07853890.2015.1078905.
 15. Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and Blood Pressure Control: Results from Clinical Trials and Meta-Analyses. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(3):203-13. doi: 10.1007/s40292-015-0081-8.
 16. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017 Sep 1;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
 17. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Jan;27(1):2-17. doi: 10.1016/j.numecd.2016.11.122.
 18. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, Galletti F, Borghi C, Ferri C. Nutrients and Nutraceuticals for the Management of High Normal Blood Pressure: An Evidence-Based Consensus Document. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019 Feb;26(1):9-25. doi: 10.1007/s40292-018-0296-6.
 19. Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AFG, Clement D, Coca A, Desideri G, Grassi G, Lovic D, Lurbe E, Kahan T, Kreutz R, Jelakovic B, Polonia J, Redon J, Van De Borne P, Mancia G. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):799-812. doi: 10.1097/HJH.0000000000002353.
 20. Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magnes Res*. 2004;17:20-27
 21. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Zahedi Asl S, Dehpour AR. Relaxatory effect of magnesium on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2005;508:177-181. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.12.003
 22. Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem*. 1992;110:169-173
 23. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:843-847. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x.
 24. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:411-418. doi: 10.1038/ejcn.2012.4.
 25. Zhang Xi, Yufeng Li, Del Gobbo L, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, Song YQ. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure A Meta-Analysis

- of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016;68(2):324-333. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664
26. Marques BCAA, Klein MRST, da Cunha MR, de Souza Mattos S, de Paula Nogueira L, de Paula T, Corrêa FM, Oigman W, Neves MF. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Feb;27(1):19-28. doi: 10.1007/s40292-019-00355-z.
 27. Zhao B, Deng H, Li B, Chen L, Zou F, Hu L, Wei Y, Zhang W. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36(3):e3243. doi: 10.1002/dmrr.3243.
 28. Mazidi M, Rezaie P, Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018 Jun;14(4):707-716. doi: 10.5114/aoms.2018.75719.
 29. Sarr M, Ngom S, Kane MO, Wele A, Diop D, Sarr B, et al. In vitro vasorelaxation mechanisms of bioactive compounds extracted from *Hibiscus sabdariffa* on rat thoracic aorta. *Nutr Metab*. 2009;6:45. doi: 10.1186/1743-7075-6-45.
 30. Nwachukwu DC, Aneke EI, Nwachukwu NZ, Azubike N, Obika LF. Does consumption of an aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* affect renal function in subjects with mild to moderate hypertension? *J Physiol Sci*. 2017;67(1):227-234.
 31. Abubakar SM, Ukeyima MT, Spencer JPE, Lovegrove JA. Acute Effects of *Hibiscus Sabdariffa* Calyces on Postprandial Blood Pressure, Vascular Function, Blood Lipids, Biomarkers of Insulin Resistance and Inflammation in Humans. *Nutrients*. 2019 Feb 5;11(2):341. doi: 10.3390/nu11020341.
 32. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33(6):1119-27. doi: 10.1097/HJH.0000000000000585.
 33. Chang HC, Peng CH, Yeh DM, Kao ES, Wang CJ. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits obesity and fat accumulation, and improves liver steatosis in humans. *Food Funct*. 2014 Apr;5(4):734-9. doi: 10.1039/c3fo60495k.
 34. Adam Y, Somchit MN, Sulaiman MR, et al. Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(1):154-158. doi:10.1016/j.jep.2009.04.014
 35. Shafaei A, Sultan Khan MS, F A Aisha A, Abdul Majid AM, Hamdan MR, Mordi MN, Ismail Z. Flavonoids-Rich *Orthosiphon stamineus* Extract as New Candidate for Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibition: A Molecular Docking Study. *Molecules*. 2016 Nov 9;21(11):1500. doi: 10.3390/molecules21111500.
 36. Manshor NM, Dewa A, Asmawi MZ, Ismail Z, Razali N, Hassan Z. Vascular Reactivity Concerning *Orthosiphon stamineus* Benth-Mediated Antihypertensive in Aortic Rings of Spontaneously Hypertensive Rats. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:456852. doi:10.1155/2013/456852
 37. Rozza F, de Simone G, Izzo R, De Luca N, Trimarco B. Nutraceuticals for treatment of high blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2009;16(4):177-82. doi: 10.2165/11530420-000000000-00000.
 38. Cicero AF, De Sando V, Izzo R, Vasta A, Trimarco A, Borghi C. Effect of a combined nutraceutical containing *Orthosiphon stamineus* effect on blood pressure and metabolic syndrome components in hypertensive dyslipidaemic patients: a randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2012 Aug;18(3):190-4. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.02.002.
 39. Xu WH, Wang HT, Sun Y, Xue ZC, Liang ML, Su WK. Antihyperuricemic and nephroprotective effects of extracts from *Orthosiphon stamineus* in hyperuricemic mice. *J Pharm Pharmacol*. 2020 Apr;72(4):551-560. doi: 10.1111/jphp.13222.
 40. Nguyen PH, Tuan HN, Hoang DT, Vu QT, Pham MQ, Tran MH, To DC. Glucose Uptake Stimulatory and PTP1B Inhibitory Activities of Pimarane Diterpenes from *Orthosiphon stamineus* Benth. *Biomolecules*. 2019 Dec 11;9(12):859. doi: 10.3390/biom9120859.
 41. Zorniak M, Szydło B, Krzeminski TF. *Crataegus* special extract WS 1442: up-to-date review of experimental and clinical experiences. *J Physiol Pharmacol*. 2017 Aug;68(4):521-526.
 42. Asher GN, Viera AJ, Weaver MA, Dominik R, Caughey M, Hinderliter AL. Effect of hawthorn standardized extract on flow mediated dilation in prehypertensive and mildly hypertensive adults: a randomized, controlled cross-over trial. *BMC Complement Altern Med*. 2012 Mar 29;12:26. doi: 10.1186/1472-6882-12-26.
 43. Walker AF, Marakis G, Morris AP, Robinson PA. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res*. 2002 Feb;16(1):48-54.
 44. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD005312. doi: 10.1002/14651858.CD005312.pub2.
 45. Trexler SE, Nguyen E, Gromek SM, Balunas MJ, Baker WL. Electrocardiographic effects of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) in healthy volunteers: A randomized controlled trial. *Phytother Res*. 2018 Aug;32(8):1642-1646. doi: 10.1002/ptr.6094.
 46. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendra M. The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(12):1255-1263. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.10.004.
 47. Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):163-171. doi: 10.1111/bcp.12902.

Insufficienza cardiaca e diabete mellito: dalla fisiopatologia alle nuove opportunità terapeutiche

Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Cardiologia, Università degli Studi di Napoli Federico II

Una relazione molto stretta e bidirezionale esiste tra insufficienza cardiaca e diabete mellito, con due principali manifestazioni dell'insufficienza cardiaca. La relazione tra le due patologie è riassunta in questo documento, partendo dall'epidemiologia, con note di fisiopatologia e diagnosi, e focus sull'impatto prognostico dei nuovi antidiabetici con le relative prospettive future.

Abstract

Una relazione molto stretta e bidirezionale esiste tra insufficienza cardiaca (IC) e diabete mellito (DM). In pazienti affetti da DM possono manifestarsi due differenti forme di IC. La prima è rappresentata dalla tipica disfunzione cardiaca che si sviluppa come conseguenza di una sindrome coronarica, la quale ha caratteristiche del tutto sovrapponibili all'IC post-ischemica osservata nella popolazione generale. La seconda, è, invece, una tipica forma di IC associata al DM e definita cardiomiopatia diabetica. I meccanismi fisiopatologici alla base della cardiomiopatia diabetica sono ancora materia di studio, e diverse sono state le ipotesi proposte, quali cambio del metabolismo energetico, disfunzione endoteliale, deposizione di advanced glycated end-products e alterata risposta neuro-umorale. La maggior parte dei trattamenti raccomandati per la terapia dell'IC è efficace indipendentemente dalla presenza di DM e per i pazienti diabetici valgono quindi le stesse raccomandazioni utilizzate per la popolazione generale dei pazienti scompensati. Relativamente al trattamento del DM in IC, gli inibitori SGLT2 sono i farmaci che hanno mostrato un netto beneficio sugli outcome relativi all'IC e che a breve entreranno a far parte dell'armamentario del cardiologo per il trattamento dell'IC, anche indipendentemente dalla presenza di DM. Il presente documento riassume la relazione tra DM e IC partendo dall'epidemiologia, con note di

fisiopatologia e diagnosi, e focus sull'impatto prognostico dei nuovi antidiabetici con le relative prospettive future.

Epidemiologia

Una relazione molto stretta e bidirezionale esiste tra insufficienza cardiaca (IC) e diabete mellito (DM). Il DM ha una prevalenza del 10-30% in pazienti affetti da IC, dato che raggiunge circa il 40% nei pazienti ospedalizzati per un episodio di riacutizzazione di scompenso cardiaco (1). Anche lo stato di insulino resistenza, indipendentemente da una vera diagnosi di DM, ha un'elevata prevalenza nell'IC, stimata di circa il 70% (2). Al contrario, la disfunzione ventricolare sinistra diastolica e/o sistolica, sintomatica o asintomatica, è comune nei diabetici; in particolare, la prevalenza di IC raggiunge il 12-30% nella popolazione di pazienti con DM (3). Un'analisi effettuata su 9.591 pazienti con DM inclusi nel registro della Kaiser Permanente Northwest Division ha dimostrato una prevalenza di IC dell'11,8%, che aumentava ulteriormente del 7,7% durante un periodo di osservazione pari a circa 30 mesi (4). Le alterazioni dell'omeostasi glicemica costituiscono un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IC. Nello studio Framingham il rischio relativo di sviluppare IC in presenza di DM era doppio nel sesso maschile e sei volte più elevato nel sesso femminile (5). L'impatto prognostico della combinazione delle

Le alterazioni dell'omeostasi glicemica costituiscono un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di insufficienza cardiaca.

due patologie è stato documentato in una recente pubblicazione del Registro dell'insufficienza cardiaca della Società Europea di Cardiologia (ESC) (6) che ha riportato un'incidenza cumulativa di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare (CV) e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco più elevata tra pazienti diabetici (ambulatoriali) rispetto ai non diabetici, anche dopo correzione per diversi fattori potenzialmente confondenti. A confermare questa osservazione, una recente meta-analisi che ha incluso 381.725 pazienti con IC acuta e cronica (7), ha riportato che la presenza di DM è associata ad un rischio più elevato del 30% di mortalità per tutte le cause, del 35% di morte CV e ospedalizzazione in un follow-up a 3 anni. Resta ancora da definire il ruolo prognostico del DM nell'ambito di multipli fattori confondenti e se la presenza della patologia di per sé abbia un reale ruolo prognostico rispetto all'effetto a lungo termine delle sue sottocomponenti, quali insulino-resistenza, controllo glicemico nel tempo e trattamento effettuato.

Fisiopatologia e Diagnosi

In pazienti affetti da DM possono manifestarsi due differenti forme di IC. La prima è rappresentata dalla tipica disfunzione cardiaca che si sviluppa come conseguenza di una sindrome coronarica, la quale ha caratteristiche del tutto sovrapponibili all'IC post-ischemica osservata nella popolazione generale. La seconda, è, invece, una tipica forma di IC associata al DM e definita cardiomiopatia diabetica.

Tale sindrome è stata descritta originariamente da Rubler et al. nel 1972, sulla base di riscontri post-mortem eseguiti in quattro pazienti con DM e SC in assenza di una storia di ipertensione, ischemia miocardica o malattia valvolare. Un recente Position Statement dell'ESC sulla gestione combinata di DM ed IC (8), ha fornito una definizione univoca di cardiomiopatia diabetica, ovvero una condizione clinica caratterizzata da disfunzione cardiaca che si manifesta in pazienti con DM in assenza di coronaropatia, ipertensione non controllata, significativa patologia valvolare o cardiopatia congenita.

Il fenotipo della cardiomiopatia diabetica è quello di una patologia restrittiva con ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica. Vengono distinte due fasi successive: una fase precoce caratterizzata da ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con aumento delle pressioni di riempimento e alterata funzione dia-

stolica, seguita da una fase tardiva caratterizzata da progressione della disfunzione diastolica, sviluppo di fibrosi miocardica e comparsa di compromissione della funzione sistolica.

Il recente documento dell'ESC, precedentemente citato (8), ha proposto che questa divisione in due fasi possa in realtà essere la manifestazione di due distinti fenotipi di cardiomiopatia diabetica, piuttosto che due fasi successive della stessa malattia: un fenotipo restrittivo con frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*) ed un fenotipo dilatativo con frazione di eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*).

Per la diagnosi di IC nel paziente diabetico valgono i criteri definiti dalle linee guida ESC del 2016 (9), ma vista l'elevata prevalenza della patologia in questo subset di pazienti, una periodica valutazione cardiologica andrebbe effettuata valutando con una accurata anamnesi la presenza di sintomatologia e la probabilità di insufficienza cardiaca secondo le indicazioni delle linee guida ESC (9). Nei pazienti con sintomatologia riconducibile alla insufficienza cardiaca, l'uso dei biomarcatori (peptidi natriuretici) è raccomandato dalle linee guida per l'elevato valore predittivo negativo, che può ragionevolmente far escludere la patologia in caso di valori normali, mentre le linee guida ESC 2016 per la prima volta hanno reso indispensabile la positività dei biomarcatori per confermare la diagnosi di insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata o moderatamente ridotta.

L'ecocardiografia rappresenta un esame diagnostico fondamentale, disponibile ed a basso costo, per la conferma della diagnosi, e per il follow-up dei pazienti, anche in assenza di sintomi di pertinenza cardiologica, al fine di individuare la comparsa di segni di disfunzione ventricolare diastolica e/o sistolica, seguirne l'evoluzione nel tempo ed applicare quanto più precocemente possibile un adeguato trattamento per migliorare l'outcome a lungo termine.

I meccanismi fisiopatologici della cardiomiopatia diabetica sono ancora materia di studio, e diverse sono le ipotesi proposte:

- **Cambio del metabolismo energetico e lipotossicità**

In condizioni fisiologiche il cuore utilizza come substrato energetico sia acidi grassi che glucosio, a seconda della disponibilità, condizione nota come flessibilità metabolica. Nel DM, il ridotto uptake di glucosio, per uno stato di insulino-resistenza cardiaca, determina uno shift verso l'utilizzo preferenziale dell'ossidazione degli acidi grassi liberi, con aumento del consumo di ossigeno, alterata efficienza metabolica e stress ossidativo.

- **Deposizione di advanced glycated end-products (AGE)**

Gli AGE sono proteine o lipidi glicosilati che variano le

proprie funzioni. Gli AGE possono esercitare un ruolo fondamentale nello sviluppo e progressione della cardiomiopatia diabetica perché potenzialmente capaci di promuovere l'espressione di collagene e suo deposito ed accumulo nello spazio interstiziale con conseguente fibrosi.

• **Disfunzione endoteliale e micro-vascolare**

La disfunzione endoteliale è comune in presenza di DM, indipendentemente dalla presenza di aterosclerosi (10). La disfunzione endoteliale del diabetico è paragonabile a quella di pazienti con aterosclerosi coronarica non affetti da DM.

Negli stadi iniziali di sola insulino-resistenza, vi è una compromissione della vasodilatazione dipendente dall'ossido nitrico, mentre la dilatazione endotelio-dipendente è preservata; negli stadi di alterazione metabolica più severa compare anche una compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente con comparsa di disfunzione microvascolare e processi infiammatori.

• **Alterata risposta neuro-umorale**

L'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza sono capaci di indurre attivazione del sistema simpatico. Pazienti affetti da IC e DM presentano una più marcata compromissione del sistema nervoso adrenergico rispetto a pazienti con IC senza DM (11). Similmente, in assenza di DM, pazienti con IC e insulino-resistenza presentano un maggior stato di iperattivazione adrenergica rispetto a pazienti con IC non insulino-resistenti (2); ciò pone le basi fisiopatologiche

La maggior parte dei trattamenti raccomandati per la terapia dell'insufficienza cardiaca è efficace indipendentemente dalla presenza di diabete.

che per un possibile effetto prognostico negativo dell'insulino-resistenza (Figura 1).

Questo meccanismo di maladattamento è capace di promuovere ipertrofia miocardica, fibrosi interstiziale, apoptosi e disfunzione contrattile del ventricolo sinistro.

I meccanismi descritti sono, inoltre, accompagnati da alterazioni delle componenti subcellulari (disfunzione mitocondriale, stress del reticolo endoplasmatico, alterata omeostasi del calcio) contribuendo ad amplificare i meccanismi di progressione della cardiomiopatia diabetica e rappresentando futuri potenziali obiettivi terapeutici.

Terapia dell'IC in pazienti affetti da DM

La maggior parte dei trattamenti raccomandati per la terapia dell'IC è efficace indipendentemente dalla presenza di DM. Gli ACE inibitori (ACEi) e i beta-bloccanti sono raccomandati quali farmaci di prima linea nel paziente sintomatico con HFrEF e DM (Classe di Raccomandazione IA).

La terapia può essere iniziata indifferentemente con una delle due classi di farmaci, in base alle caratteristiche dei pazienti, alla quale andrà successivamente associata

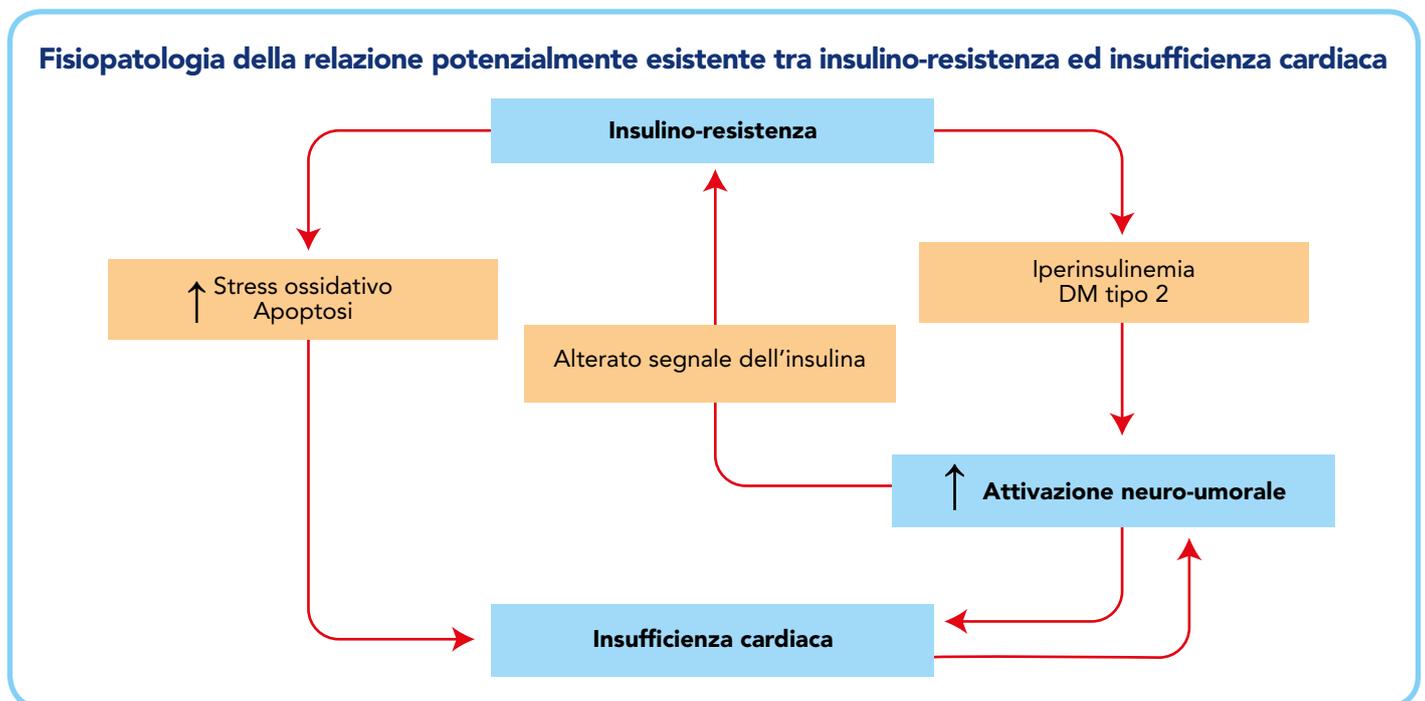


Figura 1

l'altra con titolazione di entrambe fino a dose massima tollerata. L'associazione con un antagonista recettoriale dei mineralocorticoidi (MRA) è indicata nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante terapia con dose massima tollerata di ACEi e beta-bloccante (Classe di Raccomandazione IA). Il sacubitril/valsartan è indicato nei pazienti con HFrEF, al posto degli ACEi, allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazioni e morte nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante terapia con ACEi, beta-bloccanti e MRA (Classe di Raccomandazione IB). Per quel che riguarda gli altri farmaci, i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs) sono indicati in HFrEF nei pazienti che non tollerano gli ACEi, mentre i diuretici sono raccomandati in tutte le forme di IC in presenza di segni e sintomi di congestione per alleviare i sintomi. L'ivabradina dovrebbe essere considerata in pazienti con HFrEF e DM in ritmo sinusale, nel caso in cui la frequenza cardiaca a riposo rimanga ≥ 70 bpm, nonostante massima dose tollerata di beta-bloccante, oppure in pazienti che non tollerano i beta-bloccanti. Le raccomandazioni per l'utilizzo di device (ICD/CRT) e per le procedure di rivascolarizzazione sono le stesse che si applicano ai pazienti senza DM. La rivascolarizzazione miocardica con tecniche chirurgiche ha dimostrato la stessa efficacia terapeutica nei pazienti con HFrEF con e senza DM, ed è raccomandata nei pazienti con malattia di 2-3 vasi coronarici, compresa stenosi significativa dell'arteria discendente anteriore. Il trapianto di cuore dovrebbe essere considerato negli stadi terminali dell'IC, anche se i pazienti con DM hanno una sopravvivenza nel lungo termine ridotta rispetto ai non diabetici.

Terapia antidiabetica nell'IC: nuovi antidiabetici nella prevenzione e trattamento dello scompenso cardiaco

La necessità dal 2008 di effettuare CV outcome trials (CVOTs) per i nuovi antidiabetici, ha fornito risultati inat-

tesi in ambito di IC ponendo le basi per nuove ed interessanti opzioni terapeutiche.

Riguardo agli antidiabetici orali storicamente utilizzati nel trattamento del DM, la metformina è un farmaco sicuro nell'IC, controindicato in caso di severa disfunzione renale, ma non più di prima scelta secondo le ultime raccomandazioni ESC del 2019 (8). In tale documento, infatti, il trattamento di prima linea in paziente con malattia CV aterosclerotica, così come in pazienti a rischio CV alto o molto alto, è rappresentato dagli agonisti recettoriali del GLP-1 e dagli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio a livello renale (SGLT2 inibitori, detti anche gliflozine).

I tiazolidinedioni sono controindicati nell'IC, in quanto determinano ritenzione di acqua e sono associati ad un aumentato rischio di ospedalizzazione per IC. Sulle sulfaniluree non vi sono dati diretti in merito all'utilizzo in IC, ma sulla base di studi osservazionali è stato suggerito che non può essere escluso un aumento del rischio di ricovero per IC quando paragonate alla terapia con metformina. Riguardo all'insulina, ancora non è chiaro il suo potenziale ruolo negativo nel paziente con IC, ma vi è una certa quota di pazienti in cui tale trattamento non può essere evitato per il mantenimento dell'omeostasi glicemica.

Tra i nuovi antidiabetici, gli inibitori di DPP-4 hanno un effetto neutro sugli outcome CV, ma per saxagliptin è stato osservato un aumentato rischio di ospedalizzazione per IC, pertanto il farmaco è controindicato nell'IC (8). Relativamente agli agonisti recettoriali di GLP-1, i risultati di una recente meta-analisi, hanno documentato un minimo effetto protettivo sul rischio di ricovero per IC (HR 0,91, 95%CI 0,83-0,99, $p=0,02$), suggerendo quantomeno che tali farmaci si possano considerare sicuri in questi pazienti (12).

Le gliflozine sono i farmaci che hanno mostrato un netto beneficio sugli outcome relativi all'IC (Figura 2) e che a breve entreranno a far parte dell'armamentario del cardiologo per il trattamento dell'IC, indipendentemente dalla presenza di DM. Il primo CVOT a riguardo è stato l'EMPA-REG OUTCOME (13) che ha randomizzato 7020 pazienti con DM ad alto rischio CV ad empagliflozin o placebo per un follow-up mediano di 3,1 anni, dimostrando una ridotta incidenza di morte CV (rischio relativo -38%) e di ospedalizzazione per IC (rischio relativo -35%) (Figura 2), in associazione ad una riduzione della mortalità globale. Una sotto-analisi del trial (14) ha valutato gli effetti del farmaco nei pazienti con IC al basale ($n=706$, 10,1%), riportando una riduzione delle ospedalizzazioni per IC o morte CV con empagliflozin, con un number needed to treat di 35. I benefici di empagliflozin sono indipendenti dalla presenza di IC al basale, escludendo che nel trial l'effetto del farmaco possa essere stato trainato dalla presenza di pazienti con diagnosi nota di IC. Lo studio CANVAS

Riguardo agli antidiabetici orali storicamente utilizzati, la metformina è un farmaco sicuro nell'insufficienza cardiaca. Tuttavia, secondo le raccomandazioni ESC del 2019, il trattamento di prima linea in paziente con malattia CV aterosclerotica, così come in pazienti a rischio CV alto o molto alto, è rappresentato dagli agonisti recettoriali del GLP-1 e dagli SGLT2 inibitori.

Gli inibitori di SGLT2 hanno mostrato un netto beneficio sugli outcome relativi all'insufficienza cardiaca e che a breve entreranno a far parte dell'armamentario del cardiologo, indipendentemente dalla presenza di diabete.

Gli effetti CV degli SGLT2i rimangono ancora senza documentata spiegazione meccanicistica. Molte sono le ipotesi proposte, tra cui l'effetto sulla contrazione del volume plasmatico, sulla rigidità della parete arteriosa, sulla modulazione dell'attività del sistema nervoso simpatico e sul rimodellamento cardiaco.

(15) ha confrontato canagliflozin 300 mg vs. placebo. Il programma CANVAS includeva due trials: CANVAS e CANVAS-R, quest'ultimo disegnato per testare l'effetto su endpoints renali.

I due RCTs hanno arruolato 10.142 pazienti (4330 in CANVAS e 5812 in CANVAS-R), con un follow-up di 3.6 anni. A differenza dello studio EMPA-REG OUTCOME, solo 2/3 dei pazienti arruolati aveva avuto un pregresso evento CV. È stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (composito di morte CV, infarto e ictus non fatali: MACE) nei pazienti randomizzati a canagliflozin (HR 0,86; 95% CI 0,75-0,97; $p < 0,001$ per non-inferiorità; $p = 0,02$ per superiorità). Non è stato, però, osservato nessun effetto relativo ai singoli outco-

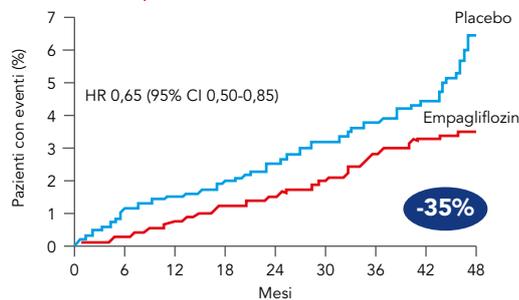
mes del composito. L'effetto sulle ospedalizzazioni per IC è stato confermato anche con canagliflozin (HR 0,67, 95% CI 0,52-0,87) con riduzione del rischio relativo del 33% (Figura 2). La sotto-analisi relativa ai pazienti affetti da IC al basale (14,4%) (16), ha dimostrato con canagliflozin una riduzione del rischio di morte CV e di ricovero per IC prevalente negli individui con IC al basale. L'ultimo CVOT pubblicato è stato il DECLARE-TIMI58 (17) che ha arruolato 7.160 pazienti randomizzati a dapagliflozin 10 mg o placebo con un follow-up mediano di 4.2 anni. Il 59% ($n = 10.186$) dei pazienti era in prevenzione CV primaria. Nell'analisi di efficacia, dapagliflozin non si associava ad una ridotta incidenza di MACE (HR 0,93; 95% CI 0,84-1,03; $p = 0,17$).

Si osservava però una ridotta incidenza del composito primario morte CV e ospedalizzazioni per IC (HR 0,83; 95% CI 0,73-0,95; $p = 0,005$), trainato dall'impatto sulle ospedalizzazioni per IC, significativamente ridotte (HR 0,73; 95% CI 0,61-0,88) (Figura 2). La sotto-analisi del DECLARE-TIMI58 (18) relativa all'impatto della presenza di IC al basale (11,6%, di cui 3,9% con HFrEF e 7,7% con HFpEF) ha riportato un effetto positivo di dapagliflozin sulle ospedalizzazioni per IC e sulla mortalità CV nei pazienti con HFrEF.

Ospedalizzazioni per IC nei CVOT con gli inibitori SGLT2

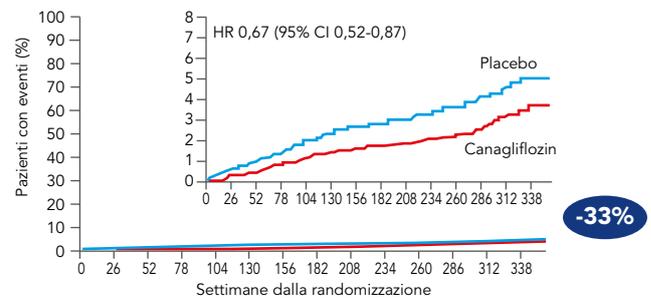
A - EMPA-REG outcome NEJM 2015

Ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca



B - CANVAS NEJM 2015

Ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca



C - DECLARE-TIMI 58 NEJM 2019

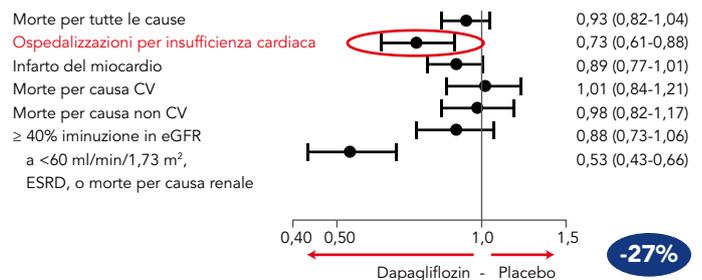


Figura 2

Gli effetti CV degli SGLT2i rimangono ancora senza documentata spiegazione meccanicistica. Molte sono le ipotesi proposte, tra cui l'effetto sulla contrazione del volume plasmatico, sulla rigidità della parete arteriosa, sulla modulazione dell'attività del sistema nervoso simpatico e sul rimodellamento cardiaco (19) (Tabella 1). Gli effetti positivi osservati negli studi, si sono evidenziati precocemente durante il periodo di osservazione (poche settimane/mesi dopo l'introduzione della terapia), suggerendo che l'impatto di tipo neuromorale/emodinamico possa costituire una ragionevole potenziale spiegazione. I risultati sugli outcome relativi all'IC con le gliflozine hanno permesso di sviluppare un denso programma di sperimentazione per valutare il potenziale beneficio di tali farmaci anche nei pazienti non affetti da DM. L'unico studio disponibile al momento è il DAPA-HF (20), che ha valutato l'efficacia di dapagliflozin on-top alla terapia raccomandata vs. placebo in 4.744 pazienti, dei quali circa il 60% non affetti da diabete, con HFrEF (frazione di eiezione media 31%), in classe II-III NYHA (prevalentemente classe II nel 67% della popolazione dello studio) su un endpoint composito di ospedalizzazione per IC o visita urgente associata a necessità di terapia ev per un follow-up mediano di 18,2 mesi. L'endpoint primario è stato significativamente ridotto con dapagliflozin (HR 0,74; 95% CI 0,65 to 0,85; $p < 0,001$) con

Nel trattamento del diabete in insufficienza cardiaca, gli inibitori SGLT2 sono i farmaci che hanno mostrato un netto beneficio sugli outcome relativi all'insufficienza cardiaca e che a breve entreranno a far parte dell'armamentario del cardiologo per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, anche indipendentemente dalla presenza di diabete.

una riduzione del rischio relativo del 26% e un number needed to treat di 21.

I risultati sono stati simili nei pazienti diabetici e non diabetici, ed indipendenti dai livelli di glicemia e di emoglobina glicata al basale, dimostrando per la prima volta la efficacia nel trattamento della insufficienza cardiaca in soggetti non diabetici con questa classe di farmaci.

Altri studi sono in corso per stabilire gli effetti delle gliflozine sull'IC indipendentemente della diagnosi di DM al basale. In particolare, il programma EMPEROR (empagliflozin in HF, EMPEROR reduced NCT03057977 e EMPEROR preserved NCT03057951) sarà a breve presentato. L'FDA ha accordato una revisione fast track per l'utilizzo di dapagliflozin nei pazienti con IC, aprendo alla possibilità di utilizzo di questi farmaci specificatamente per la cura dello scompenso cardiaco.

Potenziali meccanismi responsabili dell'effetto degli inibitori SGLT2 sugli outcome cardiovascolari

GLIFLOZINE: POTENZIALI MECCANISMI



- pressione arteriosa
- peso corporeo
- stiffness arteriosa
- domanda miocardica di ossigeno
- stress ossidativo
- attivazione adrenergica
- riduzione precarico (diuresi osmotica)
- riduzione del postcarico

- Miglioramento del metabolismo cardiaco
- Deplezione di sodio
- Riduzione di apoptosi, necrosi e fibrosi
- Effetti su adipochine e produzione di citochine
- Riduzione del grasso epicardico

Bibliografia

1. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J.* 1999;20:789-95.
2. Paolillo S, Rengo G, Pellegrino T, et al. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;10:1148-1153.
3. Thrainsdottir I, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care.* 2005;28:612-616.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24:1614-1619.
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035-2038.
6. Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care.* 2017;40:671-678.
7. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017;40:1597-1605.
8. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2

Tabella 1

- diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853-872.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2000.
 10. Gargiulo P, Marciano C, Savarese G, et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries: a digital reactive hyperemia study. *Int J Cardiol.* 2013;165:67-71.
 11. Paolillo S, Rengo G, Pagano G, et al. Impact of diabetes on cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure: a 123I meta-iodobenzylguanidine (123I MIBG) scintigraphic study. *Diabetes Care.* 2013;36:2395-2401.
 12. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2020 Feb 20 [Epub ahead of print].
 13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
 14. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-1534.
 15. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62:926-938.
 16. Radholm K, Figtree G, Perkovic P, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;138:458-468.
 17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
 18. Kato ET, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:2528-2536.
 19. Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol.* 2017;241:450-456.
 20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

Telemedicina per il controllo del diabete: prime evidenze in Italia

Andrea Giaccari
Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma

Le misure cautelative di distanziamento sociale imposte con i vari decreti emanati a fronte dell'emergenza COVID-19, hanno notevolmente modificato la normale gestione della salute pubblica. Il periodo di crisi ha messo in evidenza qualcosa di molto chiaro: il futuro della diabetologia è nel digitale e nella gestione comune dei dati.

L'emergenza COVID ha avuto un notevole impatto sulla salute. A parte le ovvie considerazioni su chi, purtroppo, ha subito la SARS, le stesse misure cautelative imposte con i vari decreti di distanziamento sociale hanno notevolmente modificato la normale gestione della salute pubblica. In più, poiché il controllo della malattia diabetica vede nello stile di vita (attività fisica ed alimentazione) uno dei suoi cardini, appare ovvio che gli effetti delle varie misure di contenimento sociale sul controllo della malattia sono state notevoli.

Certamente le variabili che hanno potenzialmente influenzato il controllo del diabete sono molteplici (Tabella 1). I loro effetti sono ovviamente anche dipendenti dal tipo di diabete, dalla terapia in corso, ma probabilmente ancor più da quanto le persone con diabete hanno acquisito, prima della fase di distanziamento sociale, in termini di educazione al diabete ed all'auto-controllo.

Lock-down e diabete

L'obbligo di rimanere a casa ha spesso ridotto la quantità di esercizio fisico che le persone con diabete normalmente (o sperabilmente) svolgono. In più, forzatamente lontani dall'attività lavorativa e/o ludica, costretti in casa, è estremamente probabile che l'apporto calorico, se non glicidico, sia temporaneamente aumentato. Una interessante survey italiana (1) ha suggerito che almeno un intervistato su tre ha riferito (la survey è stata condotta durante la fase 1) un aumento dell'appetito e del numero dei pasti quotidiani. Inoltre, nella dieta, è notevolmente aumentata la quantità di alcuni alimenti (pane, pasta, pizza, ma anche legumi e carni bianche) con importanti influenze sul controllo della glicemia. Non è noto se questi stessi dati sono confermabili anche nelle persone affette da diabete, ma è probabile che

lo siano, vista la ovvia difficoltà di mantenere regimi dietetici differenti all'interno dello stesso nucleo familiare, soprattutto durante la fase di quarantena. Entrambi questi fattori (minore attività fisica ed aumento delle calorie) determinano un bilancio energetico positivo, con ovvie conseguenze sul peso a medio termine, ma anche su controllo glicemico a breve termine.

Così, le persone con diabete già a conoscenza su come adattare la terapia alle nuove situazioni (cioè provvisti di un minimo di educazione terapeutica) hanno probabilmente avuto gli strumenti per affrontare le nuove difficoltà. Altri, meno edotti, ne hanno certamente subito le conseguenze.

Mantenere il buon controllo è importante

Il distanziamento sociale imposto dall'emergenza COVID-19 ha anche determinato molti cambiamenti nelle

Variabili con potenziale influenza sul controllo del diabete durante il distanziamento sociale

- Riduzione/modifica dell'attività fisica
- Cambiamenti della dieta
- Mancanza di analisi di controllo
- Annullamento visite di controllo programmate
- Difficoltà di contatto fra persona con diabete ed eventuale care-giver
- Difficoltà di contatto con strutture di diabetologia
- Difficoltà psicologiche

Tabella 1

strutture sanitarie, inclusi i centri di diabetologia. Sebbene con alcune diversità fra regioni, praticamente tutte le visite ambulatoriali programmate, se non urgenti, sono state cancellate e solo talvolta riprogrammate. A seconda della distanza temporale dall'ultima visita effettuata ed altre variabili, un'enorme percentuale di persone con diabete sono rimaste in uno stato di fragilità, con l'incapacità di ottenere un controllo di routine e nessuna opzione per intensificare una terapia potenzialmente insufficiente. Un controllo insufficiente del diabete ha ovviamente il potenziale di provocare numerose complicanze sia acute che croniche, che i sistemi sanitari dovranno affrontare durante ma anche dopo la pandemia di COVID-19. In più, recenti evidenze suggeriscono che la presenza di diabete scompensato, soprattutto in pazienti con altri criteri di fragilità, peggiora la prognosi della SARS (2). Per questo è apparso importante, per gran parte dei centri, veicolare la normale assistenza diabetologica attraverso procedure di telemedicina.

Procedure per la telemedicina

Anche se potrebbe sembrare una "semplice telefonata", nei fatti la telemedicina presenta notevoli difficoltà. Le procedure che devono essere seguite sono molte (Tabella 2) e il tempo necessario per svolgerle va ben oltre quello che avviene durante una normale visita. Senza nemmeno includere un minimo di esame obiettivo. Fra queste la procedura più difficile, forse anche per nostra inesperienza, è la fase preparatoria.

Se da una parte la persona con diabete accoglie con gratitudine una telefonata dal proprio diabetologo curante (o dal personale infermieristico che lo affianca) dall'altra appaiono subito evidenti le difficoltà di comunicazione, soprattutto in termini di tecnologia per lo scambio di informazioni, ovviamente non sempre disponibili in forma digitale (quante persone si presentano ancora con quadernini con riportate delle glicemie senza alcun riferimento!) (Tabella 3).

Procedure durante la telemedicina

1. revisione appuntamenti
2. verifica presenza contatto
3. contatto per nuovo appuntamento telefonico (in anticipo)
4. scambio informazioni preventivo
5. visita in telemedicina
6. semplificazione terapia
7. conclusione visita (report su cartella clinica)
8. invio referti/ricette/piani terapeutici

Tabella 2

Procedure per la preparazione alla visita in telemedicina

1. verifica eventuale necessità care-giver (anche per comunicazione)
2. verifica disponibilità
 - a. analisi
 - b. diario glicemico
 - c. tecnologia comunicazione (internet, e-mail, foto, altro)
 - d. eventuale tecnologia disponibile (glucometro, CGM, altro)
3. rispetto privacy
4. empowerment
5. conferma appuntamento

Tabella 3

L'importanza della cartella elettronica

Anche se chi scrive non ha più da anni esperienza di visite ambulatoriali con cartella cartacea, appare evidente che la telemedicina, senza un'appropriata cartella elettronica (soprattutto se dedicata al diabete e ben compilata) è praticamente impossibile. Il diabete è una malattia cronica.

Non è impossibile che alcune persone con diabete abbiano accumulato negli anni decine e decine di visite con il proprio curante; in altre parole, se con cartella cartacea (o anche informatizzata non dedicata al diabete) decine di fogli, fotocopie, schemi, lettere e chissà cosa. Sempre scritte a mano, molto spesso da persone diverse, con scritture ma anche interpretazioni diverse.

Per fortuna in Italia esiste ormai da anni una cartella elettronica diabetologica che è ormai diventata standard per tutti i centri di diabetologia (tanto da far considerare "inappropriati" i centri che non ne sono provvisti). Facciamo qualche esempio (ben noto a chi la usa correntemente). Aprendo la schermata del singolo paziente è possibile controllare con un "colpo d'occhio" l'intera situazione clinica di chi è dall'altra parte del telefono. Tutti i dati fondamentali sono "a vista", incluse le analisi nel tempo, la terapia in corso o tutte le complicanze, esplorabili con un semplice click (Figura 1). Ovviamente i vantaggi della cartella clinica diabetologica non si fermano solo qui, ma è ben difficile descriverli in

La telemedicina, senza un'appropriata cartella elettronica ben compilata è praticamente impossibile. In quanto malattia cronica, alcune persone con diabete hanno accumulato negli anni decine e decine di fogli, fotocopie, schemi, lettere, sempre scritte a mano, spesso da persone diverse, con scritture ma anche interpretazioni diverse.



Figura 1

queste poche righe. Personalmente mi sento quasi più soddisfatto durante la visita in telemedicina. Mi capita spesso, durante le visite normali, di provare disagio nel rivolgere lo sguardo più tempo allo schermo del computer che agli occhi del paziente; come se non rivolgersi la giusta attenzione allo stesso. Chiaro che con la telemedicina la concentrazione sui dati è maggiore, probabilmente rendendo la stessa visita più efficace.

Diario glicemico in remoto

Una recente partnership fra l'azienda che produce e distribuisce la cartella clinica diabetologica ed una di diagnostici ha permesso di aumentare la semplicità dello scambio di informazioni fra medico e persona con diabete.

L'azienda di diagnostica ha infatti reso disponibile una App per Smartphone capace di raccogliere i dati glicemici della persona con diabete (ma anche molti altri dati di ben 30 categorie diverse, ad esempio: spuntino, colazione, stanco, felice, alcool, viaggio in auto, vacanza, oltre ovviamente ai carboidrati).

Anche se le glicemie vengono "caricate in automatico" solo con glucometri di una sola azienda, è possibile inserire i valori glicemici manualmente, di fatto rendendo l'App compatibile con qualsiasi glucometro, vecchio o nuovo o di qualsiasi produttore. L'App ha ovvi vantaggi educativi per la persona con diabete (accade spesso che la persona con diabete sappia gestire la tecnologia più del suo curante). Soprattutto, l'App ha il vantaggio di generare un upload (Figura 2) dei dati nella stessa cartella diabetologica

dedicata (attraverso un passaggio di sicurezza in Cloud). Aperta la cartella dopo l'upload (in remoto, senza connettere alcun cavo o apparecchio ed anche senza la presenza fisica della persona con diabete) è quindi possibile avere un quadro generale del diario glicemico della persona con diabete, permettendo di discuterne insieme al paziente, appunto, in telemedicina.

Le opportunità di tele-monitoraggio offerte dallo scambio di informazioni mediante App vanno ben oltre la semplice condivisione delle glicemie durante la visita (o tele-visita). Attraverso una semplice schermata della cartella clinica è infatti possibile avere uno "sguardo d'insieme" (Figura 3) di tutte le persone seguite in tele-monitoraggio e capire quali persone abbiano maggiormente bisogno di un intervento. Appare ovvio che l'eventuale intervento deve essere pre-concordato con la persona con diabete, soprattutto in termini di privacy. Ma sarà probabilmente questo il futuro della diabetologia, soprattutto nei pazienti complessi.

Tele-monitoraggio: esperienze Italiane durante il lock-down

La tecnologia attualmente disponibile ha permesso di generare interessanti dati sul controllo del diabete in Italia. Seppure con alcuni limiti (si tratta di studi puramente osservazionali su persone con diabete di tipo 1 evidentemente ben capaci di utilizzare le tecnologie disponibili) gli studi ci permettono di capire con stretta evidenza cosa è accaduto durante il lock-down. In un primo studio pubblicato dai diabetologi di Padova (3) sono stati esa-

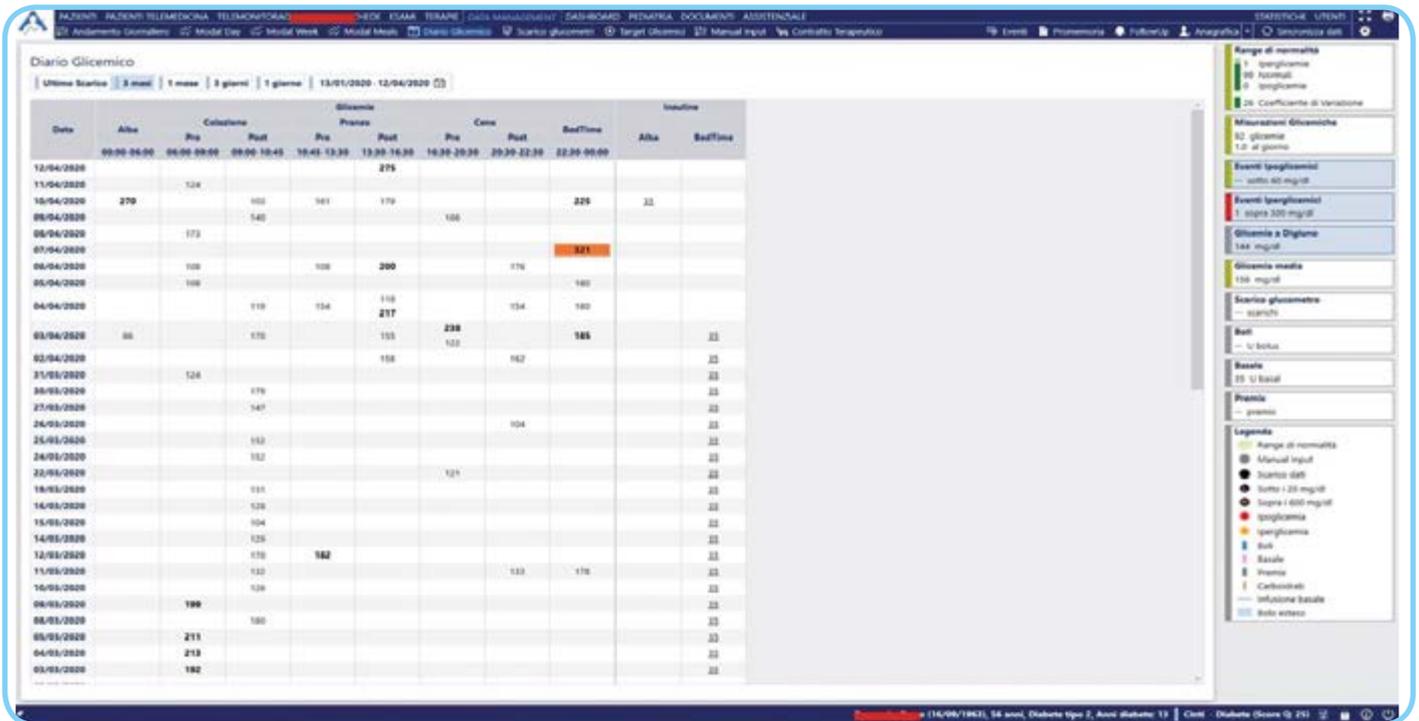


Figura 2

minati i dati di 30 persone con diabete di tipo 1 dotate di sistema di monitoraggio flash. I dati hanno evidenziato che, nonostante le restrizioni, le persone in quarantena

ottenivano un aumento del time in range, una riduzione della glicemia media senza un corrispondente aumento delle ipoglicemie.



Figura 3

In Italia la presenza ormai capillare di sistemi informatici e di cartella digitale dedicata ha permesso la trasformazione, quasi in poche ore, di un normale sistema ambulatoriale in un processo organizzato di telemedicina.

Ora è importante comprenderne i limiti, spesso discussi ma mai affrontati con determinazione, quali la mancanza di integrazione con i medici di medicina generale, con i laboratori, con altri servizi per malattie croniche.

Il dato è reso particolarmente interessante perché i periodi confrontati sono la settimana immediatamente precedente l'inizio dell'epidemia e la prima settimana di pieno lock-down. Di fatto, l'unico intervento esterno è stato il restringimento sociale. Lo studio non ha esaminato le variazioni di dieta o attività fisica, ma ha incluso un gruppo di persone che ha continuato a lavorare. L'assenza di miglioramenti nel gruppo non sottoposto a restrizioni suggerisce che la "maggiore disponibilità di tempo" è stata la maggiore variabile responsabile del miglioramento del controllo.

Anche l'analisi di un database molto più vasto della Federico II (4), che combinava dati provenienti da più sistemi di monitoraggio glicemico, ha ottenuto risultati di significativo miglioramento del controllo della glicemia. Oltre ad un miglioramento della glicemia media (solo numerico) gli Autori hanno osservato un aumento significativo del time in range, con una riduzione significativa degli episodi di iperglicemia (>250 mg/dl) e di ipoglicemia (< 54 mg/dl). Sottoponendo le persone studiate ad un breve questionario, le stesse hanno riportato una significativa riduzione dell'attività fisica, una quantità di cibo uguale o aumentata, ed un aumento della regolarità nei pasti e negli spuntini. Questi interessanti risultati hanno portato gli Autori a concludere che dieta ed educazione sono fondamentali per il controllo del diabete, ma che anche uno stile di vita più regolare e meno stressante potrebbero avere un loro ruolo.

Anche uno studio che ha combinato l'esperienza di due centri universitari romani (5) ottenuti con più sistemi di tele-monitoraggio (non descritti) suggerisce una riduzione del tempo in ipoglicemia durante il periodo di lock-down.

È possibile che la differenza con gli altri studi sia dovuta alla limitatezza della popolazione o a qualche differenza del processo di educazione all'utilizzo del sistema di monitoraggio. L'assenza di variazioni significative di peggioramento, tuttavia, è sicuramente positivo.

Telemedicina e tele-monitoraggio: il vantaggio dell'Italia

Anche se colpita per prima fra i paesi occidentali, l'Italia ha saputo sicuramente reagire all'emergenza con coraggio ed efficienza. Al di là delle considerazioni generali (l'Italia è praticamente l'unico stato con un Servizio Sanitario pubblico, seppure regionalizzato) la presenza ormai capillare di sistemi informatici e di cartella digitale dedicata ha permesso la trasformazione, quasi in poche ore, di un normale sistema ambulatoriale in un processo organizzato di telemedicina. Superato il test, è però importante comprenderne i limiti, in qualche modo già noti, spesso discussi ma mai affrontati con determinazione: basti pensare alla mancanza di integrazione con i medici di medicina generale, con i laboratori, con altri servizi per malattie croniche. Questo periodo di crisi, ancora in corso, ha messo tuttavia in evidenza qualcosa di molto chiaro: il futuro della diabetologia è nel digitale e nella gestione comune dei dati. Un diabetologo senza cartella diabetologica informatizzata è come un oculista senza oftalmoscopio o come un chirurgo senza bisturi. Magari bravo, ma poco efficace. E l'efficacia è il nostro obiettivo più importante.

Bibliografia

1. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, Leggeri C, Caparelli G, Barrea L, Scerbo F, Esposito E, De Lorenzo A. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. Version 2. *J Transl Med.* 2020 Jun 8;18(1):229. doi: 10.1186/s12967-020-02399-5. PMID: 32513197 Free PMC article.
2. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, Yu Y, Si X, Yi H, Wang C, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, Liu X, Yang D, Guan X, Li Y, Peng S, Sung J, Xiao H. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Jun;8(1):e001476. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001476. PMID: 32503812 Free PMC article.
3. Bonora BM, Boscarì F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. Version 2. *Diabetes Ther.* 2020 May 11;11(6):1-11. doi: 10.1007/s13300-020-00829-7. Online ahead of print. PMID: 32395187 Free PMC article.
4. Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A, Giglio C, De Angelis R, Lupoli R, Masulli M, Riccardi G, Rivellese AA, Bozzetto L. Blood Glucose Control During Lockdown for COVID-19: CGM Metrics in Italian Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Jun 15;dc201127. doi: 10.2337/dc20-1127. Online ahead of print. PMID: 32540921 No abstract available.
5. Maddaloni E, Coraggio L, Pieralice S, Carlone A, Pozzilli P, Buzzetti R. Effects of COVID-19 Lockdown on Glucose Control: Continuous Glucose Monitoring Data From People With Diabetes on Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care.* 2020 Jun 5;dc200954. doi: 10.2337/dc20-0954. Online ahead of print. PMID: 32503838 No abstract available.