



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 V - N. 1, 2013

ISSN 2039-8360

LA GESTIONE INTEGRATA
DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

ACE-INIBIZIONE NEL PAZIENTE CON CARDIOPATIA
ISCHEMICA: LA DEMOCRAZIA DELLE DIFFERENZE

LA DENERVAZIONE RENALE NEL TRATTAMENTO
DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA:
EVIDENZE, LIMITI E PROSPETTIVE

L'AUTOMISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA
NEL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET TERAPEUTICO
E NELLA REGRESSIONE DEL DANNO D'ORGANO

L'AUTOMISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:
COME, QUANDO, PERCHÉ

IL DANNO ARTICOLARE NELLA PATOLOGIA GOTTOSA

DIABETE E CUORE

La gestione integrata del rischio cardiovascolare <i>Eugenio Roberto Cosentino</i>	5
ACE-inibizione nel paziente con cardiopatia ischemica: la democrazia delle differenze <i>Claudio Borghi, Ettore Ambrosioni</i>	7
La denervazione renale nel trattamento dell'ipertensione arteriosa: evidenze, limiti e prospettive <i>Guido Grassi</i>	12
L'automisurazione della pressione arteriosa nel raggiungimento del target terapeutico e nella regressione del danno d'organo <i>Eugenio Roberto Cosentino, Simone Faenza, Claudio Borghi</i>	16
L'automisurazione della pressione arteriosa: come, quando, perché <i>Agostino Virdis</i>	22
Il danno articolare nella patologia gottosa <i>Gentana Vukatana</i>	25
Diabete e cuore (estratto da "Beyond Glycemia - n. 1, 2013) <i>Giorgio Gentile, Paolo Verdecchia</i>	27

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Elisa Rebecca Rinaldi
Martina Rosticci

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2013 SINERGIE S.r.l.

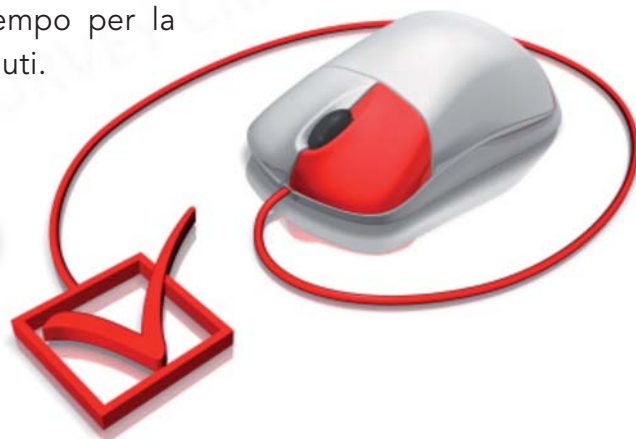
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Iperuricemia Cronica e Rischio Cardiovascolare. La survey CRISTAL sulla gestione dell'iperuricemia cronica nel "mondo reale"

LA SURVEY CRISTAL

- ✓ La malattia da deposito di urato (gotta) è una malattia metabolica dovuta ad un disordine del metabolismo delle purine che porta alla deposizione di cristalli di urato monosodico a livello articolare, con sviluppo di una reazione infiammatoria (artrite gottosa), e nei tessuti extra-articolari con formazione di depositi denominati tofi. La presenza di iperuricemia, definita dal riscontro di livelli circolanti di acido urico >6 mg/dL, rappresenta il prerequisito fondamentale per la deposizione a livello articolare e tissutale di urato. In ragione di ciò sempre più si parla di "iperuricemia cronica con deposito di urato" per definire la gotta.
- ✓ Nel corso degli ultimi decenni un crescente interesse è stato rivolto da parte della letteratura epidemiologica all'acido urico come possibile determinante del rischio cardiovascolare in ragione delle molteplici evidenze che indicano come la presenza di iperuricemia cronica con o senza deposito di urato esponga il paziente ad un aumentato rischio di sviluppare danno d'organo ed eventi a livello cardiaco, cerebrale e renale. Al tempo stesso alcune evidenze scientifiche suggeriscono la possibilità che la correzione dell'iperuricemia possa configurarsi come uno strumento di prevenzione e terapia in ambito cardiovascolare e renale.
- ✓ La Survey CRISTAL ha l'obiettivo di fotografare la percezione del problema iperuricemia con o senza deposito di urato nel mondo reale, quello della pratica clinica quotidiana. La Survey è strutturata in 3 sezioni con domande a risposta multipla relative agli aspetti epidemiologici, clinici e terapeutici. Il tempo per la compilazione del questionario è stimato in 15 minuti.

www.patientandcvr.com



La gestione integrata del rischio cardiovascolare

Eugenio Roberto Cosentino

Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie Nefrologiche dell'Università di Bologna

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di ictus, infarto miocardico ed insufficienza renale. Viceversa, la riduzione dei valori pressori risulta in grado di prevenire lo sviluppo di una considerevole percentuale di tali complicanze, soprattutto di quelle di natura cerebrovascolare, nei cui confronti l'ipertensione arteriosa rappresenta il fattore di rischio preponderante. I dati disponibili negli USA individuano nell'ictus la terza causa di morte in assoluto, responsabile di 150.000 decessi ogni anno; essi suggeriscono inoltre che un adeguato trattamento preventivo può tradursi in una significativa riduzione degli eventi. Tale riduzione è stata stimata nell'ordine del 2% anno prima del 1972 e di circa il 6% anno nel periodo compreso tra il 1972 e il 1991, con una accelerazione del decremento che ha riguardato in eguale misura tutte le categorie di età ed entrambi i sessi. Il 40% dei pazienti colpiti da ictus richiede una riabilitazione attiva e il costo per paziente è stimato in 100.000 dollari. L'ipertensione arteriosa rappresenta inoltre un importante fattore di rischio coronarico nei cui confronti tuttavia, gli elevati valori pressori esplicano un ruolo meno esclusivo rispetto a quello espresso nei confronti della vasculopatia cerebrale. Tutto ciò dipende strettamente dalla multifattorialità della malattia coronarica, che riserva un ruolo di co-fattore, peraltro primario, all'ipertensione arteriosa. In aggiunta a quanto riportato, l'ipertensione arteriosa determina un incremento significativo dell'incidenza di scompenso cardiaco e di arteriopatia periferica. Un ulteriore e rilevante aspetto emerso più recentemente è quello rappresentato dalla relazione tra elevati valori pressori e compromissione della funzionalità renale. Infatti, in accordo con i dati americani, la proporzione di pazienti ipertesi che va incontro ad insufficienza renale

terminale risulta progressivamente crescente, in netta controtendenza rispetto al trend delle complicanze cardiovascolari maggiori. Dato il costo del trattamento dialitico, ciò comporterà un preoccupante aumento della spesa sanitaria. La situazione in Europa è allarmante. Infatti l'insufficienza renale lieve ha una prevalenza anche più elevata che negli USA, attestandosi al 42%. I gradi moderati, severi e avanzati sono altrettanto frequenti in Europa e nella popolazione americana. Se stimiamo la situazione in Italia (ove mancano rilevazioni dirette), nel nostro paese dovrebbero esserci circa 25 milioni di individui con insufficienza renale lieve o moderata. Tra le popolazioni di pazienti a rischio cardiovascolare, una posizione di assoluto rilievo spetta certamente ai pazienti diabetici che presentano, in media, un'incidenza di complicanze renali largamente superiori a quelle che si osservano nella popolazione non diabetica. Il profilo di rischio risulta poi particolarmente complicato quando il diabete si associa alla presenza di ipertensione arteriosa la quale, peraltro, rende più complesso il quadro clinico in una percentuale di pazienti diabetici superiore al 60% (80% in presenza di proteinuria). La malattia diabetica rappresenta una delle cause principali di insufficienza renale. La nefropatia diabetica non è l'unica nefropatia che si riscontra in un paziente diabetico, in tali pazienti sono frequenti le nefropatie vascolari e non infrequenti, altre glomerulopatie, che richiedono spesso una valutazione biotica. Tutto ciò condiziona i pazienti che presentano tali alterazioni, che si collocano in un ambito di rischio cardiovascolare compreso tra il livello elevato e molto elevato che corrisponde strettamente alle evidenze epidemiologiche. È evidente come la contemporanea presenza di altri fattori di rischio o condizioni cliniche associate sia maggiore nei soggetti ipertesi rispetto alla

popolazione generale. Per una integrazione sinergica al medico di medicina generale spetta il compito della prima diagnosi e della prima impostazione della terapia. Alla sua figura spetta la verifica dell'efficacia, tollerabilità e aderenza al trattamento. Il ruolo dello specialista invece prevede il supporto diagnostico alla prima diagnosi, il controllo dei fattori di rischio di difficile controllo e la gestione delle eventuali complicanze. Il passaggio dalla semplice prescrizione al coinvolgimento del paziente nel problema del rischio cardiovascolare costituisce una delle maggiori peculiarità e novità del ruolo del medico generalista, nella gestione di questi fattori di rischio cardiovascolare. Solo il medico di Medicina Generale, invece, può contestualizzare questo messaggio traducendolo in un tragitto reale che consenta agli ipertesi ad alto rischio di camminare per 30-60 minuti. Anche la letteratura conferma l'importanza dell'intervento del medico nel rendere concreto e utile il consiglio sul corretto stile di vita. Il medico di medicina generale dovrebbe inviare una specie di check-list allo specialista dove indicare il dosaggio dei farmaci, le misurazioni della pressione arteriosa, l'aderenza alla terapia, le indagini diagnostiche e le eventuali notizie sullo stile di vita. Dall'altra parte lo specialista dovrebbe indicare se vi

sono state discrepanze fra le misurazioni cliniche ambulatoriali ed extra ambulatoriali, se vi sono stati messaggi contraddittori sul significato dell'ipertensione arteriosa, provenienti da ambienti non professionali, se l'accesso all'ambulatorio specialistico è stato agevole ed il tempo disponibile per il paziente adeguato. Un buona comunicazione è alla base di una corretta e serena integrazione professionale. Una possibile, ma determinante risoluzione verso una corretta integrazione tra Ospedale e Territorio nella gestione del soggetto ad elevato rischio CV è quella di migliorare l'organizzazione dell'assistenza. La moderna organizzazione di lavoro deve prevedere una medicina di gruppo, di rete o in associazione, un ambulatorio adatto per le patologie più complicate, servizi di telemedicina e servizi di telecomunicazione avanzati. Prima di concludere l'articolo lasciatemi qualche riga per descrivere la prematura scomparsa del nostro amico Fabio Zacà. Oltre ad essere stato un amico per noi della rivista lo ricorderemo sempre come un uomo esemplare per spirito e abnegazione nel lavoro e nella vita. Gli amici della rivista ti dedicano questa breve poesia
Una parola muore appena detta: dice qualcuno. Io dico che solo in quel momento comincia a vivere (Emily Dickinson).
Grazie Fabio

ACE-inibizione nel paziente con cardiopatia ischemica: la democrazia delle differenze

Claudio Borghi, Ettore Ambrosioni
Cattedra di Medicina Interna-Università degli Studi di Bologna
Bologna

Il ruolo insostituibile degli ACE-inibitori nei pazienti con malattie cardiovascolari è la tipica espressione del progressivo incremento di conoscenze incentrate sul ruolo del sistema RAS come determinante dello sviluppo e progressione delle cardiopatie. In particolare la identificazione della molteplicità di azione del sistema RAS, sia in termini di impatto sugli organi bersaglio che di azione plasmatica e tissutale, ha permesso di intervenire in maniera efficace nei confronti del dissesto fisiopatologico che è responsabile di un numero sempre maggiore di malattie cardiovascolari con conseguente ampliamento del beneficio clinico conseguente. Le evidenze di efficacia degli ACE-I nei pazienti con cardiopatia ischemica in generale ed infarto miocardico acuto in particolare risalgono ai primi anni '90 quando fu possibile dimostrare che era possibile prevenire la dilatazione del miocardio infartuato bloccando l'effetto deleterio del sistema RAS (1). A questa osservazione hanno fatto seguito una serie di studi che hanno confermato come tale effetto strutturale si potesse tradurre in un vantaggio in termini clinici (2-4) che ha contribuito a promuovere un impiego estensivo degli ACE-inibitori nel paziente con cardiopatia ischemica ed una ampia presa d'atto da parte dei documenti di consenso europei e nordamericani (5,6). È interessante notare come il progresso in termini terapeutici non abbia coinciso con un analogo curiosità in termini farmacologici relativamente alla importanza degli aspetti comparativi tra i diversi farmaci della stessa classe. Infatti, nonostante le evidenze a supporto della generica efficacia del blocco RAS che caratterizzano gli ACE-inibitori, le modalità e la entità dello stesso a livello

lo soprattutto tissutale differiscono in maniera significativa a seconda del tipo di farmaco preso in considerazione (7,8) con conseguenti potenziali differenze nella efficacia prevalente in specifiche popolazioni di pazienti. Tra i possibili destinatari di un impatto differenziato dei diversi ACE-inibitori, vanno annoverati proprio i pazienti con cardiopatia ischemica ed in particolare con infarto miocardico acuto in ragione soprattutto della ampia differenza evidenziata nella capacità dei diversi ACE-inibitori di inibire l'enzima di conversione a livello miocardico dove si svolge la attività più energica di cardioprotezione legata al blocco RAS. Tale aspetto risulta di rilevanza non trascurabile se è vero che un recente documento di una istituzione governativa americana denominata Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (9) ha ribadito come tra le priorità di ricerca futura in ambito di impiego dei bloccanti del RAS uno degli aspetti che dovrebbe essere indagato più a fondo è proprio " *...the Impact of class effect (impact of differences between specific agents within each class) on ACE-I/ARB effectiveness*". La enfasi posta oggi sul problema deriva dal fatto che nonostante oltre 30 anni di attiva ricerca in ambito di modulazione farmacologica del sistema RAS l'aspetto del confronto tra farmaci è stato sempre rifuggito e non si sono mai proposti studi di comparazione diretta tra diversi ACE-inibitori con caratteristiche farmacologiche differenziate e/o impiegati in popolazioni target con diversa sensibilità potenziale al blocco del RAS. Il programma SMILE si è sviluppato sulla base di questa logica ed alla luce di evidenze farmacologiche che suggerivano come la eterogeneità nell'espletare il proprio

meccanismo d'azione di protezione cardio-vascolare fosse uno degli aspetti più rilevanti dello sviluppo di ACE-inibitori in ambito di prevenzione e terapia (10). In particolare il progetto SMILE ha promosso la evidenza che un particolare ACE-inibitore, zofenopril, in ragione del suo profilo farmacologico e le sue peculiarità in termini di interazione con il sistema RAS cardiaco sia in grado di migliorare la prognosi clinica dei pazienti con cardiopatia ischemica qualora direttamente confrontato con placebo, ma anche con altre molecole della stessa classe caratterizzate da una minore affinità per il tessuto miocardico (2,4). In particolare gli elementi di spicco di tale programma di ricerca comparativa sono stati lo studio SMILE-2 (11), lo studio SMILE-4 (12,13) che hanno dimostrato come l'impiego preferenziale di zofenopril (secondo un disegno sperimentale di tipo randomizzato ed in doppio-cieco) si traduca in una serie di vantaggi di rilevanza clinica che appaiono evidenti nei confronti di due molecole della stessa classe (Lisinopril e Ramipril) e che rappresentano la espressione, in pratica, di un razionale di efficacia presumibile sulla base delle caratteristiche farmacologiche. Una analoga supremazia terapeutica non è stata invece dimostrata per quanto riguarda l'impiego più aspecifico degli ACE-inibitori ossia il trattamento della ipertensione arteriosa e molte delle altre loro molteplici indicazioni cliniche nei confronti delle quali zofenopril si comporta esattamente come ogni altro farmaco della classe. Quindi l'aspetto centrale che caratterizza il programma SMILE è la ricerca della integrazione tra un peculiare razionale farmacologico e la sua trasduzione pratica nei confronti di una popolazione "recettiva" nella quale il beneficio clinico possa risultare amplificato. Ciò rappresenta una modalità di approccio allo studio della efficacia specifica di farmaci della stessa classe che è stata largamente sottovalutata dalla ricerca clinica in ragione di una equivalenza terapeutica di fondo sancita democraticamente, ma su base presuntiva. Tuttavia la valenza democratica del classico approccio "...one size fits all" appare scalfita se si riflette che forse è possibile attribuire un maggiore egualitarismo spostando l'obiettivo terapeutico dalle modalità di intervento al rapporto tra quest'ultime e la entità della loro ricaduta clinica che qualora massimizzata in termini di vantaggi realizzerebbe una reale "democrazia terapeutica". Ciò implica che nelle scelte tra pari i criteri di preferenza dovrebbero privilegiare

scelte orientate a farmaci in grado di determinare il massimo beneficio sulla base delle condizioni cliniche specifiche e nei pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale i dati dicono che tale situazione può realizzarsi soprattutto attraverso l'impiego di zofenopril. La stessa logica propositiva si applica in maniera lineare ad un altro farmaco della medesima classe, il perindopril la cui efficacia clinica inequivocabile emerge soprattutto in popolazioni di soggetti (ipertesi ad alto rischio, pazienti con cardiopatia ischemica cronica) nei quali il successo terapeutico è riconducibile alla maggiore selettività per l'ACE vascolare (14) e la marcata propensione al ripristino della vasodilatazione endotelio-mediata (15) rafforzando il concetto della esistenza nella stessa classe di farmaci "democratici per efficacia" e non per presunzione.

Nonostante il fascino che la diversità può comportare, le evidenze che sia possibile dimostrare differenze sostanziali tra farmaci della stessa classe rappresenta, comunque, un concetto parzialmente controcorrente, che può generare insicurezza per la sua capacità di intaccare certezze che, anche se non dimostrate, appaiono comunque rassicuranti. In questa logica vale la pena di proporre alcune riflessioni in merito che sono frutto di una costante revisione critica delle evidenze emerse dal programma SMILE ed in particolare per quanto attiene ad alcuni aspetti del razionale e della metodologia dello studio SMILE-4 il quale ha rafforzato il concetto di diversità tra le molecole attraverso una rivalutazione della evidenza che possa esistere una interazione farmacologica tra ACE-inibitori ed ASA (12,13) e che tale interazione possa influenzare la efficacia degli ACE-inibitori in maniera differenziata a seconda del profilo farmacologico delle molecole in causa.

Ancora una volta è in gioco il ruolo instabile delle differenze verso la rassicurante uniformità della omologazione farmacologica.

La possibilità di una interazione sfavorevole tra ACE-inibitori ed ASA è stata ripetutamente suggerita (16) ed è stata anche oggetto delle riflessioni di autorevoli di estensori delle linee guida in ambito di insufficienza cardiaca (ESH, ACC-AHA) che pur non affermando con certezza che tale fenomeno esista, hanno suggerito con vigore che il suo ruolo terapeutico deve essere valutato con obiettività. Oggi, la affermazione della esistenza di una interazione farmacologica tra ACEI e ASA è da rite-

nersi plausibile tanto quanto la affermazione della non esistenza della stessa in quanto nessuno degli studi portati a discarico della ipotesi di interazione ha ricavato le informazioni in modo corretto. Infatti la ipotesi di interazione è stata rigettata da studi che dimostravano, a posteriori, come la combinazione di ACEI-ASA fosse più e non meno efficace dell'ACEI da solo come facilmente presumibile quando si confrontano 2 principi attivi con diversa potenzialità preventiva rispetto ad uno soltanto. Ancora più grottesca appare la interpretazione di uno studio più recente (17) in pazienti con insufficienza cardiaca trattati con ACE-inibitori, che dimostra come la prognosi clinica sia immoificata in presenza di ASA il che, o esclude un ruolo preventivo di ASA (demolendo oltre un secolo di certezze) o dice che ASA fornisce un contributo preventivo e terapeutico esattamente eguale alla perdita di efficacia dell'ACE-inibitore. In realtà il solo confronto ragionevole e significativo può essere quello di studi nei quali si sia confrontata la entità della riduzione del rischio relativo di ACE-I vs. placebo con quella di ACE+ASA vs. ASA+placebo ed in questo ambito sono disponibili solo le letture post-hoc degli studi SOLVD e HOPE (18) che dimostrano entrambe come la presenza di ASA riduca la entità del beneficio conseguente all'uso del solo ACE-inibitore. Quindi ogni ipotesi in proposito è sostenibile e il problema deve essere considerato con metodologia rigorosa, come è stato fatto nello studio SMILE-4 ed indagato ulteriormente per chiarirne i contorni e le implicazioni. D'altro canto, se il rischio di una interazione tra ASA e ACE-inibitori fosse categoricamente escluso, non si spiegherebbe come mai il medesimo documento governativo americano citato in precedenza (8) identifichi proprio tra le aree culturalmente carenti e meritevoli di conoscenze la seguente "Impact of concurrent medications (such as **antiplatelet agents**, lipid-lowering medications and other antihypertensives) on ACE-I/ARB effectiveness".

Una ulteriore riflessione sulla metodologia di confronto diretto tra ACE-inibitori derivata dallo studio SMILE-4 è quella relativa alle procedure di randomizzazione che hanno previsto un trattamento uniforme con zofenopril per i primi 3 giorni ed una randomizzazione successiva dei pazienti ad uno dei due ACE-inibitori in gioco. La ragione di tale aggiustamento è semplice: le regole della etica. Infatti, uno dei due contendenti, il ramipril,

non possiede una indicazione per essere somministrato nella fase acuta dell'infarto miocardico, ma solo in fase subacuta (dopo la 3° giornata) in accordo con le evidenze dello studio AIRE (19). Poiché la intenzione degli sperimentatori era il rispetto della etica e l'impiego di tutti i trattamenti raccomandati, è stato necessario prevedere un trattamento in fase acuta con uno dei farmaci con la indicazione e cioè captopril, lisinopril o zofenopril. Nell'ottica di non complicare il disegno sperimentale e sulla base della osservazione scaturita per la prima volta dallo studio SMILE 1 circa la riduzione della mortalità precoce (<24-48 ore) nei pazienti trattati con zofenopril si è pianificato un protocollo che prevedesse il suo impiego in fase acuta.

Per quanto attiene alla natura combinata dell'obiettivo primario, è evidente che in un periodo di osservazione di 12 mesi ed una popolazione di pazienti ad alto rischio come quella dello SMILE-4, la scelta di un obiettivo primario di morbi-mortalità fosse pressochè obbligata ed in essa dovesse giocare un ruolo maggiore il parametro morbilità in ragione dei livelli estremamente ridotti di mortalità attesi sulla base della efficacia quod vitam delle terapie attuali (come dichiarato nella stesura del protocollo depositato a priori). Sul fatto che eventi di diversa rilevanza clinica siano inclusi nell'obiettivo primario con lo stesso peso, (premessi che zofenopril è risultato più efficace su ciascuno dei componenti della morbilità) ciò è tipico di tutti gli studi con obiettivi composti ed in alcuni casi, come quello dello studio MIRACLE che ha dimostrato per primo il ruolo, oggi insostituibile, di atorvastatina nei pazienti con SCA e nel quale il dato che sostiene l'obiettivo primario è il meno rilevante e quello soggetto a maggiore valutazione soggettiva tra quelli codificati (insorgenza di sintomi). Molti altri esempi potrebbero essere fatti nello stesso ambito, ma sarebbe una dimostrazione di pedanteria culturale.

Uno degli aspetti maggiormente analizzati nella valutazione critica dei risultati dello studio SMILE-4 è quello relativo alla apparente dicotomia tra mortalità e morbilità, che è stato ampiamente approfondito e sottoposto al giudizio di un end-point committee indipendente ricavandone una serie di osservazioni non irrilevanti e cioè: a. la differenza assoluta in termini di eventi fatali è stata di **6 pazienti** ed è assai lontana dalla significatività statistica e quindi nell'ambito della pura casualità. Se la statistica conta questo è un dato senza significato, se la sta-

tistica non conta e ciò che importa è il giudizio popolare allora rileggiamo 50 anni di studi clinici;

b. i pazienti randomizzati al gruppo zofenopril presentavano all'ingresso una maggiore prevalenza di fattori prognostici sfavorevoli per mortalità coronarica (% Treated HBP 67.9 vs. 58.1%, prior PTCA 7.1% vs. 3.7%, Prior MI 19.4% vs 16%). Inoltre nell'ambito della totalità dei pazienti deceduti, la maggiore mortalità osservata nel gruppo zofenopril si è associata ad una maggiore percentuale pre-randomizzazione di soggetti con: PAS >90 e <110 mmHg (26 vs. 0%) , FC>110 b/min (42,1 vs 9%), trattamento con beta-bloccanti (26,3% vs 9%), necessità di ricorso temporaneo a farmaci inotropi (31,6 vs. 18.1%). Su differenze numeriche di eventi nell'ordine di poche unità come quelle osservate nello studio SMILE-4 (6/28), le disequaglianze nelle caratteristiche della casistica di base anche se non statisticamente significative possono giocare un ruolo non secondario;

c. tra le cause di morte nello studio, quella per re-IMA è stata responsabile di un numero di decessi pari a 8 nel gruppo zofenopril e 1 nel gruppo ramipril e tali cifre racchiudono la totalità della **differenza assoluta** rilevata in termini di mortalità avvalorando la ipotesi del ruolo negativo dei fattori di rischio di base. Nessuna differenza si è osservata (zofenopril 9/17 vs ramipril 10/17) per quanto riguarda le altre cause di

morte come morte improvvisa, shock cardiogeno o rottura di cuore.

d. Inoltre l'83.4% della differenza in termini di mortalità (5/6) si è verificata entro i primi 30 giorni dopo la randomizzazione che ulteriormente avvalorava le differenze in termini di caratteristiche pre-randomizzazione sull'apparente eccesso di mortalità.

Per quanto attiene al rapporto tra le evidenze dello studio SMILE-4 ed i risultati dello studio SMILE-2 basato su un confronto randomizzato ed in doppio-cieco tra zofenopril e lisinopril in pazienti con IMA sottoposti a trombolisi, i dati dei due studi appaiono largamente in linea. In particolare occorre ricordare che nonostante lo studio SMILE-2 non si proponesse alcun obiettivo clinico di morbi-mortalità (Figura 1), ma solo di sicurezza di impiego, le evidenze emerse comunque dimostrano un trend a favore di zofenopril per quanto riguarda la incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, trend che non raggiunge la significatività statistica in ragione della esiguità del numero di eventi e della limitata durata del follow-up. Ancora una volta le evidenze sembrano supportare una maggiore democrazia nell'impiego del farmaco più efficace anche se ciò comporta uno sforzo di adattamento comportamentale che fino ad oggi è stato in gran parte, ma artificialmente evitato.

In conclusione una serie non trascurabile di evidenze

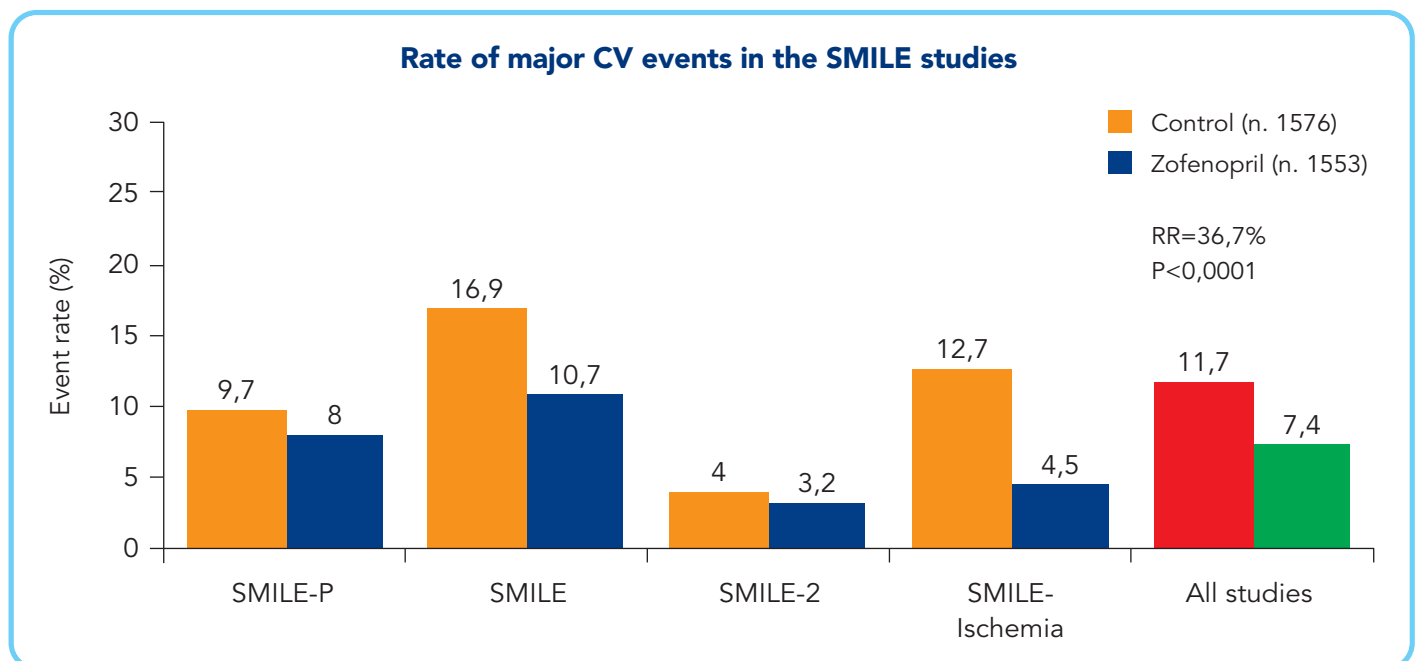


Figura 1

sembra suggerire che se noi consideriamo la efficacia dei farmaci dalla parte del paziente possiamo accorgerci di un concetto di "democrazia inversa" che attribuisce alle differenze un peso prognosticamente favorevole spesso molto più rilevante della eguaglianza. Il motivo forse risiede nel fatto che proprio il substrato clinico della terapia, i nostri pazienti, rappresentano una sorgente di eterogeneità che male si adatta ad una logica di intervento che proponga per tutti la stessa soluzione. Il programma SMILE ha cercato di comprendere se alla diversità farmacologica che caratterizza gli ACE-inibitori corrispondesse una diversa peculiarità terapeutica e forse ha aggiunto solo un piccolo contributo all'impiego corretto ed efficace di questa importantissima classe di farmaci. Per contro è certo che negare tra farmaci della stessa classe sia un valore, fornisce una evidente dimostrazione che alcune volte chiedersi perché e cercare di darsi risposte obiettive potrebbe produrre più vantaggi rispetto al fare della presunzione la prigione del proprio buon senso.

Bibliografia essenziale

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
2. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):101D-110D.
3. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic review of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
4. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al. for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1995; 332: 80-85.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
6. Steg G, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-2619.
7. Cushman DW, Wang FL, Fung WC et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol*. 1989; 28 Suppl 2: 115S-130S.
8. Grover GJ, Slep PG, Dzwonczyk S et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257(3), 919-929 (1991).
9. Crowley MJ, Powers BJ, Myers ER, McBroom AJ, Sanders GD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treatment of ischemic heart disease: Future research needs prioritization. *Am Heart J*. 2012; 163(5):777-782.
10. Mackness GB The future of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7 Suppl 1:S30-4.
11. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am. Heart J*. 145(1), 80-87 (2003).
12. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G; SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012;35:416-423.
13. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S, Cicero AF, Bacchelli S, Esposti DD, Vinereanu D, Ambrosio G, Zava D; on behalf of the SMILE-4 Working Party. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens*. 2013 Apr 1.
14. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, Campo G, Gardini E, Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens*. 2005 Sep;18(Pt 2):142S-154S.
15. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003 Jun;41(6):1281-6
16. Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin-converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation* 113(22), 2566-2568 (2006).
17. McAlister FA, Ghali WA, Gong Y, Fang J, Armstrong PW, Tu JV. Aspirin use and outcomes in a community-based cohort of 7352 patients discharged after first hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2572-8.
18. Cleland JG. Is aspirin "the weakest link" in cardiovascular prophylaxis? The surprising lack of evidence supporting the use of aspirin for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:275-292.
19. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993 Oct 2;342(8875):821-8.

La denervazione renale nel trattamento dell'ipertensione arteriosa: evidenze, limiti e prospettive

Guido Grassi
Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Monza, Università Milano-Bicocca

La resezione chirurgica delle fibre simpatiche renali è in grado di indurre una consistente riduzione dei valori pressori, interferendo favorevolmente con i meccanismi di controllo riflessi ed umorali dell'omeostasi cardiovascolare

Il background fisiopatologico e storico

La procedura della denervazione renale si basa su diverse evidenze sperimentali, che rappresentano il background fisiopatologico di questo innovativo approccio terapeutico all'ipertensione resistente. Tali evidenze possono essere così riassunte. In primo luogo le fibre nervose simpatiche efferenti ed afferenti renali e le loro interazioni con altri sistemi neuromorali svolgono un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa e nello sviluppo e progressione del danno d'organo [1]. In secondo luogo la funzione del sistema nervoso simpatico renale e, in generale, sistemico all'intero apparato cardiovascolare, risulta potenziata nell'ipertensione arteriosa sperimentale e nell'ipertensione essenziale [2-3]. Tutte le forme di ipertensione essenziale (sisto-diastolica, sistolica isolata, mascherata, da camice bianco, giovanile, dell'adulto e dell'anziano) sono infatti caratterizzate da una consistente iperattivazione simpatica, che favorisce lo sviluppo e la progressione dello stato ipertensivo. Da ultimo, numerosi studi effettuati in diversi modelli sperimentali animali di ipertensione evidenziano come la resezione chirurgica delle fibre simpatiche renali è in grado di indurre una consi-

stente riduzione dei valori pressori, interferendo favorevolmente con i meccanismi di controllo riflessi ed umorali dell'omeostasi cardiovascolare [1].

La denervazione renale ha un background storico basato su esperienze di resezione chirurgica dei nervi renali (splancnectomia e simpaticectomia toraco-lombare) effettuate a cavallo degli anni quaranta e cinquanta in pazienti affetti da ipertensione maligna [1]. Pur se efficaci in termini di riduzione pressoria tali procedure sono state abbandonate per l'elevatissima incidenza di complicanze post-chirurgiche, spesso ad esito infausto. Solo dopo circa cinquanta anni il principio della denervazione delle fibre simpatiche renali è stato ripreso in considerazione nel trattamento di una forma particolare di ipertensione arteriosa, quella cioè resistente ai farmaci antipertensivi, associata ad una assai elevata incidenza

Le fibre nervose simpatiche efferenti ed afferenti renali e le loro interazioni con altri sistemi neuromorali svolgono un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa e nello sviluppo e progressione del danno d'organo.

Denervazione delle fibre simpatiche renali mediante l'ablazione a radiofrequenza applicata attraverso un elettrodo stimolare a rotazione intraluminale.

di complicanze coronariche, cerebrovascolari e renali e ad una prognosi sfavorevole [4].

L'approccio che è stato originalmente sviluppato si basa sull'impiego di un catetere intravascolare, posizionato prima in una e poi nell'altra arteria renale, in grado di ottenere una denervazione delle fibre simpatiche renali mediante l'ablazione a radiofrequenza applicata attraverso un elettrodo stimolare a rotazione intraluminale. Il catetere è collegato ad un generatore di radiofrequenza, e diverse applicazioni di radiofrequenza (da 4 a 6 a seconda delle dimensioni dell'arteria) vengono effettuate al fine di ottenere una completa denervazione renale. Nel corso degli ultimi anni, diversi sono stati gli studi pubblicati finalizzati a valutare gli effetti della procedura di denervazione sia sui valori pressori sia su altri target cardio-nefro-metabolico associati, di grande interesse pronostico e terapeutico.

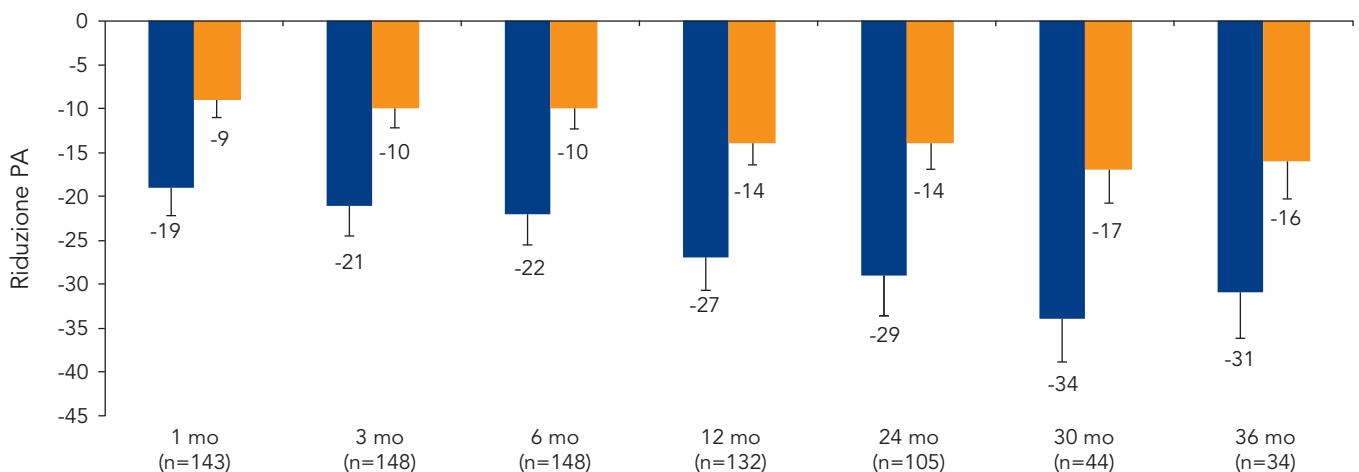
Il programma di Studi Symplicity

Il primo studio pilota è stato lo studio Symplicity HTN-

L'efficacia terapeutica della procedura è stata confermata di recente dall'analisi dei dati di follow-up a 36 mesi dello studio Symplicity HTN-1, con una chiara evidenza di una consistente riduzione sisto-diastolica della pressione arteriosa.

1, condotto in un gruppo di pazienti con ipertensione resistente [5]. Lo studio multicentrico australiano ed europeo ha evidenziato come principale risultato che l'ablazione bilaterale delle fibre nervose simpatiche renali impiegando la metodica appena ricordata determinava una progressiva e significativa riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici durante il periodo di 24 mesi di follow-up. L'efficacia terapeutica della procedura è stata confermata di recente dall'analisi dei dati di follow-up a 36 mesi, con una chiara evidenza di una consistente riduzione sisto-diastolica della pressione arteriosa clinica o sfigmomanometrica (in media circa 30 mmHg per la sistolica e circa 15 per la diastolica) (Figura 1). A distanza di circa due anni dallo studio pilota, è stato pubblicato un secondo studio, il Symplicity-HTN2 [6], con l'evidenza che 24 mesi dopo la procedura i valori pressori rimanevano ben controllati. La riduzione pressoria si accompagna a una significativa ridu-

Riduzione pressoria (PA) sistolica (istogrammi blu) e diastolica (istogrammi arancioni) registrate durante il follow-up dello studio Symplicity-HTN1 (36 mesi)



MO: mesi.
I numeri tra parentesi si riferiscono ai pazienti seguiti nei diversi periodi di follow-up

modificata da biblio 5

Figura 1

Schema raffigurante le aree di ricerca presenti e future finalizzate a valutare gli effetti della denervazione renale su parametri cardiovascolari, metabolici e renali

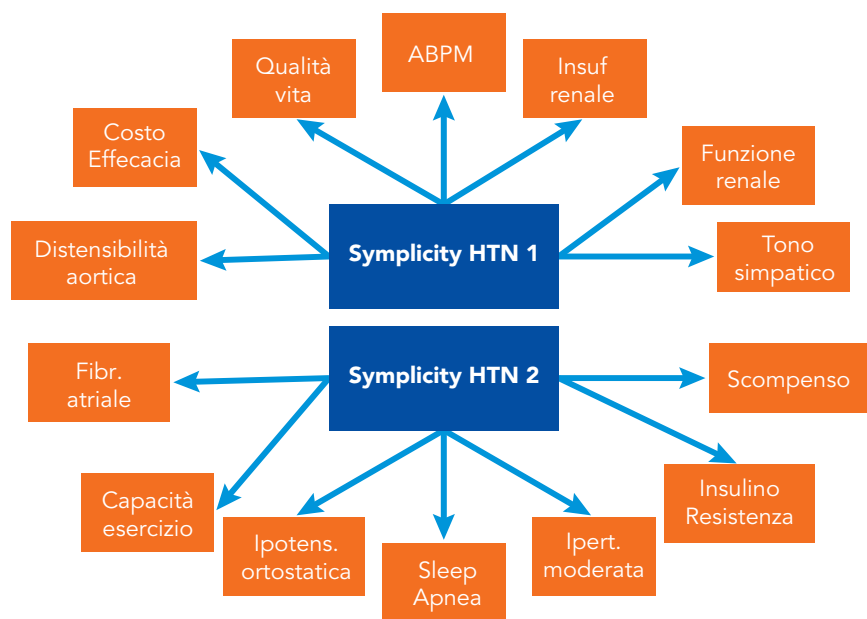


Figura 2

zione dello spillover sistemico della noradrenalina, indicando il verificarsi di una simpato-inibizione generalizzata e sostenuta [7]. Rispetto al primo studio diverse sono state le modifiche ed i miglioramenti del protocollo. Lo studio Symplicity 2 ha infatti previsto una randomizzazione dei pazienti alla procedura o all'osservazione, con possibilità, dopo sei mesi dall'arruolamento dei pazienti, di effettuare anche nel cosiddetto gruppo di controllo la denervazione renale. Inoltre, accanto alla valutazione sfigmomanometrica dei valori pressori (procedura che risulta inficiata da tutta una serie di limiti tra cui la cosiddetta "reazione d'allarme" alla misurazione pressoria) lo studio ha previsto in un sottogruppo di pazienti l'impiego del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore, con conferma di una efficacia antipertensiva della procedura, seppure di entità più limitata rispetto a quanto osservato per la pressione clinica (in media 11 mmHg per la sistolica e 7 per la diastolica). E' attualmente in corso negli Stati Uniti, sempre in ipertesi resistenti alla politerapia farmacologica, lo studio Symplicity-HTN3 che prevede la valutazione della efficacia terapeutica della procedura

sulla pressione ambulatoria delle 24 ore, senza possibilità di modifiche dello schema terapeutico seguito dal paziente nei primi sei mesi post-denervazione e con un follow-up pari a tre anni [8].

Gli effetti cardio-nefro-metabolici

Tutta una serie di altri studi è stata di recente pubblicata o è in corso di avanzata effettuazione con l'obiettivo di valutare la sicurezza di impiego della metodica sulla funzione renale e i suoi effetti sul danno d'organo bersaglio [1-2, 9-10] (Figura 2). I risultati di queste ricerche possono essere così sintetizzati. In primo luogo la denervazione renale non altera il filtrato glomerulare e la creatinina plasmatica ma anzi ne determina, nell'arco di un follow-up pari ad un anno, una stabilizzazione, rallentando dunque la progressione costante

della disfunzione renale osservata nell'ipertensione resistente. La metodica inoltre 1) favorisce la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, migliorando la disfunzione diastolica, 3) riduce la pressione aortica centrale, 4) migliora la distensibilità arteriosa, 5) svolge effetti metabolici favorevoli, migliorando la sensibilità insulinica ed il profilo glicemico in pazienti con sindrome metabolica e diabete, 6) ha effetti antiaritmogeni, specie nel caso della fibrillazione atriale, 7) preserva la funzione renale, svolgendo effetti antiproteinurici e 8) determina una riduzione della severità della sindrome delle apnee ostruttive, spesso associata allo stato di ipertensione resistente. Tutti questi effetti si traducono, secondo i dati di una recentissima pubblicazione, in un netto miglioramento della qualità della vita del paziente iperteso.

E' stato pubblicato un secondo studio, il Symplicity-HTN2, con l'evidenza che 24 mesi dopo la procedura i valori pressori rimanevano ben controllati. La riduzione pressoria si accompagna a una significativa riduzione dello spillover sistemico della noradrenalina.

La denervazione renale non altera il filtrato glomerulare e la creatinina plasmatica ma anzi ne determina, nell'arco di un follow-up pari ad un anno, una stabilizzazione, rallentando dunque la progressione costante della disfunzione renale.

Assai scarsi, se non addirittura mancanti, sono ancora i dati sugli effetti della procedura sulla variabilità pressoria a breve e lungo termine (cosiddetta variabilità tra giorni), parametri cioè di grande rilevanza in termini prognostici.

Quesiti aperti e prospettive di impiego

Diversi sono gli interrogativi ancora insoluti relativi alla denervazione renale e ai suoi effetti cardio-nefro-metabolici [1-2]. Ad esempio non è noto se col passare del tempo dalla effettuazione della procedura si verifichi anche nell'uomo, come riportato nell'animale da esperimento, una reinnervazione renale e se a tale processo consegua un ripristino di valori pressori elevati. Inoltre rimane ancora incerto l'effetto della procedura su pressioni alternative a quella clinica, in quanto, come ricordato, assai scarse e limitate nel follow-up temporale sono le informazioni raccolte sull'efficacia della procedura sulla pressione ambulatoria delle 24 ore (e sui periodi diurni e notturni) nonché sulla pressione domiciliare, che hanno, come noto, una rilevanza in termini prognostici più marcata rispetto alla pressione sfigmomanometrica tradizionale. Assai scarsi, se non addirittura mancanti, sono ancora i dati sugli effetti della procedura sulla variabilità pressoria a breve e lungo termine (cosiddetta variabilità tra giorni), parametri cioè di grande rilevanza in termini prognostici. Infine l'acquisizione di dati più consistenti sugli effetti della procedura sul danno d'organo cardiaco nonché renale rappresenta un obiettivo di studi attualmente in corso di esecuzione.

Pur con queste incertezze, la denervazione renale si configura come tecnica di grande interesse scientifico e di notevole potenzialità cliniche, considerando anche che ad oggi oltre 50 sono i brevetti depositati relativi a nuovi modelli di denervazione renale da impiegare

nell'uomo. Grandi speranze sono riposte negli studi in corso di esecuzione sull'impiego della denervazione renale nello scompenso cardiaco, condizione clinica ancora oggi associata ad elevata mortalità in cui l'attivazione simpatica rappresenta un target importante della terapia. Da considerarsi, almeno per ora, con cautela l'impiego della metodica nel trattamento dell'ipertensione arteriosa non resistente di grado moderato o severo, in quanto la terapia farmacologica disponibile nella pratica clinica è in grado di assicurare una elevata efficacia terapeutica associata ad una protezione d'organo, che rimane da dimostrare nel caso della denervazione renale.

Bibliografia

1. DiBona GF, Esler MD. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol* 2010; 298:R245-253.
2. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:837-841.
3. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Novel antihypertensive therapies: renal sympathetic nerve ablation and carotid baroreceptor stimulation. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14:567-572.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-1411
5. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-1281.
6. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909.
7. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934.
8. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the Symplicity HTN-3 Trial. *ClinCardiol.* 2012;35:528-535.
9. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:901-909
10. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control inpatients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559-565.

L'automisurazione della pressione arteriosa nel raggiungimento del target terapeutico e nella regressione del danno d'organo

Eugenio Roberto Cosentino, Simone Faenza, Claudio Borghi
Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie Nefrologiche dell'Università di Bologna

L'automisurazione della pressione arteriosa aumenta la possibilità di raggiungere il target terapeutico, favorendo, quindi, la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti ipertesi in generale ed in particolare in quelli ad alto rischio cardiovascolare, più esposti al rischio di avere un evento futuro

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati. L'aterosclerosi è la condizione patologica responsabile della maggior parte degli eventi cardiovascolari e può essere considerata come il punto di arrivo di numerosi fattori predisponenti quali l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete, l'invecchiamento e il fumo di sigaretta. Nonostante la crescente attenzione nei confronti della prevenzione cardiovascolare, ancora oggi si registra un elevato livello di morbilità e di mortalità attribuibile alle complicanze cliniche dell'aterosclerosi. Diventa quindi fondamentale identificare, all'interno di una data popolazione, gli individui più esposti ai fattori di rischio cardiovascolare e conseguentemente con la più alta probabilità di andare incontro ad eventi morbosi, pur in assenza di evidenti manifestazioni cliniche. La prevenzione cardiologica ha fatto proprie queste evidenze epidemiologiche sviluppando il concetto di rischio cardiovascolare globale assoluto che definisce, con un singolo valore, la probabilità di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore in un dato periodo di tempo (in genere 10 anni), fornendo al tempo stesso una stima che esprime l'effetto contemporaneo e combinato di molti parametri (sesso, età, pressione arteriosa, colesterolemia, diabete o abitudine al fumo di sigaretta) che difficilmente l'osservazione clinica può valutare obiettivamente e in modo preciso, tenendo

conto che generalmente si tende attribuire maggiore importanza all'alterazione grave di un singolo fattore più che a modeste alterazioni contemporanee di numerosi fattori. La carta del rischio è una raffigurazione grafica di classi di rischio globale assoluto e rappresenta uno strumento rapido e semplice per stimare la probabilità di eventi cardiovascolari maggiori in individui esposti a uno o più fattori di rischio e graduare pertanto l'intensità dell'intervento preventivo. Tuttavia, nonostante l'approccio tradizionale sia raccomandato dalle linee guida nazionali e internazionali ha nel tempo rivelato i suoi limiti dal momento che è stato dimostrato che il solo calcolo del rischio cardiovascolare globale non consente di identificare tutti i soggetti che andranno incontro ad eventi avversi, né tutti i soggetti esposti a fattori di rischio sviluppano necessariamente le complicanze cliniche dell'aterosclerosi. Sebbene vi sia una correlazione tra livello di esposizione ai fattori di rischio e gravità dell'aterosclerosi, esiste infatti una estrema variabilità individuale nello sviluppo ed estensione

Nonostante la crescente attenzione nei confronti della prevenzione cardiovascolare, ancora oggi si registra un elevato livello di morbilità e di mortalità attribuibile alle complicanze cliniche dell'aterosclerosi.

L'identificazione dei valori pressori "reali" dell'individuo è essenziale per la corretta stima del rischio CV globale e per l'ottimizzazione delle scelte terapeutiche.

della malattia, che dipende da diversi fattori: la suscettibilità genetica, lo stile di vita, l'interazione di fattori di rischio classici ed emergenti (obesità, sindrome metabolica e infiammazione), nonché la durata di esposizione a un dato fattore di rischio. Si tratta di elementi significativi che non vengono presi in considerazione nel calcolo del rischio cardiovascolare globale e che rendono pertanto imprecisa la quantificazione del rischio individuale. L'ipertensione arteriosa (IA) rappresenta uno dei principali determinanti del rischio cardiovascolare (CV), sia nei pazienti ipertesi che in quelli ad aumentato rischio CV. L'identificazione dei valori pressori "reali" dell'individuo è essenziale per la corretta stima del rischio CV globale e per l'ottimizzazione delle scelte terapeutiche. L'automisurazione della pressione arteriosa (PA), ovvero la misurazione dei valori pressori da parte di un individuo al di fuori dell'ambulatorio medico - a casa, sul posto di lavoro, o altrove - è una modalità di rilevamento della PA, valida e accreditata dalle attuali linee guida internazionali. Tale metodica è in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica dello stato ipertensivo, anche grazie all'identificazione dell'ipertensione clinica isolata (definita precedentemente "ipertensione da camice bianco") e dell'ipertensione mascherata, e di verificare l'adeguatezza ed efficacia della terapia antipertensiva nei pazienti ipertesi trattati. A differenza delle misurazioni cli-

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa è in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica dello stato ipertensivo, anche grazie all'identificazione dell'ipertensione da camice bianco e dell'ipertensione mascherata, e di verificare l'adeguatezza ed efficacia della terapia antipertensiva nei pazienti ipertesi trattati.

niche tradizionali effettuate nell'ambulatorio medico, l'automisurazione della PA, permettendo la rilevazione di molteplici misurazioni della PA durante la giornata, fornisce una stima più accurata dei "reali" valori pressori dell'individuo in diverse condizioni psico-fisiche ed è quindi più rappresentativa del carico pressorio medio giornaliero al quale il sistema CV dell'individuo è esposto in un determinato intervallo di tempo. L'automisurazione domiciliare presenta vantaggi e svantaggi che sono elencati nella tabella 1. È noto, infatti, che la PA presenta continue fluttuazioni nell'arco delle 24 ore, in funzione dell'attività individuale, delle emozioni, dei fattori di stress ambientali, dei fattori fisiologici e di eventuali trattamenti farmacologici; variabili queste che devono essere considerate nel corso della valutazione dello stato ipertensivo. La stessa visita clinica presso l'ambulatorio medico rappresenta per il paziente un fattore di stress e può associarsi ad una "reazione di allarme", che può determinare un rialzo pressorio. È stato, infatti, dimostrato mediante monitoraggio continuo intra-arterioso battito-battito della PA, che i valori pressori nel corso della visita medica aumentano rispetto ai valori pre-visita da 4 a 75 mmHg (media 27 mmHg) e da 1 a 36 mmHg

Vantaggi e svantaggi dell'automisurazione della pressione arteriosa

Vantaggi	Svantaggi
Permette di ottenere più misurazioni della pressione arteriosa, in orari diversi della giornata, fornendo una maggiore riproducibilità dei valori pressori "veri"	Atteggimento terapeutico definito sulla base dei valori pressori rilevati presso l'ambulatorio medico
Migliore accuratezza diagnostica dello stato ipertensivo in quanto riconosce l'ipertensione clinica isolata e quella mascherata	Può indurre ansia nel paziente, risultante in un eccessivo controllo di valori pressori
Riduce il numero delle visite per effettuare una corretta diagnosi dello stato ipertensivo	Misurazioni della pressione arteriosa possono essere inaccurate (device non calibrati o non validati, non adeguata rilevazione, errori metodologici di rilevazione da parte del paziente)
Metodica semplice e non costosa	Modifiche della terapia autonome da parte del paziente sulla base dei valori pressori rilevati
Buona riproducibilità	
Buon significato prognostico	
Aumenta il coinvolgimento attivo del paziente e la compliance alla terapia	
Può facilitare un migliore controllo dei valori pressori in corso di trattamento farmacologico	

Tabella 1

(media 15 mmHg), rispettivamente per la PA sistolica e diastolica. Rispetto alla misurazione della PA presso l'ambulatorio medico, l'automisurazione della PA ha quindi, il vantaggio di minimizzare l'effetto dei fattori che influenzano i valori pressori. Ciò è soprattutto vero quando le rilevazioni pressorie vengono effettuate in condizioni accuratamente standardizzate e con dispositivi elettronici validati ed affidabili. Nonostante i valori pressori misurati presso l'ambulatorio medico siano i valori su cui viene effettuata la diagnosi di IA, la maggiore accuratezza diagnostica dello stato ipertensivo, ottenibile integrando anche le misurazioni dell'automisurazione della PA, si traduce parallelamente in una più corretta valutazione del rischio CV del paziente. Infatti, non solo il rischio CV aumenta più rapidamente con i valori della PA rilevati mediante automisurazione della PA ma il rischio di morte per malattie cardiovascolari aumenta progressivamente dai valori pressori normali al domicilio e nell'ambulatorio medico, all'ipertensione clinica isolata, a quella mascherata, e, infine, in presenza di elevati valori pressori sia al domicilio che presso l'ambulatorio medico. Il ruolo dell'automisurazione della PA nella definizione del rischio CV è supportato anche dalla capacità che questa metodica ha nel predire il rischio futuro di eventi. Questi dati evidenziano anche che l'automisurazione della PA aumenta la possibilità di raggiungere il target terapeutico, favorendo, quindi, la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti ipertesi in generale ed in particolare in quelli ad alto rischio CV, più esposti al rischio di avere un evento CV futuro. Infatti, sebbene sia ben noto che la riduzione della PA porta ad una significativa riduzione sia della comparsa di ictus che di malattia coronarica, a tutt'oggi solo una minoranza di persone, per lo più di sesso maschile, trattate per l'IA raggiungono un buon controllo della PA in accordo con i livelli pressori raccomandati dalle linee guida. A fronte di ciò l'esperienza insegna che la PA di un soggetto oscilla

E' stato, infatti, dimostrato mediante monitoraggio continuo intra-arterioso battito-battito della PA, che i valori pressori nel corso della visita medica aumentano rispetto ai valori pre-visita da 4 a 75 mmHg e da 1 a 36 mmHg, rispettivamente per la PA sistolica e diastolica.

La variabilità pressoria a breve termine è risultata associata a maggiore prevalenza di danno d'organo cardiaco, microvascolare e carotideo.

più o meno ampiamente attorno a valori medi, sia nel breve periodo (in diversi momenti di una visita o all'interno di una giornata), sia per tratti di tempo più lunghi (Tabella 2). E' opinione comune - le stesse linee guida americane ed europee riportano il concetto nei seguenti termini - che tale instabilità sia da considerare un semplice "ostacolo" alla stima dei reali valori di PA di un soggetto e che solo la media di più misurazioni in diversi giorni o mesi possa darne un'immagine più veritiera. La variabilità pressoria a breve termine è risultata associata a maggiore prevalenza di danno d'organo cardiaco, microvascolare e carotideo. In tutti questi studi, a parità di valori pressori medi delle 24 ore, i soggetti con più ampia variabilità (indicata da una più elevata deviazione standard della PA), mostravano un più marcato danno d'organo. Inoltre una serie di studi che hanno esaminato pazienti ipertesi, già in terapia e non trattati, soggetti anziani, soggetti con insufficienza renale cronica terminale, con pregresso ictus, con diabete mellito di tipo 2 hanno messo in evidenza che la variabilità della pressione arteriosa nelle 24 ore si associava ad un maggiore rischio di mortalità per tutte le cause, o di eventi cardiovascolari mortali e non. Lo studio Osahama e Pamela hanno evidenziato come una ampia variabilità pressoria a breve termine si associ ad una maggiore mortalità nella popolazione generale. Osservazioni interessanti sulla variabilità pressoria sono estrapolate dai lavori di Peter Rothwell, i cui risultati sono stati riassunti in quattro lavori pubblicati contemporaneamente sulle riviste Lancet e Lancet Neurology. Le considerazioni di Rothwell e collaboratori, derivano dall'analisi post-hoc dei dati dell'UK-TIA aspirin trial, uno studio clinico di prognosi condotto nei primi anni '80 su una popolazione di 1324 soggetti con pregresso TIA sottoposti per circa 5 anni a visite di controllo quadrimestrali, il cui end-point era rappresentato dalla recidiva dell'evento cerebrovascolare. I dati hanno evidenziato che la riproducibilità tra i valori di PA misurati ad una visita ed alla successiva è debole, anche a condizioni cliniche e terapia invariata e che per ogni individuo

"Espansione" del concetto di variabilità pressoria e nuova rilevanza

1. A breve termine

Effetto camice bianco

2. A medio termine

DS diurna (MPA)

Dipping (MPA)/OH

Surge (MPA)/OHT

PA mattutina e serale (domiciliare)

3. A lungo termine

Da visita a visita (visit-to-visit)

Domiciliare

Tabella 2

Analisi post-hoc di RCTs: valore predittivo indipendente della variabilità pressoria "da visita a visita" (soggetti con pregresso TIA o ictus)

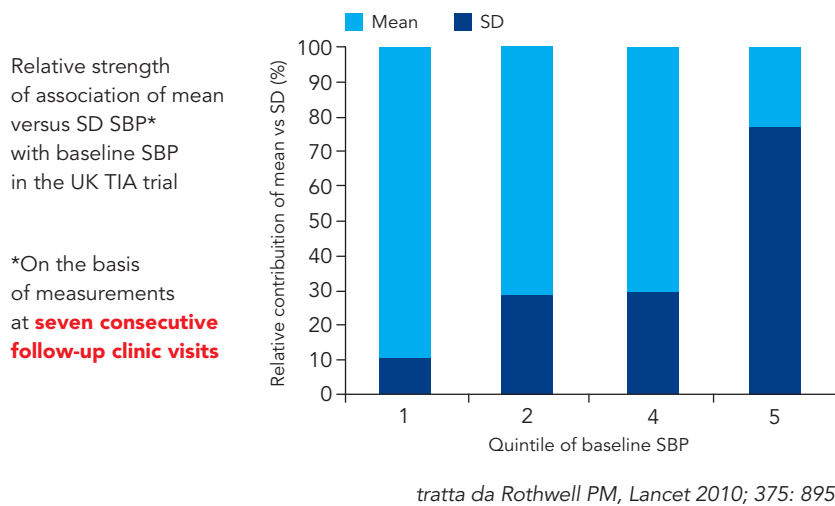


Figura 1

la tendenza ad avere valori poco riproducibili da visita a visita può essere stimata dal calcolo della deviazione standard della media di PA sistolica e diastolica, tanto meglio se si dispone di un adeguato numero di misurazioni (Figura 1). Il rischio di ictus aumentava esponenzialmente all'aumentare della variabilità della PA sistolica visita a visita di ogni soggetto ed i pazienti con più elevata variabilità, rispetto a quelli con variabilità bassa, avevano un rischio più che triplicato (HR 3,27), indipendentemente dai valori medi di PA durante il follow-up, dall'età e dal sesso. La variabilità della PA diastolica al contrario non era significativamente associata al rischio di ictus. La PA sistolica massima riportata durante lo studio per ogni paziente, inoltre, era un importante predittore di ictus soprattutto nei soggetti con bassa PA sistolica media (HR 4,95 nei soggetti con PA sistolica media <130 mmHg). Analogamente, il riscontro di "ipertensione episodica", cioè aver trovato valori di PA sistolica soltanto occasionalmente elevati (>180 mmHg) a fronte di una PA stabilmente normale durante le restanti visite, si associava ad un rischio più alto rispetto ai pazienti con ipertensione costantemente elevata per tutto il periodo di osservazione. E' stato poi documenta-

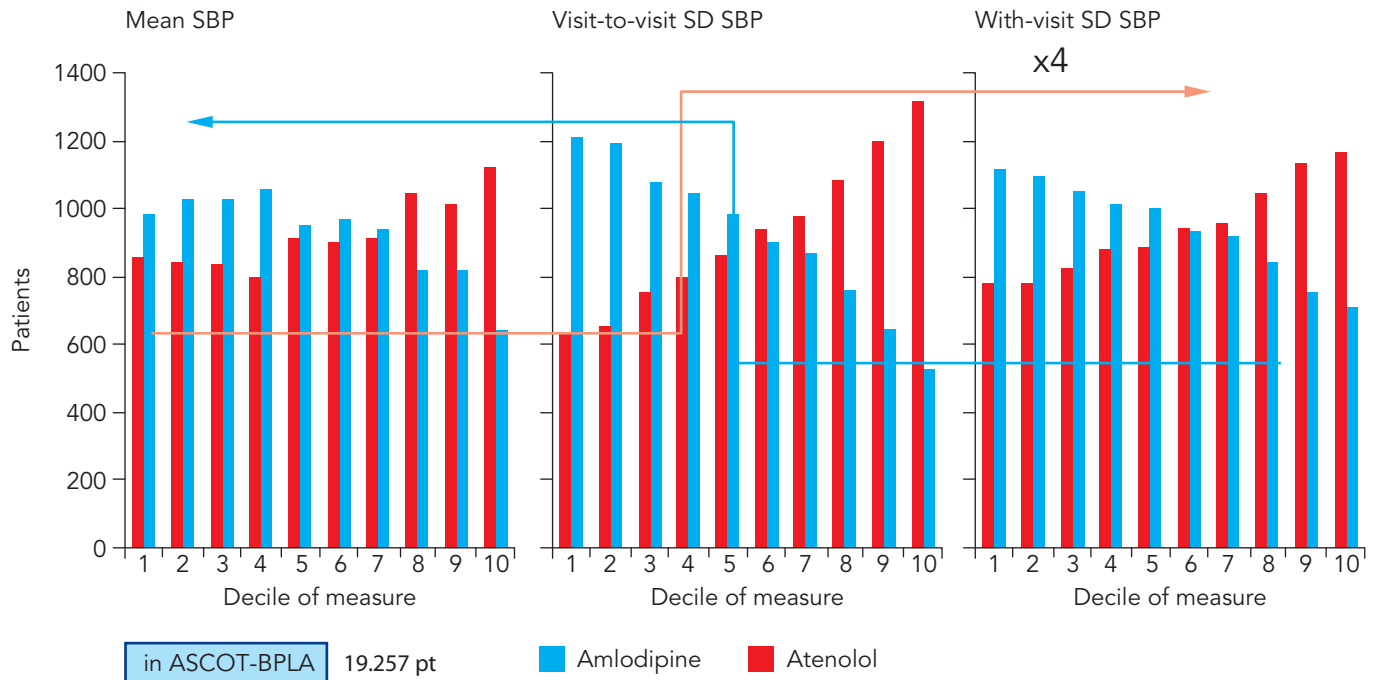
Nel gruppo atenololo dell'ASCOT, la probabilità dei soggetti di avere un'elevata variabilità della PA sistolica visita a visita era circa 4 volte superiore dei soggetti randomizzati ad amlodipina.

to che questa sorta di "instabilità individuale" della PA contribuiva per circa il 50% alla deviazione standard complessiva della media della PA di tutti i soggetti. Nell'articolo Effects of b-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke sono stati analizzati tutti i 19.257 pazienti dello studio ASCOT e 4.396 soggetti dello studio MRC randomizzati ad atenololo vs terapia diuretica vs placebo, per testare questa ipotesi in soggetti ipertesi in trattamento rispetto all'end-point ictus. Entrambi questi studi si caratterizzavano per il fatto che la relazione tra PA raggiunta durante trattamento ed ictus era complessivamente debole, né tantomeno i comuni fattori di rischio erano sufficienti a spiegare la differenza nel numero di eventi riscontrata tra i due gruppi che, nel caso dello studio ASCOT, ha comportato l'interruzione precoce dello studio per una prognosi nettamente sfavorevole del gruppo atenololo (Figura 2).

Nel gruppo atenololo dell'ASCOT, la probabilità dei soggetti di avere un'elevata variabilità della PA sistolica visita a visita era circa 4 volte superiore dei soggetti randomizzati ad amlodipina, così come la probabilità di riscontrare una PA sistolica >200 mmHg almeno in un'occasione era più che raddoppiata. In aggiunta, la capacità dell'amlodipina di prevenire gli ictus, superiore di circa il 12% rispetto all'atenololo, non era attribuibile alla differenza di PA media in trattamento tra i due gruppi (di soli 3 mmHg a favore dell'amlodipina), ma all'effetto del farmaco sulla riduzione della variabilità della PA visita a visita, significativamente maggiore nel gruppo amlodipina che nel gruppo atenololo. Lo studio MRC aveva mostrato un precoce aumento del rischio di ictus nel gruppo dei soggetti randomizzati ad atenololo, nei primi anni addirittura superiore al gruppo placebo a dispetto di valori medi di PA significativamente ridotti. Dall'analisi post-hoc dello studio ASCOT, dove i pazienti erano stati sottoposti anche a monitoraggio della PA 24 ore, sono emersi due ulteriori elementi di interesse. Primo: la variabilità visita a visita è scarsamente correlata alle transitorie fluttuazioni della PA a breve termine

Per tale ragione il passo successivo compiuto da Rothwell e collaboratori è stato quello di compiere una metanalisi di tutti i trials di intervento a tutt'oggi pubblicati tentando di individuare in essi la relazione tra le classi di anti-ipertensivi e variabilità della pressione arteriosa.

Effetti dei farmaci antipertensivi sulla variazione interindividuale della pressione arteriosa e il rischio di ictus



tratta dallo studio ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Lancet Neurol 2010; 9: 469

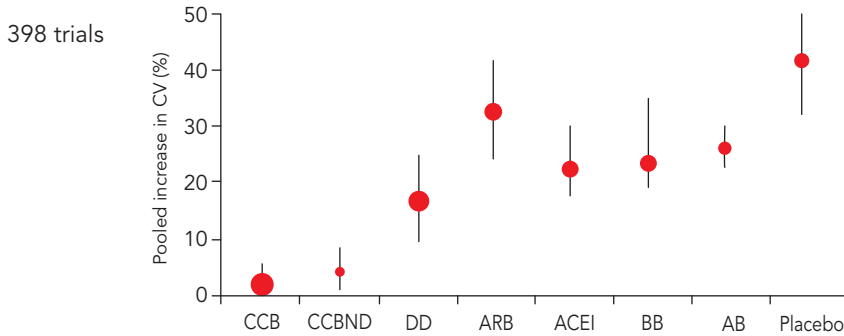
Figura 2

registrabili nell'arco di minuti oppure di ore, quali ad esempio l'effetto "camice bianco" o il transitorio rialzo pressorio mattutino, soltanto debolmente associati al rischio di ictus. Secondo: la variabilità visita a visita della PA sistolica si riduceva durante trattamento anti-ipertensivo consensualmente alla riduzione della PA media; tuttavia tale riduzione risultava significativamente maggiore nei soggetti randomizzati ad amlodipina che in quelli randomizzati ad atenololo. Per tale ragione il passo successivo compiuto da Rothwell e collaboratori è stato quello di compiere una metanalisi di tutti i trials di intervento a tutt'oggi pubblicati tentando di individuare in essi la relazione tra le classi di anti-ipertensivi e variabilità della pressione arteriosa. Infine, analizzando il ruolo della variabilità pressoria nei confronti dei vari end-point, è stata confermata la relazione tra elevata variabilità e rischio di ictus, mentre la relazione con il rischio cardiaco è risultata essere più debole (Figura 3). E' plausibile ipotizzare che la tendenza della PA sistolica ad oscillare più o meno ampiamente sia un mediatore del danno d'organo associato all'ipertensione, la cui importanza risulterebbe uguale o addirittura superiore ai livelli medi stessi di PA sistolica e diastolica. L'ipotesi di Rothwell poggerebbe su 4 considerazioni: la prima dettata

dal fatto che la PA instabile causerebbe danno vascolare, la seconda legata all'elevata suscettibilità al danno cerebrale ischemico per alterata autoregolazione del circolo cerebrale che si manifesta quando fasi di elevata pressione si alternano frequentemente a fasi di bassa pressione, la terza legata all'alterata risposta dei barocettori quando sono esposti a stimoli pressori altamente fluttuanti e l'ultima data il vasospasmo delle arterie cerebrali durante marcati rialzi pressori. I limiti di questi lavori sono legati dal fatto che i risultati emergono unicamente da analisi di trials a posteriori, alcuni dei quali molto datati e con modalità di misurazione della PA non omogenee (PA misurata una sola volta per visita). Di certo il complesso di lavori pubblicati costituisce per ogni medico un richiamo a considerare per ogni singolo paziente l'importan-

Allo stesso modo la misurazione della PA a domicilio e la compilazione di un diario dei valori pressori, purché eseguiti nelle corrette modalità, possono essere utili per stimare la tendenza all'instabilità pressoria di un soggetto, oltre che per la definizione del suo trend pressorio.

Effetti dei farmaci antipertensivi sulla variazione interindividuale della pressione arteriosa e il rischio di ictus



	Patients	Trials	SD (95% CI)	Variance ratio (95% CI)	Change in coefficient of variation (95% CI)
Calcium-channel blockers	34221	134	14.97 (14.74 to 15.46)	0.89 (0.82 to 0.97)	2.25% (-0.9 to 5.5)
Non-dihydropyridine calcium-channel blockers	6777	33	15.92 (15.31 to 16.76)	0.96 (0.84 to 1.10)	4.28% (0.3 to 8.3)
Non-loop diuretic drugs	30090	58	15.65 (15.24 to 16.17)	1.17 (1.01 to 1.35)	16.68% (8.9 to 24.5)
Angiotensin-2-receptor blockers	20748	31	16.74 (16.35 to 17.07)	1.20 (1.04 to 1.39)	32.61% (23.5 to 41.7)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	19235	160	16.95 (16.49 to 17.43)	1.00 (0.91 to 1.10)	22.52% (16.0 to 29.0)
β-blockers	20255	96	17.25 (16.83 to 17.70)	1.15 (1.02 to 1.28)	23.40% (14.5 to 32.3)
α-1 blockers	9540	13	17.00 (16.52 to 17.64)	1.33 (1.08 to 1.63)	26.11% (21.7 to 30.5)
Placebo	14514	119	17.29 (16.79 to 17.75)	1.26 (1.09 to 1.47)	41.74% (32.3 to 51.2)

tratta da Rothwell PM. Lancet 2010;375:938-48

Figura 3

za di ogni singola misurazione della PA, della distribuzione dei valori di pressione attorno alla media in un determinato periodo (come ad esempio il follow-up domiciliare di un paziente iperteso) e di quanto, in ogni occasione, essi si discostino dai valori mediamente riportati. Allo stesso modo la misurazione della PA a domicilio e la compilazione di un diario dei valori pressori, purchè eseguiti nelle corrette modalità, possono essere utili per stimare la tendenza all'instabilità pressoria di un soggetto, oltre che per la definizione del suo trend pressorio. Ai trials prospettici, randomizzati e controllati costruiti ad hoc l'onere di definire il reale peso prognostico della variabilità a lungo termine della pressione arteriosa e l'effetto dei differenti trattamenti farmacologici. Quindi l'auto-misurazione della PA è una metodica semplice, accurata, economica e di ampia diffusione, che deve essere raccomandata prima e durante il trattamento antipertensivo, grazie alla sua capacità, in un'era di risorse sanitarie limitate di massimizzare, il rapporto costo-efficacia della gestione dell'IA.

Bibliografia

- Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. Lancet 1983;ii:695-98.
- Niiranen TJ, Haänninen MR, Johansson J, et al. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk

than office blood pressure. Hypertension 2010;55:1346-50.

3. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. J Hum Hypertens 2010;24:779-85.

4. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009) Hypertens Res 2009;32:3-107.

5. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1-blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 2005;45:142-61.

6. Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A et al. Schedule for Home Blood Pressure Measurement Based on Prognostic Data : The Finn-Home Study Hypertension 2011, 57:1081-86.

7. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens. 1993;11(10):1133-7.

8. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, Pessina AC. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. Arch Intern Med. 1992;152(9):1855-60.

9. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. Am J Hypertens. 1992;5(3):180-6.

10. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A; ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens. 2001;19(11):1981-9.

11. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. Circulation. 2000; 102(13):1536-41.

12. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Lancet 2010;375:895-905.

13. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Lancet Neurol 2010;9:469-80.

14. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Lancet 2010;375:906-15.

15. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. Rothwell PM. Lancet 2010;375:938-48.

L'automisurazione della pressione arteriosa: come, quando, perché

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

L'automisurazione a domicilio è una importante metodica, valida, semplice, economica e gradita al paziente, che ne migliora l'aderenza al trattamento stratificando i livelli pressori su diversi giorni della vita quotidiana

Per oltre un secolo la misurazione della pressione arteriosa (PA) da parte del medico è risultata l'unica possibilità di quantificare i valori pressori di un individuo. Nonostante tale misurazione, denominata PA clinica, sia tutt'oggi valida e largamente utilizzata, da alcuni anni è sorta la consapevolezza che essa presenta notevoli limitazioni, quali la incapacità di osservare la variabilità pressoria che si manifesta nell'arco delle 24 ore, ed il tempo di durata di azione dei farmaci antipertensivi, e la reazione d'allarme che il paziente può subire durante la visita medica, il cosiddetto "effetto camice bianco". Per aggirare tali limiti, è stata proposta la tecnica di automisurazione domiciliare della PA, una tecnica che offre i risultati migliori nel tentativo di ottenere una misurazione quanto più precisa e fedele dei veri valori pressori. Tale metodica sta diventando sempre più diffusa e di uso comune nella diagnosi di ipertensione arteriosa e nella valutazione dell'efficacia della terapia antiipertensiva, recentemente anche riconosciuta dalle Linee Guida ESH 1 e divulgata tra le raccomandazioni della Società Italiana dell'Iipertensione Arteriosa (www.sii.it).

Nei paragrafi seguenti sono riassunte alcune informazioni pratiche relative all'automisurazione domiciliare della PA, nel tentativo di fornire al Medico di Medicina Generale, che quotidianamente si interfaccia con il paziente iperteso, un utile strumento per trarre proficui vantaggi da questa metodica, eliminandone ogni possibile svantaggio.

La tecnica di automisurazione domiciliare della PA, una tecnica che offre i risultati migliori nel tentativo di ottenere una misurazione quanto più precisa e fedele dei veri valori pressori.

Come eseguire l'automisurazione?

Se per un medico le procedure per la misurazione della PA sono molto semplici, ciò non vale per il paziente, se non viene addestrato. Se il paziente non è in grado di apprendere (ad es. paziente con deficit cognitivi o ipovedente), è necessario addestrare un familiare. Occorre fornire semplici e chiare istruzioni scritte (Tabella 1). Oltre a questo, è importante che il medico misuri, in occasione della prima visita, la PA ad entrambe le braccia e quindi identifichi (per scritto !) il braccio di riferimento (con la pressione più alta o comunque sempre il medesimo se non esistono differenze). Inoltre, il bracciale deve avere dimensioni adeguate alla circonferenza del braccio. A questo proposito, si raccomandano 3 tipologie di bracciali per adulti: un bracciale piccolo (camera d'aria 10 x 24 cm) per braccia con circonferenza 22-26 cm; un bracciale standard (camera d'aria 13 x 30 cm) per braccia con circonferenza 27-34 cm; un bracciale grande (camera d'aria 16 x 38 cm) per braccia con circonferenza 35-44 cm. Queste semplici istruzioni consentono di evitare errori, purtroppo ancora assai frequenti, quali una pericolosa sovrastima della PA quando si utilizza un bracciale standard in un paziente obeso.

I più recenti apparecchi automatici rilevano la PA con meto-

Il bracciale deve avere dimensioni adeguate alla circonferenza del braccio.

Gli apparecchi di prima scelta raccomandati sono quelli automatici oscillometrici da braccio, riconosciuti come accurati da studi di validazione effettuati secondo protocolli internazionali.

Istruzioni per la misurazione della pressione con apparecchio elettronico

Aspettare almeno mezz'ora se si è mangiato, bevuto caffè, fumato o fatto sforzi.

Eseguire le misure in condizioni di relax, in ambiente tranquillo e a temperatura confortevole, in posizione comoda, seduti e appoggiati allo schienale da almeno 5 minuti.

Il braccio e il gomito devono essere appoggiati e la manica non deve stringere.

Il bracciale deve essere all'altezza del cuore, con il bordo 2-3 centimetri sopra la piega del gomito.

Non incrociare le gambe!

Non muoversi e non parlare durante la misurazione.

Eseguire almeno 2 misurazioni, a distanza di 1-2 minuti, e ulteriori misurazioni se le prime due differiscono di più di 5 mmHg. La pressione da considerare è la media fra le ultime due.

Annotare subito il valore su un diario, da portare al prossimo controllo.

Non modificare la terapia in base ai valori di pressione!!!

Tabella 1

do oscillometrico, consentendo informazioni equivalenti e forse superiori a quelle ottenute in ambito medico, sia in termini di riproducibilità che di prognosi. Cruciale è la scelta dell'apparecchiatura. Gli apparecchi di prima scelta raccomandati sono quelli automatici oscillometrici da braccio, riconosciuti come accurati da studi di validazione effettuati secondo protocolli internazionali. Un elenco regolarmente aggiornato degli apparecchi per l'automisurazione della pressione arteriosa disponibili sul mercato, che rispondono ai requisiti stabiliti dai protocolli internazionali, sono disponibili sui siti web: www.dableducational.com oppure www.ipertensionearteriosa.net. L'uso degli apparecchi di misurazione al polso o al dito vanno scoraggiati, in quanto possono essere influenzati sia

Nei periodi lontani dalla visita medica si deve eseguire una misurazione della PA a settimana, per quei pazienti che assumono una terapia farmacologica antipertensiva o in quelli a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato...

L'uso degli apparecchi di misurazione al polso o al dito vanno scoraggiati, in quanto possono essere influenzati sia dalle caratteristiche anatomiche del polso o del dito che dal grado di estensione o flessione della mano al momento della misura.

dalle caratteristiche anatomiche del polso o del dito che dal grado di estensione o flessione della mano al momento della misura.

Quando eseguire l'automisurazione?

Le Linee Guida ESH-ESC hanno riassunto le principali condizioni cliniche per le quali si raccomanda l'utilizzo dell'automisurazione della PA a domicilio (Tabella 2). E' consigliabile eseguire due misurazioni della PA al domicilio ottenute al mattino al risveglio, prima di assumere la terapia e due misurazioni ottenute la sera prima dell'assunzione del pasto, da effettuarsi ogni giorno per i sette giorni che precedono la visita medica. Da questi dati vanno eliminate le misurazioni del primo giorno

(più facilmente influenzabili da una reazione emotiva), e calcolare la media dei valori rimanenti. Nei periodi lontani dalla visita medica si deve eseguire una misurazione della PA a settimana, per quei pazienti che assumono una terapia farmacologica antipertensiva o in quelli a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, anche allo scopo di stimolare l'aderenza al trattamento prescritto e l'impe-

Situazioni cliniche che richiedono la misurazione regolare della pressione arteriosa a domicilio

Pazienti in trattamento anti-ipertensivo

Presenza di ipertensione sistolica isolata

Presenza di diabete mellito

Gravidanza

Presenza di insufficienza renale cronica

Co-presenza di ipertensione e diabete

Presenza di ipertensione da camice bianco (PA elevata in ambiente clinico ma normale a domicilio)

Presenza di ipertensione mascherata (PA normale in ambiente clinico ma elevata a domicilio o con il monitoraggio 24 ore)

Tabella 2

gno nel migliorare lo stile di vita 1. Le misurazioni vanno eseguite appena prima dell'assunzione della terapia farmacologica antipertensiva, in genere al mattino. Infine, l'automisurazione a domicilio deve essere eseguita con la supervisione del medico responsabile del paziente, che rimane l'unico interprete dei valori pressori del paziente. La sorveglianza del medico consente di evitare gravi inconvenienti, quali l'utilizzo di uno strumento inaffidabile che fornisca valori inattendibili, o l'autonoma interpretazione da parte del paziente che decida arbitrariamente di modificare la propria terapia.

Perché eseguire l'automisurazione?

I valori soglia di normalità per la PA domiciliare corrispondono a 135/85 mmHg, inferiori ai valori stabiliti per la PA clinica (140/90 mmHg). Tenuto conto di questo, i valori derivanti dall'automisurazione forniscono preziose aggiuntive informazioni al medico sullo stato ipertensivo del paziente. In particolare, valori domiciliari normali accompagnati da PA clinica elevata consentono di slatentizzare un paziente con ipertensione clinica isolata (o da camice bianco), mentre PA domiciliare elevata ma con valori clinici normali evidenziano un paziente con ipertensione mascherata. Se si considera che l'ipertensione clinica isolata ed ancor più l'ipertensione mascherata aumentano il rischio cardiovascolare del paziente 2,3, questi dati sottolineano l'importanza dei valori pressori ottenuti con l'automisurazione, che non sostituiscono bensì implementano i dati della PA clinica. Recenti studi clinici hanno inoltre dimostrato che i valori di PA domiciliare sono migliori predittori di rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla PA clinica 2,4, un dato che deve indubbiamente convincere il medico a far divulgare l'utilizzo di tale metodica nei loro pazienti. Inoltre, l'automisurazione sensibilizza sia il paziente che il medico. Il paziente, coinvolto attivamente

I valori soglia di normalità per la PA domiciliare corrispondono a 135/85 mmHg.

Se si considera che l'ipertensione clinica isolata ed ancor più l'ipertensione mascherata aumentano il rischio cardiovascolare del paziente questi dati sottolineano l'importanza dei valori pressori ottenuti con l'automisurazione, che non sostituiscono bensì implementano i dati della PA clinica.

Perché eseguire l'automisurazione domiciliare della PA

- Fornisce preziose informazioni per il medico sullo stato ipertensivo del paziente
- Rappresenta un valido ausilio nella stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente
- Aumenta la consapevolezza del paziente della propria condizione clinica, motivandolo a migliorare l'aderenza al trattamento ed il proprio stile di vita
- Sensibilizza il medico, più reattivo nell'aggiustamento eventuale della terapia del proprio paziente

Tabella 3

nella gestione della propria condizione clinica, migliora l'aderenza alla terapia farmacologica e tende a migliorare il proprio stile di vita, mentre il medico è stimolato ad una maggior attenzione nell'aggiustamento della terapia al paziente. Tutto questo è un formidabile sostegno al miglioramento del controllo dell'ipertensione nella popolazione (Tabella 3).

In conclusione, l'automisurazione a domicilio è una importante metodica, valida, semplice, economica e gradita al paziente, che ne migliora l'aderenza al trattamento stratificando i livelli pressori su diversi giorni della vita quotidiana. L'automisurazione è un importante ausilio per il medico nella gestione del paziente iperteso. E' auspicabile che i Medici di Medicina Generale incoraggino tale pratica tra i loro pazienti, a patto che essa non sia frutto di una libera iniziativa da parte del paziente, ma al contrario sia sempre interpretata dal medico. Tale metodica è inoltre coadiuvata dai progressi tecnologici, in grado di fornire apparecchi sempre più economici e versatili, combinando funzionalità e vantaggi.

Bibliografia

1. 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;26:1505-1526.
2. 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;47:846-853.
3. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: A meta-analysis. *J Hypertens.* 2007;25:2193-2198.
4. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: The Didima study. *J Hypertens.* 2007;25:1590-1596.

Il danno articolare nella patologia gottosa

Gentana Vukatana

Dipartimento di Medicina Interna, Servizio di Reumatologia, Ospedale S.Orsola- Malpigi, Bologna

La patologia gottosa, se non adeguatamente trattata evolve in una fase cronica, con progressiva comparsa di danno anatomico irreversibile a carico delle articolazioni e dei tessuti molli, che possono determinare una grave e permanente disabilità

La gotta è una malattia metabolica caratterizzata da iperuricemia e deposito di cristalli di urato monosodico (UMS) prevalentemente nelle articolazioni, nei tendini e nei tessuti molli periarticolari. Nella maggior parte dei casi la patologia si presenta con l'artrite acuta che interessa prevalentemente le articolazioni periferiche degli arti inferiori in particolare quello del primo dito del piede, la caviglia ed il ginocchio. Meno frequenti sono le manifestazioni extra articolari come la nefropatia uratica ed il deposito di tofi negli organi interni.

Negli esseri umani, le concentrazioni sieriche di urato si avvicinano al limite teorico di solubilità dell'urato (una concentrazione di 6,8 mg/dl). Quando nel siero la concentrazione di urato supera la sua solubilità, ne risulta la sovra saturazione e quindi l'iperuricemia.

Tutte le condizioni che portano ad una diminuzione della solubilità dell'urato favoriscono quindi la precipitazione dei cristalli. La temperatura, il pH, la pressione sono fattori ben noti che influenzano la concentrazione di un soluto in una soluzione. Mentre l'effetto della pressione sulla solubilità dell'urato è trascurabile, è stato osservato che la sua solubilità diminuisce con la diminuzione della temperatura (1,2) aumentando la nucleolizzazione dei cristalli di urato monosodico.

La ridotta solubilità dell'urato a basse temperature spiegherebbe la preferenza dell'artropatia gottosa per le articolazioni periferiche come il piede e la caviglia, esposte a temperatura più fredde per periodi più sostenuti.

Inoltre l'abbassamento del pH agisce sulla solubilità dell'urato aumentando la tendenza dei cristalli di urato. E' noto che un pH basso aumenta la quantità di calcio ionizzato nel siero, promuovendo notevolmente la nucleolizzazione e l'accrescimento dei cristalli (3).

Le citochine pro-infiammatorie rivestono senza dubbio un ruolo fondamentale nel coordinare la risposta flogistica a contatto con i cristalli di urato monosodico. Un particolare attenzione è stata recentemente dedicata all'azione dell'IL-1 β .

Questa citochina è prodotta sotto forma di precursore inattivo da cellule immunitarie come macrofagi, monociti e cellule dendritiche ed è poi convertita tramite clivaggio nella forma attiva IL-1 β per essere poi secreta dalle cellule. Inoltre la presenza di cristalli di urato monosodico a livello tissutale determina la secrezione di differenti citochine e chemochine, responsabili della risposta flogistica nella gotta: tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6, ligando della chemochina CXC (CXC-L) 1 e 8. L'azione di queste proteine è tuttavia gerarchicamente dipendente dalla secrezione del IL-1 β .

Nell'infiammazione indotta da cristalli di urato monosodico, infatti l'IL-1 β ha un'importanza di gran lunga maggiore rispetto al TNF- α (4). Altri studi sperimentali hanno dimostrato il ruolo fondamentale del CXCL8 nel mediare la risposta flogistica nelle artriti da deposito di microcristalli, sia di urato monosodico che di ossalati di pirofosfato (5-7).

Il quadro clinico di esordio nell'artropatia gottosa, generato dalla risposta immunitaria, si caratterizza per la comparsa di episodi di monoartrite acuta recidivante soprattutto a carico dell'articolazione metatarso-falangea del primo dito del piede, le caviglie, le articolazioni del tarso, le ginocchia e meno frequenti il polso, le

Nella maggior parte dei casi la patologia gottosa si presenta con l'artrite acuta che interessa prevalentemente le articolazioni periferiche degli arti inferiori in particolare quello del primo dito del piede, la caviglia ed il ginocchio.

Negli esseri umani, le concentrazioni sieriche di urato si avvicinano al limite teorico di solubilità dell'urato (una concentrazione di 6,8 mg/dl). Quando nel siero la concentrazione di urato supera la sua solubilità, ne risulta la sovra saturazione e quindi l'iperuricemia.

La ridotta solubilità dell'urato a basse temperature spiegherebbe la preferenza dell'artropatia gottosa per le articolazioni periferiche come il piede e la caviglia, esposte a temperatura più fredde per periodi più sostenuti.

dita delle mani ed il gomito. Il tipico attacco acuto interessa in genere una sola articolazione, è ad insorgenza rapida, si presenta a riposo raggiungendo il picco massimo in 24-48 ore.

Le articolazioni colpite presentano le tipiche espressioni della flogosi al suo massimo livello dell'intensità, divenendo rosse, lucide ed estremamente dolenti dopo poche ore dalla comparsa dei primi sintomi. Una marcata infiammazione dei tessuti molli periarticolari è comune soprattutto quando l'attacco acuto si localizza a livello della caviglia o dell'olecrano. Dopo l'attacco iniziale i pazienti possono non presentare nuovi episodi di flogosi per mesi o anni.

Fattori potenzialmente in grado di innescare l'artrite gottosa sono le malattie acute, le infezioni, le iniezioni con mezzo di contrasto, le condizioni che determinano acidosi, l'aumento o il calo repentino delle concentrazioni sieriche di acido urico, i traumi, gli interventi chirurgici, le fasi di riattivazioni della psoriasi, la chemioterapia, l'inizio della terapia con allopurinolo o febuxostat (8). Nel sesso femminile il primo episodio di artrite acuta compare generalmente più tardi rispetto agli uomini (10 anni circa), si associa frequentemente con la presenza di ipertensione, nefropatia e con un minor consumo di alcool. L'impegno della prima metatarsale è inusuale, e, nelle donne, la gotta spesso è secondaria all'uso di diuretici (9).

La terapia diuretica rappresenta uno dei fattori scatenanti più frequenti di attacco acuto nei soggetti anziani, nei quali è comune l'interessamento contemporaneo di più sedi articolari e la coesistenza nelle stesse articolazioni di artrosi non è rara.

La patologia, se non adeguatamente trattata evolve in una fase cronica, con progressiva comparsa di danno anatomico irreversibile a carico delle articolazioni e dei tessuti molli, che possono determinare una grave e permanente disabilità.

Gli obiettivi del trattamento della gotta sono il controllo sintomatologico durante gli attacchi acuti, la modificazione dei fattori di rischio e la terapia farmacologica per la prevenzione delle recidive e delle sequele croniche. Secondo le linee guida EULAR (8) i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), i corticosteroidi o la colchicina rappresentano il trattamento di prima scelta della gotta acuta; la scelta tra i farmaci dipende dalla presenza di patologie associate, un particolare attenzione viene posta nei pazienti anziani dove la soglia di tossicità risulta essere più bassa.

Un numero considerevole dei pazienti con un attacco di gotta acuta presenta un altro attacco entro 12 mesi (10). In presenza di un primo attacco occorre pertanto iniziare un trattamento non farmacologico dell'iperuricemia; tale trattamento deve inizialmente focalizzare la propria attenzione su alcuni fattori di rischio modificabili, come la dieta e l'assunzione di alcool. In alcuni

Le citochine pro-infiammatorie rivestono senza dubbio un ruolo fondamentale nel coordinare la risposta flogistica a contatto con i cristalli di urato monosodico. Un particolare attenzione è stata recentemente dedicata all'azione dell'IL-1 β .

pazienti la sostituzione del diuretico con un altro farmaco anti-ipertensivo ottiene la diminuzione dell'iperuricemia (8, 11, 12). Una terapia farmacologica volta a ridurre i livelli di urati è indicata nei pazienti con più di due attacchi di gotta per anno, nei pazienti con tofi e nei pazienti che presentano danni all'esame radiografico (13) questo trattamento prevede la somministrazione di un inibitore della xantina ossidasi o di un farmaco uricosurico (8). Il trattamento con questi farmaci non va iniziato prima della risoluzione completa dell'attacco acuto; fluttuazioni dei livelli sierici dell'acido urico possono determinare un'esacerbazione del processo infiammatorio. L'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di livelli di acido urico inferiori a 6 mg/dl (10), la posologia dei farmaci va progressivamente aumentato fino a quando questo obiettivo non viene raggiunto.

Bibliografia

1. Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, Wilcox W. Factors affecting urate solubility in vitro. *Ann Rheum Dis* 1974;3:313-7.
2. Joeb Nj. The influence of temperature on solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum* 1972;15:189-92.
3. Wilcox WR, Khalaf AA. Nucleation of monosodium urate crystals. *Ann Rheum Dis* 1975 ;34: 332-7.
4. So A, De Smedt T, revaz Z, Tschopp J. A pilot study of Il-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R28.
5. Nishimura A, Akahoshi T, Takahashi M et al. Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralizing antibody against interleukin-8. *J Leukoc Biol* 1997; 62:244-9.
6. Terkeltaub R, Baird S, Sears P et al. The murine homolog of interleukin-8 receptor CXCR-2 is essential for the occurrence of neutrophilic inflammation in the air pouch model of acute urate crystal-induced gouty synovitis. *Arthritis Rheum* 1998;41:900-9.
7. Hachicha M, Naccache PH, McColl Sr. Inflammatory microcrystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein 1 and interleukin 8 by human neutrophils: a possible mechanism of neutrophil recruitment to sites of inflammation in synovitis. *J Exp Med* 1995;182:2019-25.
8. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1312-24.
9. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-4.
10. Gutman AB. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum* 1973;16:431-45.
11. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use and risk of gout in men; the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005; 165:742-8.
12. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
13. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003; 349:1647-55.

Diabete e cuore

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 1, 2013

Giorgio Gentile¹, Paolo Verdecchia²

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia

² Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale di Assisi

Non desta meraviglia, pertanto, che sebbene l'interessamento renale rappresenti tuttora la più frequente causa di morbidità nei pazienti diabetici, le complicanze cardiovascolari, in primis infarto del miocardio e stroke, rappresentino invece la prima causa di morte

Introduzione

Il diabete mellito è un'epidemia globale in continua espansione, che rappresenta una sfida per tutta la collettività. Si stima che il numero di pazienti diabetici fosse pari a oltre 370 milioni nel 2012 (Figura 1), in oltre il 90% dei casi di tipo 2, valore che supererà il mezzo miliardo nel 2030, soprattutto per il grande aumento della prevalenza di malattia nei Paesi in via di sviluppo o di nuova industrializzazione, come Cina ed India (1, 2). La concomitante presenza di ipertensione arteriosa, evidente in oltre il 70% dei casi di diabete tipo 2 (3), è senz'altro una delle principali cause dell'aumento della morbidità e mortalità cardiovascolare in questi pazienti, poiché essa raddoppia il rischio di stroke e di morte per tutte le cause, triplica il rischio di coronaropatia ischemica ed accelera la progressione delle complicanze microangiopatiche del diabete (nefropatia, retinopatia e neuropatia) (4,5). In tali pazienti, infatti, per ogni 5 mmHg di incremento della pressione arteriosa sistolica o diastolica si osserva un aumento del rischio di eventi cardiovascolari o morte del 20-30% (6). Non desta meraviglia, pertanto, che sebbene l'interessamento renale rappresenti tuttora la più frequente causa di morbidità in tali pazienti (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004; figura 2), le complicanze cardiovascolari, in primis infarto del miocardio e stroke, rappresentino invece la prima causa di morte (7, 8).

essenzialmente dovute alle classiche lesioni aterosclerotiche e ad alterazioni del normale flusso vascolare. Più recentemente, tuttavia, è stato dimostrato come altri meccanismi fisiopatologici siano almeno altrettanto importanti, se non di più, nel deter-

Numero di pazienti diabetici nelle diverse macroaree globali



Legenda

Colore sulla mappa	Nome della macroarea	Numero di pazienti diabetici
Verde	Europa	55 milioni
Ciano	Nord America e Caraibi	38 milioni
Rosa	Centro America e Sudamerica	26 milioni
Giallo	Africa	15 milioni
Purpureo	Medio Oriente e Nordafrica	34 milioni
Blu scuro	Asia sudorientale	70 milioni
Rosso	Pacifico	132 milioni

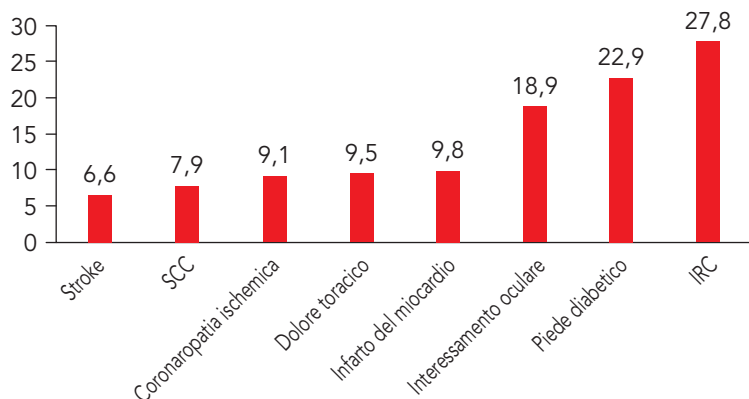
Fonte: International Diabetes Federation, Diabetes Atlas 2012

Fisiopatologia

Per numerosi anni, si è ritenuto che le complicanze cardiovascolari in corso di diabete fossero

Figura 1

Prevalenza delle complicanze relate al diabete mellito

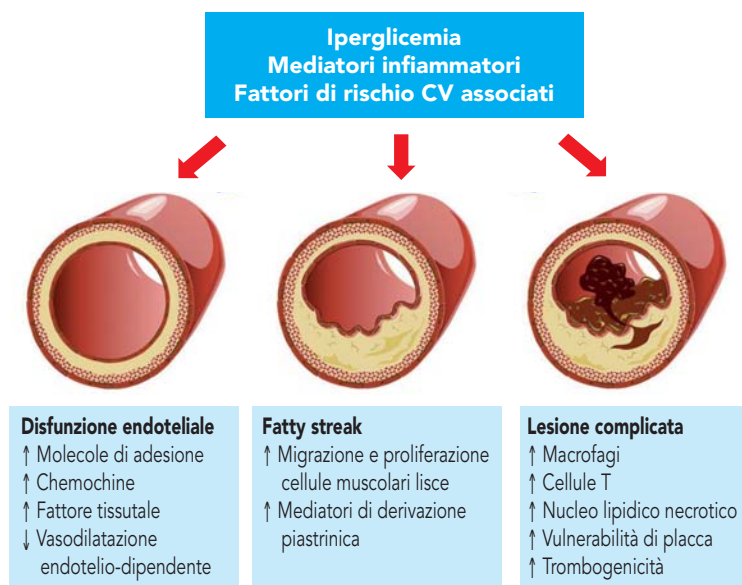


IRC: insufficienza renale cronica; SCC: scompenso cardiaco congestizio

Fonte: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004

Figura 2

Le varie tappe dell'aterogenesi nei pazienti diabetici



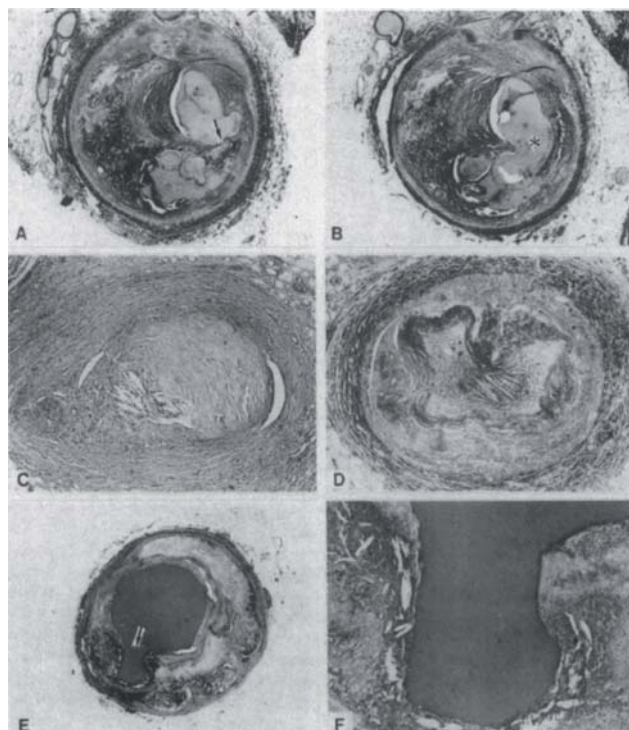
Modificata da Hess e coll. Eur Heart J Suppl. 2012. 14 (Suppl.B), B4-B13

Figura 3

minimo dell'elevato rischio cardiaco di questi pazienti. Anzitutto, le classiche acquisizioni sui processi di aterogenesi hanno conosciuto un considerevole ampliamento (figura 3), ed è oggi noto come lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche sia un processo infiammatorio a più tappe, che inizia con la disfunzione endoteliale per poi progredire sotto l'influenza di specifici fattori di rischio, fra cui l'iperglicemia e l'azione di numerose cito-

Lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche è un processo infiammatorio a più tappe, che inizia con la disfunzione endoteliale per poi progredire sotto l'influenza di specifici fattori di rischio, fra cui l'iperglicemia e l'azione di numerose citochine.

chine, incluse interleukina 6 e tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), che attivano l'endotelio (9) (figura 3). La conseguente espressione di molecole di adesione e l'ulteriore rilascio di mediatori infiammatori e chemochine facilitano il reclutamento di cellule infiammatorie linfomonocitarie e l'amplificazione del processo infiammatorio. Inoltre, l'iperglicemia è anche in grado di incrementare la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la loro migrazione dalla tonaca media (10), nonché di ridurre il rilascio di ossido nitrico (NO), con aumento della vasoconstrizione, dell'aggregazione piastrinica e dei livelli di LDL. Con il progredire delle lesioni aterosclerotiche, si osserva un aumento dell'apoptosi, della proteolisi e dell'accumulo di lipidi, con formazione del cosiddetto nucleo lipidico necrotico della placca. Attraverso questo processo, una placca stabile può trasformarsi in una placca instabile, che tipicamente esibisce un ampio nucleo necrotico, un considerevole infiltrato infiammatorio, ed un cappuccio fibroso sottile e vulnerabile (11). Nei pazienti diabetici, tali placche sono ad elevatissimo rischio di rottura e di secondari eventi tromboembolici. La rottura di placca è quindi emersa come la prima causa di infarto del miocardio e morte cardiaca improvvisa nei diabetici, cosa che era già stata suggerita da studi autoptici risalenti a trent'anni orsono (figura 4) (12), ma che è stata recentemente supportata da eleganti studi basati sull'ecografia endovascolare con istologia virtuale, che hanno documentato come il diabete di lunga durata si associ alla formazione di fibroateromi con sottile cappuccio fibrotico, un fenotipo di placca associato al rischio di rottura e di eventi coronarici (13). Sebbene queste evidenze siano molto suggestive, il paradigma della rottura di placca come sola e unica causa dell'infarto del miocardio nei pazienti diabetici è stato recentemente messo in discussione. Intanto, in un certo numero di casi non è possibile identificare una franca rottura di placca, ovvero il trombo si sviluppa su una placca priva di endotelio, ma altrimenti intatta, una lesione definita come "erosione di placca" (14), oppure in corrispondenza di una placca che presenta delle calcificazioni nodulari(15). Inoltre, una serie di dati suggeriscono come una serie di complesse alterazioni a livello ematologico



Recente rottura di placca ateromasica con rottura del cappuccio fibroso (A, freccia) e sua perdita parziale con formazione di un tragitto fra torrente ematico e materiale lipidico della placca (B, asterisco); ateroemboli in fase di avanzata organizzazione fibrotica a livello dell'arteria marginale sinistra (C) e della discendente anteriore sinistra (D) dello stesso paziente diabetico; cospicua emorragia intimale e breccia della parete vasale da perdita di materiale ateromasico (E,F)

Fonte: Falk e coll. *Br Heart J.* 1983; 50:127-134

Figura 4

(alterata funzione piastrinica, ipercoagulabilità, ipofibrinolisi, mediatori infiammatori, assetto delle lipoproteine, aumento dei markers di lipoperossidazione, apoptosi ed attivazione del sistema immune) e miocardico giocano un ruolo almeno altrettanto importante (16). A proposito di queste ultime, si parla di miocardio vulnerabile per identificare un quadro che contribuisce sia allo sviluppo della sindrome coronarica acuta che dello scompenso cardiaco e delle aritmie, anche fatali (17). Sebbene alcune delle componenti del miocardio vulnerabile siano ancora scarsamente note, altre sono state ben caratterizzate. Ad esempio, un sottogruppo di pazienti diabetici esibisce delle peculiari alterazioni fisiopatologiche, quali anomalie della glicolisi, dell'ossidazione del glucosio e del metabolismo degli acidi grassi liberi, disaccoppiamento dell'ossido nitrico sintasi ed aumento dello stress ossidativo (18), alterazioni dell'omeostasi del calcio, accu-

La rottura di placca è quindi emersa come la prima causa di infarto del miocardio e morte cardiaca improvvisa nei diabetici.

Si parla di miocardio vulnerabile per identificare un quadro che contribuisce sia allo sviluppo della sindrome coronarica acuta che dello scompenso cardiaco e delle aritmie, anche fatali.

mulo di prodotti avanzati della glicazione (advanced glycation end products, AGE), abnorme attivazione del sistema renina-angiotensina, fibrosi miocardica, anomalie funzionali e strutturali dei piccoli vasi e disfunzione del sistema nervoso autonomico, che tutte insieme sono propriamente definite come cardiomiopatia diabetica (19). La cardiomiopatia diabetica può associarsi sia a disfunzione ventricolare sistolica che diastolica. La prima è maggiormente correlata al livello di compromissione del numero e della funzionalità dei miociti, che può causare riduzione della contrattilità, della funzione di pompa e quindi della frazione di eiezione. Quella diastolica, invece, è maggiormente correlata all'accumulo di collagene e allo sviluppo di stiffness miocardica, mediato dagli AGE (20, 21).

Target pressori e rischio di infarto del miocardio e stroke

E' indubbio che la riduzione dei valori pressori consente di osservare un significativo miglioramento degli outcomes cardiovascolari e renali nel paziente diabetico. Nonostante questo concetto sia ormai ampiamente consolidato e avvalorato da numerosi studi di intervento(22-24) e meta-analisi (25, 26), persiste una considerevole incertezza circa i target pressori da perseguire negli ipertesi diabetici. Infatti, nonostante le principali linee guida internazionali raccomandino un target inferiore a 130/80 mmHg (27), valori di sistolica inferiori a 130 mmHg non sono in realtà mai stati raggiunti nel contesto di tre dei principali studi randomizzati controllati che hanno confrontato diversi livelli di controllo pressorio negli ipertesi diabetici, l'Hypertension Optimal Treatment (HOT)(22), l'Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD)(24) e lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (tabella 1) (23). Nello studio HOT, infatti, i valori pressori in corso di trattamento erano pari a 144/85, 141/83 e 140/81 mmHg, nei tre bracci assegnati ad un target diastolico di 90, 85 o 80 mmHg, rispettivamente; tali valori erano invece pari a 132/78 mmHg e 138/86 mmHg, rispettivamente, nei bracci intensivo o standard dello studio ABCD e, infine, a 144/82 e 154/87 mmHg nei bracci "intensivo" e standard dello studio UKPDS. La chiara discrepanza fra quanto raccomandato dalle linee guida ed evidenza disponibile ha spinto la European Society of Hypertension

Principali caratteristiche degli studi randomizzati controllati e delle estensioni post-trial che hanno confrontato diversi target pressori nei pazienti diabetici

Nome dello studio	Anno di pubblicazione	N	Target pressori nei diversi bracci	Livelli pressori in-trial nei diversi bracci	Outcomes principali
HOT	1998	18790	PAD ≤ 90, 85, 80 mmHg	144/85, 141/83 e 140/81 mmHg	Riduzione del 51% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo assegnato a una PAD ≤ 80 mmHg, rispetto al braccio con PAD ≤ 90 mmHg
UKPDS 38	1998	1148	<150/85 vs < 180/105 mmHg	144/82 e 154/87 mmHg	Riduzione delle complicanze relate al diabete e delle morti relate al diabete nel braccio "intensivo"
ABCD	2000	470	PAD < 75 vs 80-89 mmHg	132/78 e 138/86 mmHg	Riduzione del rischio di morte per tutte le cause nel braccio intensivo
ACCORD BP	2010	4733	PAS < 120 vs < 140 mmHg	119,3/64,4 e 133,5/70,5 mmHg	Riduzione del rischio di stroke, ma non dell'outcome primario (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare) o dell'infarto del miocardio nel braccio intensivo

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; N: numero di pazienti arruolati

Tabella 1

(ESH), nel 2009, a sottolineare come l'evidenza a favore di un controllo pressorio intensivo (<130/80) fosse largamente inconclusiva, nonostante un target pressorio inferiore a 140/90 mmHg risultasse di indubbio beneficio negli ipertesi diabetici (28, 29). Il dibattito sulla materia e' divenuto ancora più acceso a seguito della successiva pubblicazione dell'Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes- Blood Pressure Trial (ACCORD BP) (30). Tale studio arruolava pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (emoglobina glicata > 7,5 %), di età superiore a 40 anni, in caso di pregressi eventi cardiovascolari, o 55 anni in presenza di severa malattia aterosclerotica, micro- o macroalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra o almeno due fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi. Duemilatrecentosessantadue pazienti sono stati assegnati ad un controllo pressorio intensivo (pressione arteriosa sistolica < 120 mmHg), gli altri 2371 ad un controllo pressorio standard (< 140 mmHg). A un anno, i valori pressori nei due gruppi erano 119,3/64,4 e 133,5/70,5 mmHg, rispettivamente, mentre la differenza pressoria media tra i gruppi era pari a 14,2 mmHg per la sistolica e 6,1 mmHg per la diastolica. Nonostante questo delta fosse assai significativo e sostenuto nel tempo, dopo 4,7 anni di follow-up non si osservava alcuna differenza tra i due gruppi in termini di endpoint composito primario (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e mortalità car-

diovascolare) o infarto del miocardio. L'unico beneficio evidente era una riduzione del numero di ictus fatali e non fatali nel gruppo con controllo intensivo, a prezzo però di un maggior tasso di eventi avversi seri riferibili al trattamento anti-ipertensivo e di casi di ipokaliemia ed incremento della creatininemia. Ai quesiti sollevati dall'ACCORD BP si sono poi aggiunti quelli sollevati dai dati degli studi osservazionali, come l'analisi post-hoc dello studio International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST), relativa a 6400 pazienti affetti da diabete mellito, ipertensione e coronaropatia, assegnati a tre diversi gruppi sulla base dei valori pressori sistolici medi in corso di trattamento: < 130 (intensivo), 130-140 (standard) e ≥ 140 mmHg (non controllato) (31). Nel corso di 16.893 anni-paziente di follow-up, l'outcome primario - un composito di mortalità per tutte le cause, infarto del miocardio non fatale ed ictus non fatale - era raggiunto dal 12,7, 12,6 e 19,8% dei pazienti dei gruppi intensivo, standard o non controllato, rispettivamente. Pertanto, il controllo pressorio intensivo non si associava ad alcun beneficio rispetto a quello standard, ed era anzi associato ad un incremento del 15% della mor-

La cardiomiopatia diabetica può associarsi sia a disfunzione ventricolare sistolica che diastolica.

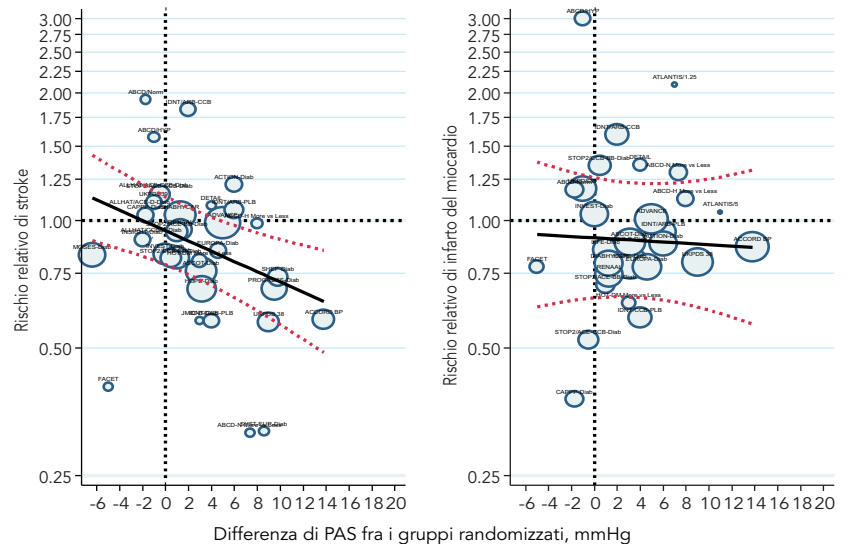
Nonostante le principali linee guida internazionali raccomandino un target inferiore a 130/80 mmHg, valori di sistolica inferiori a 130 mmHg non sono in realtà mai stati raggiunti nel contesto di tre dei principali studi randomizzati controllati che hanno confrontato diversi livelli di controllo pressorio negli ipertesi diabetici.

talità per tutte le cause ($p=0,04$). Una meta-analisi di 31 studi di intervento, inclusi i cinque studi clinici specificamente rivolti ad indagare gli effetti del controllo pressorio intensivo negli ipertesi diabetici, ha cercato di chiarire almeno in parte i suddetti dilemmi clinici (32). La meta-analisi, che includeva un totale di 73.913 pazienti diabetici, ha anzitutto confermato quanto già emerso in altri lavori (25), ovvero che la terapia anti-ipertensiva è in grado di ridurre il rischio di stroke degli ipertesi diabetici, indipendentemente dalla classe di farmaco utilizzata. Più nel dettaglio, l'allocatione dei pazienti ad un controllo pressorio intensivo riduceva il rischio di ictus del 39% (rischio relativo, RR, 0,61, $p < 0,001$), mentre si osservava solo un trend verso una riduzione del rischio di infarto del miocardio, che non raggiungeva la significatività statistica (RR 0,87; $p=0,084$). Tali rilievi si applicavano sia alla pressione arteriosa sistolica che alla diastolica (figure 5 e 6); il rischio di ictus si riduceva infatti del 13% per ogni 5 mmHg di riduzione della sistolica e dell'11,5% per ogni 2 mmHg di riduzione della diastolica. Di contro, non era evidente alcuna associazione fra rischio di infarto ed entità della riduzione dei valori pressori. In altri termini, non si osservava la presenza di una curva J per gli eventi coronarici, che veniva chiaramente esclusa fino a livelli di pressione arteriosa sistolica di 120 mmHg. I valori pressori medi nei bracci intensivi degli studi inclusi erano pari a 129/69 mmHg, al confine di quanto attualmente raccomandato per i diabetici. I risultati della meta-analisi dimostrano che valori sistolici intorno a 130 mmHg non si associano ad un maggior rischio di infarto del miocardio negli ipertesi diabetici, consentendo però una riduzione estremamente significativa del rischio di stroke, un evento associato a severa disabilità e a enormi costi socio-economici in tali pazienti (33).

Ipoglicemia e rischio cardiaco

Mentre l'evidenza clinica disponibile ha documentato in maniera molto chiara che un controllo glicemico intensivo è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia), sia nel diabete di tipo 1 (34, 35) che di tipo 2 (36-38), l'efficacia di tale regime

Relazione fra differenza nei valori di pressione arteriosa sistolica fra i due bracci degli studi e il rischio di stroke (a sinistra) e di infarto del miocardio (a destra)

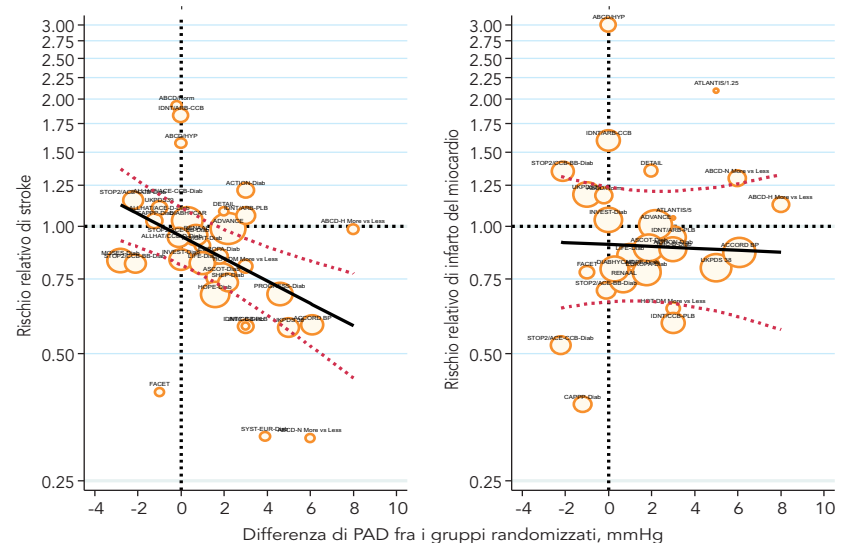


I cerchi rappresentano il rischio relativo nei singoli studi, ed hanno una dimensione proporzionale al loro peso nel modello ad effetti casuali. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di predizione al 95%

Fonte: Reboli e coll. J Hypertens. 2011. 29: 1253-1269

Figura 5

Relazione fra differenza nei valori di pressione arteriosa diastolica fra i due bracci degli studi e il rischio di stroke (a sinistra) e di infarto del miocardio (a destra)



I cerchi rappresentano il rischio relativo nei singoli studi, ed hanno una dimensione proporzionale al loro peso nel modello ad effetti casuali. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di predizione al 95%

Fonte: Reboli e coll. J Hypertens. 2011. 29: 1253-1269

Figura 6

sugli outcome macrovascolari è invece tuttora oggetto di dibattito. Negli ultimi anni, tale quesito clinico è stato indagato da ben tre studi randomizzati controllati, l'ACCORD (39), l'Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)(40) e il Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (41), e da un'estensione a 10 anni dello studio UKPDS (42). Lo studio ACCORD si proponeva il target più ambizioso di HBA1c, inferiore al 6%. A un anno dalla randomizzazione, l'HBA1c si riduceva da 8,1 a 6,4% nel braccio con controllo glicemico intensivo e da 8,1 a 7,5% in quello in terapia standard. Come era lecito attendersi, gli episodi di ipoglicemia severa erano tre volte più comuni nel primo braccio rispetto al secondo (3,3 versus 1,1%). Ciò che emergeva in maniera inaspettata, però, era un incremento statisticamente significativo del rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (257 versus 203 decessi; hazard ratio 1,22, p=0,04) nel braccio intensivo, rispetto a quello standard. Nonostante lo scrupoloso processo di aggiudicazione degli eventi, la causa più comune di morte era quella classificata come "inattesa/presumibilmente cardiovascolare" (86 decessi nel gruppo in terapia intensiva rispetto a 67 nel gruppo standard) (39, 43). Nello studio ADVANCE, in cui oltre 10.000 pazienti con diabete tipo 2 venivano assegnati a un controllo glicemico intensivo (HBA1c < 6,5%) oppure standard, si osservavano risultati sovrapponibili all'ACCORD in termini di epi-

Nello studio ACCORD BP l'unico beneficio evidente era una riduzione del numero di ictus fatali e non fatali nel gruppo con controllo intensivo, a prezzo però di un maggior tasso di eventi avversi...

sodi di ipoglicemia severa (2,7% nel braccio intensivo e 1,5% in quello standard), mentre il controllo glicemico intensivo aveva un effetto sostanzialmente neutro sugli outcome macrovascolari (infarto non fatale, stroke non fatale e mortalità cardiovascolare). Quest'ultimo veniva anche evidenziato dallo studio VADT in 1791 veterani affetti da diabete mellito tipo 2, assegnati a un controllo glicemico intensivo (HBA1c target < 6%) o convenzionale. Dopo 5,6 anni di follow-up, l'endpoint composito di infarto del miocardio, stroke, mortalità cardiovascolare, scompenso cardiaco e vasculopatia periferica/amputazione veniva raggiunto da 235 pazienti del braccio intensivo (HBA1c raggiunta: 6,9%) e da 264 pazienti del braccio con controllo glicemico standard (HBA1c raggiunta: 8,4%). Ciò corrispondeva ad un hazard ratio di 0,88 (p=0,14). Inoltre, non si osservava alcuna differenza fra i due gruppi per ciascuno dei componenti dell'endpoint composito, considerati singolarmente, o in termini di mortalità per tutte le cause (hazard ratio 1,07; p=0,62) (41). Di contro, sebbene nell'originale studio UKPDS non fossero evidenti differenze in termini di

Principali caratteristiche degli studi randomizzati controllati che hanno confrontato gli effetti di diverse strategie di controllo metabolico (intensivo versus convenzionale) nella prevenzione degli endpoint macrovascolari nei soggetti diabetici

Nome dello studio	Anno	N	FU	Età media	Durata media del diabete (anni)	% con pregressi eventi CV	HBA1c target (%)	HBA1c basale/ in-trial (%)	Outcomes principali
ACCORD	2008	10251	3,5	62,2	10/10	35,6/34,8	< 6 vs 7-7,9	8,1/6,4 vs 8,1/7,5	Aumento della mortalità CV e per tutte le cause e delle ipoglicemie severe con il controllo glicemico intensivo
ADVANCE	2008	11140	5	66	7,9/8	32,2/32,3	< 6,5 vs valori suggeriti dalle linee guida locali	7,2/6,3 vs 7,2/7	Nessuna differenza fra i due bracci in termini di infarto non fatale, stroke non fatale e mortalità CV; aumento del rischio di ipoglicemie severe con il controllo glicemico intensivo
VADT	2009	1791	5,6	60,4	11,5/11,5	39,8/40,9	< 6 vs < 9	9,4/6,9 vs 9,4/8,4	Nessuna differenza fra i due bracci nell'endpoint composito (infarto del miocardio, stroke, mortalità CV, scompenso cardiaco e vasculopatia periferica/amputazione) e in termini di mortalità per tutte le cause; aumento del rischio di ipoglicemie severe con il controllo glicemico intensivo

N: numero di pazienti arruolati; HBA1c. emoglobina glicata; CV: cardiovascolare; FU: follow-up (anni)

Tabella 2

Nell'analisi post-hoc dello studio INVEST, il controllo pressorio intensivo non si associava ad alcun beneficio rispetto a quello standard, ed era anzi associato ad un incremento del 15% della mortalità per tutte le cause.

Mentre l'evidenza clinica disponibile ha documentato in maniera molto chiara che un controllo glicemico intensivo è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia), sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2.

outcome macrovascolari fra i pazienti randomizzati a un trattamento intensivo (HBA1c media nel corso del trial: 7%) o convenzionale (HBA1c in-trial: 7,9%) (36), nel corso dei 9 anni del periodo di estensione dello studio si osservava un minor rischio di infarto del miocardio, decessi legati al diabete e morte per tutte le cause nei pazienti originariamente assegnati al controllo glicemico intensivo (trattato con sulfonilurea, insulina o metformina nei soggetti obesi) rispetto a quello convenzionale (trattato con la sola dieta). Questa differenza non era correlata a un diverso grado di controllo glicemico fra i due gruppi, dato che l'originale delta di 0,9% nelle HBA1c scompariva rapidamente, già dopo un anno dalla fine dell'originale trattamento randomizzato. L'estensione dello studio UKPDS, quindi, sembrerebbe documentare l'esistenza di un "effetto memoria" (legacy effect) nei pazienti originariamente assegnati a un trattamento intensivo. In altri termini, un prolungato periodo di controllo glicemico adeguato consentirebbe di ottenere dei benefici micro- e macrovascolari sostenuti nel tempo.

Per una corretta valutazione dei risultati dei suddetti studi, è necessario sottolineare come le caratteristiche dei pazienti inclusi, i regimi terapeutici impiegati ed i livelli di HBA1c raggiunti nel corso del trial siano molto diversi fra di loro (tabella 2). Ad esempio, l'UKPDS reclutava solo pazienti con diabete di nuova diagnosi, mentre altri studi reclutavano soggetti con una lunga storia di diabete. Ancora, alcuni studi, come l'ACCORD e il VADT, arruolavano una quota significativa di pazienti con pregressi eventi cardiovascolari. Inoltre, i pazienti dell'UKPDS erano significativamente più giovani (età media 54 anni) rispetto a quelli del VADT, dell'ACCORD o dell'ADVANCE (60,4, 62,2 e 66 anni, rispettivamente). Infine, la differenza fra i livelli di HBA1c raggiunti nei due bracci dello studio UKPDS è decisamente inferiore rispetto agli studi più recenti, ed inoltre i livelli medi in-trial di HBA1c nel gruppo con controllo glicemico "intensivo" dello studio UKPDS erano uguali o superiori rispetto a quelli raggiunti nei bracci con controllo glicemico convenzionale degli studi più recenti. Due meta-analisi pubblicate nel 2009 hanno consentito

L'estensione dello studio UKPDS, quindi, sembrerebbe documentare l'esistenza di un "effetto memoria" (legacy effect) nei pazienti originariamente assegnati a un trattamento intensivo.

di chiarire parte dei dubbi sulla materia, esplorando l'eterogeneità tra i trial. La prima ha combinato i dati di cinque grossi studi randomizzati, i quattro già citati più lo studio UKPDS (37), per un totale di quasi 28.000 pazienti diabetici (44). Il controllo glicemico intensivo consentiva una riduzione degli eventi cardiovascolari, in particolare gli infarti del miocardio non fatali, ma non della mortalità cardiovascolare o della mortalità per tutte le cause. È importante sottolineare come le analisi per sottogruppi documentassero una riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare o totale nei trial più vecchi ed un aumento del rischio di morte in quelli più recenti, che adottavano dei target di controllo glicemico più stringenti. In tutti gli studi, il controllo glicemico intensivo aumentava il rischio di ipoglicemia severa. Risultati molto simili sono stati evidenziati dalla meta-analisi di Ray e collaboratori (45), che hanno documentato che il controllo glicemico intensivo è in grado di ridurre il rischio di infarto non fatale, ma non il rischio di stroke o la mortalità per tutte le cause.

Conclusioni

Nonostante gli sforzi della ricerca, il diabete mellito continua a causare un numero inaccettabile di complicanze invalidanti e di decessi. In attesa che nuovi farmaci vengano implementati con successo nella pratica clinica quotidiana, i medici di medicina generale e gli specialisti dovrebbero valutare accuratamente le caratteristiche del singolo paziente diabetico, in modo da personalizzare al meglio l'approccio terapeutico. Ad esempio, un soggetto giovane affetto da diabete mellito tipo 1 o 2 (una popolazione in drammatico incremento) potrà trarre i massimi benefici, in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare, da un controllo glicemico e pressorio intensivo ed istituito il più precocemente possibile. Di contro, in un diabetico di tipo 2 di 80 anni, con pregressi eventi cardiovascolari, un controllo glicemico e pressorio intensivo rischierebbe di non portare alcun beneficio, esponendo invece il paziente al rischio di effetti collaterali anche assai gravi.

Bibliografia

1. Shaw JE, Sicree RA and Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 4-14, 2010.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. Update 2012*. Disponibile all'URL <http://www.widforg/diabetesatlas/5e/Update2012>, 2012.
3. Sowers JR, Epstein M and Frohlich ED: Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37: 1053-1059, 2001.
4. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd and Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27: 2540-2553, 2004.

5. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341-350, 2005.
6. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774, 1990.
7. Deshpande AD, Harris-Hayes M and Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy* 88: 1254-1264, 2008.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952, 2004.
9. Xu J and Zou MH: Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation* 120: 1266-1286, 2009.
10. Maile LA, Capps BE, Ling Y, Xi G and Clemmons DR. Hyperglycemia alters the responsiveness of smooth muscle cells to insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 148: 2435-2443, 2007.
11. Hansson GK, Jonasson L, Lojstved B, Stemme S, Kocher O and Gabbiani G. Localization of T lymphocytes and macrophages in fibrous and complicated human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 72: 135-141, 1988.
12. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *British heart journal* 50: 127-134, 1983.
13. Lindsey JB, House JA, Kennedy KF and Marso SP. Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circulation Cardiovascular interventions* 2: 543-548, 2009.
14. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93: 1354-1363, 1996.
15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A and Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 20: 1262-1275, 2000.
16. Naghavi M and Falk E. From vulnerable plaque to vulnerable patient. . Asymptomatic atherosclerosis: pathophysiology, detection and treatment *Humana Press*: 13-38, 2011.
17. Bakth S, Arena J, Lee W, et al. Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes. Influence of physical conditioning. *J Clin Invest* 77: 382-395, 1986.
18. Ansley DM and Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart. *The Journal of pathology* 229: 232-241, 2013.
19. Goyal B and Mehta A: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction. *Human and Experimental Toxicology*: 1-20, 2012.
20. Fang ZY, Prins JB and Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine reviews* 25: 543-567, 2004.
21. Norton GR, Candy G and Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation* 93: 1905-1912, 1996.
22. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
23. UKPDS SG. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
24. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N and Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 Suppl 2: B54-64, 2000.
25. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 165: 1410-1419, 2005.
26. Vijan S and Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 138: 593-602, 2003.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206-1252, 2003.
28. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27: 2121-2158, 2009
29. Zanchetti A, Grassi G and Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 27: 923-934, 2009.
30. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362: 1575-1585, 2010.
31. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease. *JAMA* 304: 61-68, 2010.
32. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G and Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73 913 patients. *J Hypertens* 29: 1253-1269, 2011.
33. Reboldi G, Gentile G, Angeli F and Verdecchia P. Optimal therapy in hypertensive subjects with diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 13: 176-185, 2011.
34. DCCT Study Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993
35. EDIC Study Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 342: 381-389, 2000
36. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
37. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865, 1998.
38. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
39. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008
40. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
41. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
43. Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care* 31: 1913-1919, 2008.
44. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K and He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 151: 394-403, 2009.
45. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1765-1772, 2009.