



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 III - N. 2, 2011

Rifare i conti

Il cuore organo endocrino

L'assistenza al paziente diabetico:
le novità e il punto di vista della Medicina Generale

Guida pratica all'automisurazione domiciliare
della pressione arteriosa

Il valore predittivo dell'automisurazione
domiciliare pressoria nel paziente diabetico

Beta-bloccanti nello scompenso cardiaco

Utilizzo dei FANS nei pazienti anziani
con patologia osteoarticolare

Dalla modulazione cardiovascolare a quella
metabolica: nuove prospettive terapeutiche
nella prevenzione del diabete

Rifare i conti <i>Ettore Ambrosioni</i>	5
Il cuore organo endocrino <i>Prof. Alessandro Rappelli</i>	6
L'assistenza al paziente diabetico: le novità e il punto di vista della Medicina Generale <i>Dott. Gerardo Medea</i>	9
Guida pratica all'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa <i>Dott. Eugenio Roberto Cosentino, Prof. Claudio Borghi</i>	13
Il valore predittivo dell'automisurazione domiciliare pressoria nel paziente diabetico <i>Prof. Guido Grassi</i>	15
Beta-bloccanti nello scompenso cardiaco <i>Prof. Massimo Volpe, Dott.ssa Silvia Mennuni</i>	19
Utilizzo dei FANS nei pazienti anziani con patologia osteoarticolare <i>Prof. Giovambattista Desideri</i>	23
Dalla modulazione cardiovascolare a quella metabolica: nuove prospettive terapeutiche nella prevenzione del diabete <i>Prof. Claudio Borghi, Beatrice Gerocarni</i>	26

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel./Fax 02 58118054
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

Cristiana Vitale
Barbara Caimi
Elisa Rebecca Rinaldi

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

ROTO 3 Industria Grafica S.p.A.
Via Turbigo, 11/b - 20022 Castano Primo (MI)

Tiratura

32.000 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 nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2011 SINERGIE S.r.l.

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

Rifare i conti

L'allungamento dell'attesa di vita e l'ascesa percentuale delle malattie croniche costituiscono un ulteriore fattore di aumento dei costi sanitari. In quest'ambito le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità e morbilità e di conseguenza dell'aumento della spesa sanitaria. La prevenzione e la terapia dell'insorgenza e dell'aggravarsi delle malattie circolatorie è diventato un obiettivo primario in termini sanitari ed economici. Tra i principali fattori di rischio l'ipertensione arteriosa è quella che ha l'impatto più elevato su la mortalità cardiovascolare e che nell'intervallo di tempo dal 1990 al 2002, ha raddoppiato quello su la morbilità (Lowes CMN et al. Lancet 2008). Per questo essa viene considerata come un modello affidabile per valutare il rapporto costo/beneficio della prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari.

Il punto di partenza per un corretto calcolo di tale rapporto è confrontare il costo della malattia sottoposta a trattamento con quella della malattia non curata. Il raffronto deve essere condotto utilizzando i dati ricavati da quanto si verifica nella pratica clinica di ogni giorno a cui le spese sanitarie poi si riferiscono.

Nel corso degli ultimi dieci-quindici anni è stata documentata inequivocabilmente l'utilità del controllo della ipertensione arteriosa nel ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare e come non meno del 60/70% degli ipertesi rimanga tale. Facendo riferimento alle complicanze della ipertensione è attualmente possibile calcolare il costo della ipertensione non trattata nella popolazione. L'elenco solo parziale dei fattori che contribuiscono al costo globale ed il riferimento ai risultati degli studi clinici controllati come metodologia per la valutazione dei costi sono stati la causa confondente principale che ha condotto a sostanziali errori di calcolo.

Nel computo dei fattori che contribuiscono al costo dell'ipertensione arteriosa non controllata sono state omesse, pressoché sistematicamente, voci di rilevante consistenza: quali la perdita di produttività e le spese sostenute dal paziente e/o dai suoi familiari. Nell'ambito dei costi delle malattie cardiovascolari in ambito europeo la somma di queste due voci supera di poco la metà della spesa per l'ospedalizzazione (Leal J. et al. Eur Heart J 2006) e corrisponde a circa il 30% della spesa totale.

Più complesso è risultato il calcolo dei costi della ipertensione in pazienti sottoposti a trattamento farmacologico cronico. Il beneficio clinico del trattamento anti-ipertensivo era stato valutato su la base dei risultati degli studi clinici controllati che si sono susseguiti nel tempo impiegando via via i nuovi farmaci che però avevano un prezzo d'acquisto sempre più elevato. Da qui nacque il convincimento che l'aumento dei costi della terapia dell'ipertensione dovesse essere attribuito all'uso estensivo di questi nuovi farmaci. Questa interpretazione venne inoltre supportata dai risultati di diverse meta-anali-

si che dimostravano come la protezione da eventi cardiovascolari non fosse diversa usando vecchi e nuovi farmaci anti-ipertensivi. In tal modo il costo della terapia dell'ipertensione arteriosa dipendeva sostanzialmente dal prezzo d'acquisto dei farmaci. Paradossalmente queste conclusioni raggiunte su la base degli studi clinici controllati furono considerate sic et simpliciter trasferibili alla pratica clinica ignorando che le due condizioni erano molto differenti. Nella prima condizione si valuta in condizioni sperimentali controllate ad opera di esperti la capacità dei farmaci di controllare la pressione arteriosa e di ridurre le complicanze cardiovascolari. Nella seconda, la pratica clinica, diventano invece determinati le differenze tra i farmaci anti-ipertensivi nell'indurre gli effetti indesiderati e quindi nel condizionare il grado di aderenza e persistenza terapeutica. Dagli anni 2004-2005 si sono resi disponibili i risultati di numerosi studi, alcuni tra i più importanti condotti in Italia, che hanno documentato elevate differenze nell'aderenza a seconda dei farmaci impiegati: massima con i sartani, quelli con il prezzo più elevato, minima con i diuretici e beta-bloccanti quelli a minor prezzo (Mazzaglia G. et al J Hyperens 2005, Corrao G. et al J Hypertens 2008).

L'aderenza terapeutica condiziona non solo il controllo pressorio ma anche l'insorgenza di complicanze vascolari. La differenza di morbilità (ictus, infarto miocardio, scompenso cardiaco) tra ipertesi con aderenza elevata alla terapia e quelli con bassa aderenza supera il 30% (Mazzaglia et al. Circulation 2009). Questo non solo annulla completamente l'impatto legato al prezzo d'acquisto dei farmaci che diviene ininfluente sul costo della terapia, ma è causa di un aumento assai consistente dei costi. E' il costo del mancato controllo della terapia legato al livello di aderenza conseguito con il singolo farmaco/i anti-ipertensivo/i l'elemento che condiziona in maniera determinante il costo della terapia dell'iperteso e non il prezzo di acquisto dei farmaci.

Per le considerazioni sopra riportate è pertanto indispensabile valutare il rapporto costo/beneficio della terapia anti-ipertensiva nella pratica clinica. Continuare a fare riferimento al prezzo d'acquisto dei farmaci come fattore determinante del costo della terapia anti-ipertensiva non è più accettabile alla luce dei dati oggi disponibili, contrasta con l'urgenza di aumentare la percentuale di ipertesi ben controllati, ritarda l'inizio del percorso virtuoso consistente nello spostare più avanti nell'età l'insorgenza del primo evento cardiovascolare attuando la "compressione della morbilità" con un incremento della salute/qualità di vita dei pazienti e risparmi economici di enormi dimensioni.

In conclusione è tanto necessario quanto urgente RIFARE I CONTI in tutti i sensi: in termini clinici ed economici.

Ettore Ambrosioni

Il cuore organo endocrino

Alessandro Rappelli

Professore Emerito di Medicina Interna, Università Politecnica delle Marche-Ancona

Questo articolo farà il punto sulle funzioni dei peptidi natriuretici di origine cardiaca e sul ruolo del tessuto adiposo nella modulazione dei loro effetti: quello che in un primo momento appariva limitato all'asse cardio-renale oggi può essere rappresentato come una triade ove il cuore, il rene ed il tessuto adiposo interagiscono fra loro influenzandosi vicendevolmente sia in condizioni fisiologiche che patologiche

Il cuore, fino a qualche decennio fa, è sempre stato considerato esclusivamente un organo meccanico in grado da fungere da "pompa" per garantire un'efficace circolazione sanguigna. Non per nulla fra i sinonimi dello scompenso è ancora in uso la dizione "insufficienza di pompa" (in inglese "pump failure"). Le primissime segnalazioni circa un possibile altro ruolo del cuore nello scenario fisiologico umano risalgono alla fine degli anni 50 quando Gian Domenico Bompiani, poi illustre Clinico Medico dell'Università di Palermo, segnalava al Congresso della Società Italiana di Cardiologia la presenza nelle cellule dell'atrio sinistro di "particolari corpi osmiofili citoplasmatici" (1). Tale segnalazione, tuttavia, restava "vox clamans in deserto" per quasi vent'anni fino a quando De Bold dimostrava non solo che la granularità delle cellule atriali variava a seconda del bilancio idrosodico (2) ma che estratti atriali iniettati nell'animale erano in grado di incrementare diuresi ed escrezione di sodio (3). Nel giro di pochi anni i peptidi liberati dal cuore con proprietà "natriuretiche" sono stati rapidamente isolati ed una imponente mole di pubblicazioni scientifiche sono apparse in letteratura sul ruolo dei tre Peptidi Natriuretici (NPs) ANP, BNP e CNP, molto simili fra loro per struttura chimica. Le principali azioni di tali peptidi, oltre all'incremento della diuresi e della sodiuria, sono rappresentate dalla vasodilatazione arteriolare con conseguente calo pressorio e dall'inibizione della renina e della secrezione di aldosterone. Lo stimolo principale poi alla liberazione in circolo dei NPs è la distensione atriale e/o il sovraccarico ventricolare, situazioni che trovano la loro massima espressione nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco (Fig. 1). Si tratta

quindi di un sistema fisiologico che fa da contraltare al sistema Renina Angiotensina Aldosterone: in altre parole si può parlare di "asse cardio-renale" (Fig. 2). Per definire "endocrina" una funzione è infine necessaria la dimostrazione che le sostanze immesse in circolo agiscano su un organo bersaglio legandosi a specifici recettori. Orbene, anche in questo campo, la ricerca scientifica ha potuto rapidamente riconoscere l'esistenza di due tipi di recettore ai quali si legano con pari affinità l'ANP ed il BNP, i due principali peptidi natriuretici circolanti: uno è il recettore di tipo A (NPrA) capace di attivare all'interno della cellula il sistema della guanilicilasi con formazione GMP ciclico e l'altro di tipo C (NPrC) detto anche "recettore di clearance". Quest'ultimo recettore è privo del dominio intracellulare e quindi incapace di formare il cGMP quale secondo messaggero. Ne consegue, in ultima analisi, che l'effetto biologico complessivo del sistema dei NPs dipenderà non solo dal numero di molecole in circolo ma anche dall'equilibrio, in termini di densità, fra i recettori biologica-

Le principali azioni di peptidi natriuretici, oltre all'incremento della diuresi e della sodiuria, sono rappresentate dalla vasodilatazione arteriolare con conseguente calo pressorio e dall'inibizione della renina e della secrezione di aldosterone.

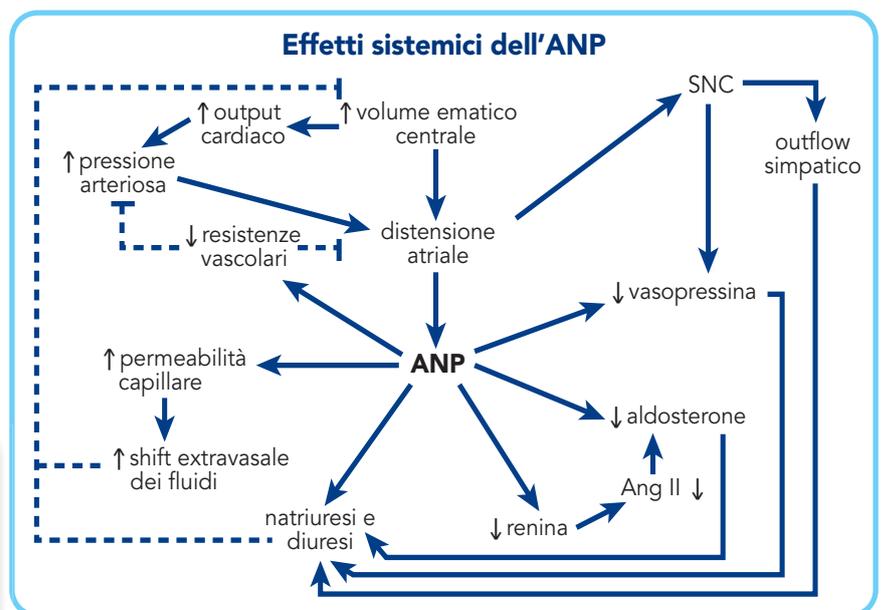


Figura 1

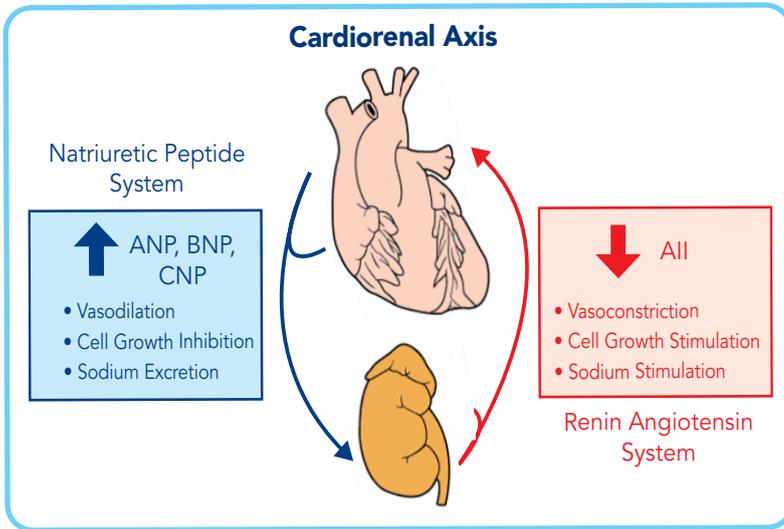


Figura 2

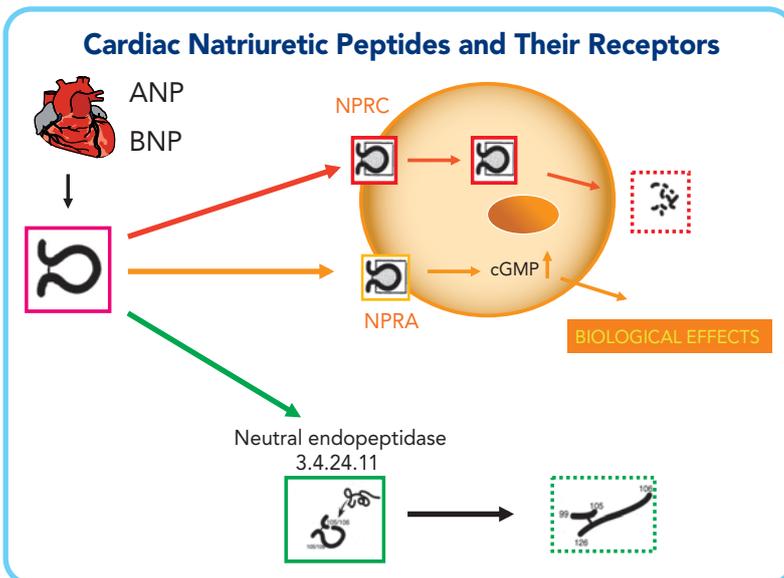


Figura 3

mente attivi di tipo A e quelli di tipo C o di clearance (Fig. 3) L'importanza relativa di questi recettori è ben dimostrata in modelli sperimentali di topi "knock out" per l'uno o per l'altro gene specifico: la mancanza del recettore A si accompagnava a ipertensione, ipertrofia ventricolare e morte precoce dei topi mentre la mancanza del recettore di clearance consentiva ad un'infusione di ANP di esercitare un più potente effetto natriuretico con maggior calo pressorio e più rilevante produzione di cGMP (4, 5). A titolo di curiosità ad Oliver Smithies, autore di questi studi, fu poi conferito, insieme a M.R.Capecci ed a Sir J.Evans, il Nobel per la medicina nel 2007 "for their discoveries of principles for introducing specific gene modifications in mice by the use of embryonic stem cells". Fatte queste premesse, non stupisce che le condizioni cliniche nelle quali il sistema dei Peptidi Natriuretici è spiccata-

Per definire "endocrina" una funzione è infine necessaria la dimostrazione che le sostanze immesse in circolo agiscono su un organo bersaglio legandosi a specifici recettori.

Il dosaggio del BNP circolante viene infatti oggi utilizzato in clinica non solo quale utile mezzo diagnostico nella differenziazione della dispnea cardiaca da quella respiratoria ma anche quale indice di severità, e quindi prognostico, dello scompenso.

mente attivato siano quelle caratterizzate da espansione del volume circolante e, fra queste, segnatamente lo scompenso cardiaco congestizio. Il dosaggio del BNP circolante viene infatti oggi utilizzato in clinica non solo quale utile mezzo diagnostico nella differenziazione della dispnea cardiaca da quella respiratoria (6) ma anche quale indice di severità, e quindi prognostico, dello scompenso. Negli ultimi anni, tuttavia, sono apparse in letteratura evidenze che l'obesità influenza significativamente, riducendoli, i livelli circolanti di BNP e ANP nello scompenso cardiaco (7). Tale rilievo veniva anche confermato dai risultati del Framingham Heart Study in soggetti normali o ipertesi (8). L'interpretazione dell'influenza dell'eccesso di tessuto adiposo sui livelli circolanti dei NPs è, dagli stessi autori del Framingham Study, riconducibile ai risultati del nostro gruppo che sin dalla metà degli anni '90 aveva evidenziato l'inattesa e cospicua presenza di recettori, sia di tipo A che di tipo C, sulla superficie degli adipociti sia di ratto che umani (9, 10) e che il digiuno o la dieta ipocalorica erano in grado, nel ratto, di ridurre significativamente l'espressione dei recettori di clearance (11) e nei pazienti obesi ipertesi di potenziare l'azione biologica dell'ANP infuso (12). In sintesi, l'eccesso di massa adiposa presente nell'obesità attraverso la presenza di un numero eccessivo di recettori di clearance sottrae dalla circolazione un largo numero di molecole di NPs con conseguente riduzione dell'effetto biologico globale contribuendo, pertanto, alla sodioritenzione ed allo sviluppo e mantenimento dell'ipertensione arteriosa (13) (Fig. 4).

Come accennato in precedenza, il tessuto adiposo esprime non soltanto i recettori biologicamente inattivi o di clearance ma anche quelli di tipo A, biologicamente attivi. Sempre per rimanere nel concetto di funzione endocrina, se esistono dei recettori specifici per una sostanza in un determinato organo dobbiamo chiederci qual'è l'effetto che in quell'organo si realizza a seguito del legame peptide-recettore. La risposta, per quanto attiene il tessuto adiposo, proviene dai risultati di un gruppo francese che ha dimostrato che i peptidi natriuretici sono in grado di attivare significativamente la lipolisi da parte di adipociti umani e che tale effetto lipolitico era più vistoso

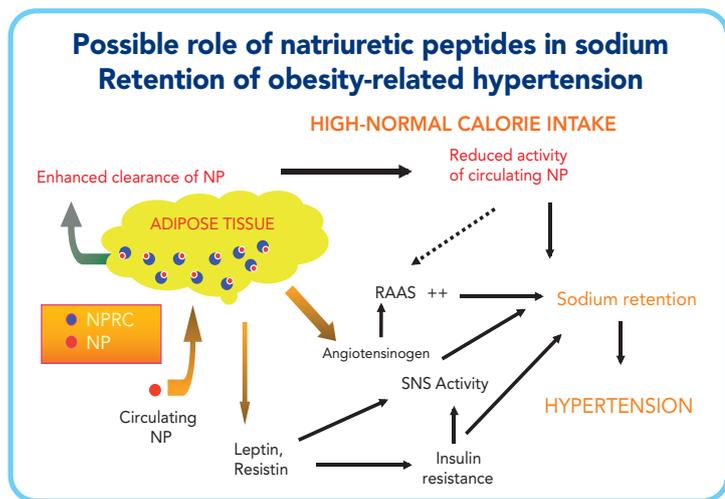


Figura 4

dopo dieta ipocalorica (14) confermando ancor più i nostri dati circa l'influenza della dieta ipocalorica sull'espressione dei recettori di clearance: una loro minor densità consente alle molecole di legarsi più agevolmente ai recettori biologicamente attivi. In conclusione, la produzione da parte dei cardiociti di questi peptidi e la loro azione su diversi tessuti, azione che è sua volta condizionata dalla maggiore o minore disponibilità dei due tipi di recettore, fa sì che il cuore possa a tutti gli effetti essere considerato non solo come pompa ma come

vero e proprio organo endocrino partecipando significativamente alla regolazione della pressione arteriosa e dell'equilibrio idrosalino; in questo contesto si colloca, quale ingombrante presenza, il tessuto adiposo per cui possiamo dire che questo sistema endocrino, che in un primo momento appariva limitato all'asse cardio-renale (Fig. 2), oggi può essere rappresentato come una triade (Fig. 5) ove il cuore, il rene ed il tessuto adiposo interagiscono fra loro influenzandosi vicendevolmente sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

Bibliografia

1. Bompiani GD et al.: "On the presence of particular cytoplasmatic osmiophilic bodies in cells of the myocardium of the left auricle". Atti Soc It Cardiol. 1959.
2. De Bold AJ et al.: "Atrial granularity correlated with water-electrolyte balance" Proc Soc Exp Biol Med 1979; 161: 508.
3. De Bold AJ et al.: "Atrial extracts cause decrease blood pressure" Life Sci 1981; 28:89.
4. Oliver PM et al.: "Hypertension, cardiac hypertrophy and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A". Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 14730.
5. Matsukawa N et al.: "The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system". Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 7403.
6. Mueller C et al.: "Use of B-Type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea" New Engl J Med 2004; 350:647.
7. Mehra MR et al.: "Obesity and suppressed B-Type natriuretic peptide levels in heart failure" J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1590.
8. Wang TJ et al.: "Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels" Circulation 2004; 109: 594.
9. Sarzani R et al.: "Comparative analysis of atrial natriuretic peptide receptors expression in rat tissues" J Hypertens 1993; 11 suppl 5: S214.
10. Sarzani R et al.: "Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues" J Endocrinol Invest 1996; 19: 581.
11. Sarzani R et al.: "Fasting inhibits natriuretic peptide clearance receptor expression in rat adipose tissue" J Hypertens 1995; 13:1241.
12. Dessi Fulgheri P et al.: "Low calorie diet enhances renal, hemodynamic and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives" Hypertension 1999; 33:658.
13. Sarzani R et al.: "Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesità, metabolic syndrome and hypertension: an integrated view in humans" J Hypertens 2008; 26: 831-843 Review.
14. Sangenès C et al.: "Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women" Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26:24.

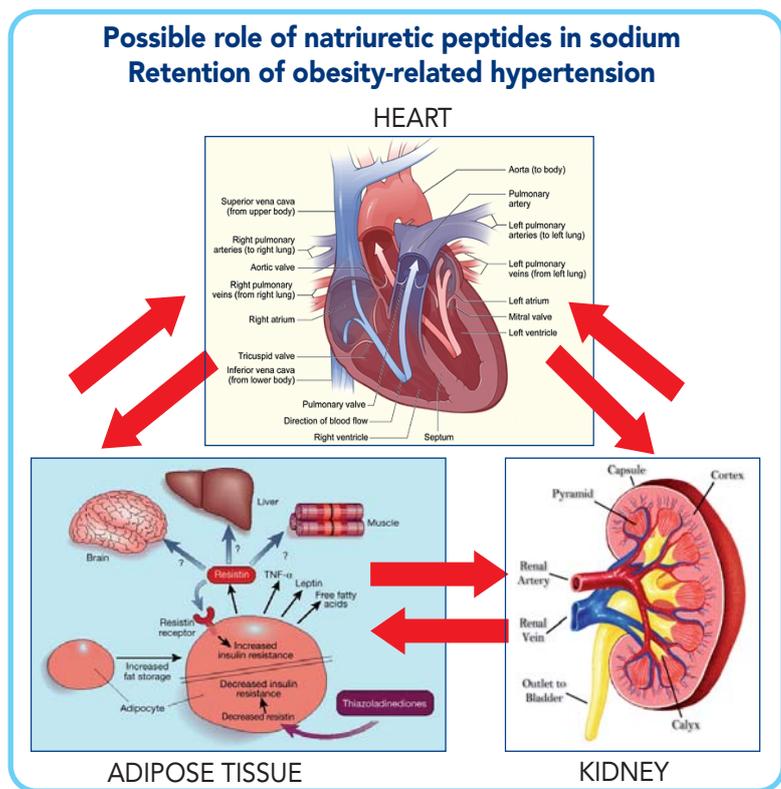


Figura 5

L'eccesso di massa adiposa presente nell'obesità attraverso la presenza di un numero eccessivo di recettori di clearance sottrae dalla circolazione un largo numero di molecole di NPs con conseguente riduzione dell'effetto biologico globale contribuendo, pertanto, alla sodioritenzione ed allo sviluppo e mantenimento dell'ipertensione arteriosa.

Il cuore possa a tutti gli effetti essere considerato non solo come pompa ma come vero e proprio organo endocrino partecipando significativamente alla regolazione della pressione arteriosa e dell'equilibrio idrosalino.

L'assistenza al paziente diabetico: le novità e il punto di vista della Medicina Generale

Dott. Gerardo Medea
Medico di Medicina Generale

Da molti anni oramai la medicina generale italiana, grazie alle molteplici iniziative messe in campo dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), promuove l'adozione nell'ambito dell'assistenza al paziente diabetico di un modello di gestione "integrata".

Il diabete mellito (DM) è tra le patologie croniche quella che maggiormente impegna il Medico di Medicina Generale (MMG) sia per complessità clinica sia per carico di lavoro. A fronte di una media di 120 diabetici (per 1500 assistiti), il DM è il secondo motivo di accesso dopo l'ipertensione, ma il primo in termini di media accessi\paziente\anno (7-8 accessi\paziente\anno [fonte Health Search 2010 in www.simg.it]). Fondamentale ai fini di un'ottimale gestione è una forte interazione professionale oltre che la presa in carico da parte del medico di famiglia in base alle sue funzioni, ruolo e competenze e naturalmente tenuto conto dei bisogni (variabili!) del paziente stesso.

Grazie alla forte attenzione che sia le Istituzioni sia la Professione hanno rivolto alle problematiche dell'assistenza al paziente diabetico (oltre che ad alcune interessanti novità in campo terapeutico), molti progressi sono stati compiuti in questi ultimi anni, al punto che l'organizzazione dell'assistenza diabetologica in Italia e la qualità delle cure sono considerate tra le migliori e più efficaci nel mondo!

La gestione del paziente diabetico richiede un approccio complessivo con la consapevolezza che i risultati migliori, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50%) si ottengono comunque solo e sempre con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (1-2).

Infatti, nella genesi delle complicanze macrovascolari intervengono, insieme all'iperglicemia, altri fattori di rischio, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità ed è dimostrato che i pazienti che sono attivamente coinvolti nel processo di cura e che seguono un regolare programma di follow-up hanno una migliore qualità di vita e una minore incidenza di complicanze. Pertanto, solo un intervento multidisciplinare, sostenuto da una solida organizzazione dell'assistenza in grado di far circolare le informazioni e di coinvolgere il paziente coadiuvandolo affinché egli rimanga aderente al percorso di cura, sarà in grado di raggiungere i risultati di salute in termini di controllo della malattia e delle sue conseguenze cliniche e sociali.

Da molti anni oramai la medicina generale italiana, grazie alle molteplici iniziative messe in campo dalla

A fronte di una media di 120 diabetici (per 1500 assistiti), il diabete mellito è il secondo motivo di accesso dopo l'ipertensione, ma il primo in termini di media accessi\paziente\anno

Infatti, nella genesi delle complicanze macrovascolari intervengono, insieme all'iperglicemia, altri fattori di rischio, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità.

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), promuove l'adozione nell'ambito dell'assistenza al paziente diabetico (come di altre patologie croniche) di un modello di gestione "integrata" e di alcuni strumenti

considerati strategici per il raggiungimento degli obiettivi sopradescritti.

Questi sono:

- l'utilizzo di linee-guida diagnostico-terapeutiche con-

Elenco delle attività e funzioni di tutti gli attori coinvolti nella gestione del paziente diabetico

Ambulatorio proattivo: chi fa cosa

Il paziente	Chi svolge Funzioni di Segreteria	Chi svolge Funzioni Infermieristiche	Chi svolge Funzioni Mediche MMG	
Risponde alle chiamate avute	Prepara elenchi pazienti Aggiorna il sistema informativo prepara i report	Prepara cartelle pazienti in visita Anamnesi di pertinenza	Rivalutazione dei dati riportati in cartella alla luce della patologia diabetica e degli altri eventuali problemi presentati dal paziente	
Aderisce al "contratto" sottoscritto all'atto di ingresso all'ambulatorio proattivo	Annota ed aggiorna esami nuovi e portati in visita in cartella		Esame clinico generale	
Esegue quanto concordato	Chiama per appuntamenti i pazienti	Annota ed aggiorna esami nuovi e portati in visita in cartella	Valutazione del rischio cardiovascolare globale (quando eseguiti gli esami periodici)	
Riporta quanto autonomamente eseguito	Stampa richieste previste dal protocollo e loro prenotazione	Esegue bmi glicemia pressione, indice Winsor, calcolo rischio da tabelle Favorire processi di audit clinico	Conferma o aggiustamento terapeutico	
Collabora all'oriented Primary care ed esegue autogestione	Inserimento dati in cartella prima della visita infermieristica e MMG (se non sono attivi meccanismi automatici di inserimento referti in cartella)	Verifica attuazione piano dietetico e promuove l'autogestione verifica che siano stati eseguiti gli esami previsti dal protocollo	Favorire processi di audit clinico	
Esegue l'autocontrollo e l'autogestione appresi dal Team	Promuove l'autogestione e l'autocontrollo	Verifica attuazione istruzioni per autocontrollo	Promuovere l'autogestione	
		Verifica e valutazione dei comportamenti (stili di vita: fumo, attività fisica, alimentazione)	Promuovere esercizio fisico e dimagrimento modificazione stile vita	
Dietista	Fisiot. Riabilitatore	Psicologo	Podologo	Counselor
Terapia medica nutrizionale individualizzata modificazione stile vita Favorire processi di audit clinico	Modificazione stile vita e suggerimento dell'entità di attività fisica correlata alla situazione clinica Favorire processi di audit clinico	Fattori psic. concomitanti modificazione stile vita Favorire processi di audit clinico	Prev. piede diabetico modificazione stile vita Favorire processi di audit clinico	Disassuef. Fumo modificazione stile vita Favorire processi di audit clinico
Diabetologo	Altri Medici		Animatore di Formazione	
Concorre alla ottimizzazione prendendo in carico i casi di competenza Favorire processi di audit clinico	Concorre alla ottimizzazione prendendo in carico i casi di competenza Favorire processi di audit clinico		Pianifica gli audit ed i corsi di formazione continua	

per gentile concessione del Dr. Giustini Saffi da **Chronic care model in Toscana** il Diabete • vol. 23 • n. 1 • Marzo 2011)

Tabella 1

Da molti anni oramai la medicina generale italiana, grazie alle molteplici iniziative messe in campo dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), promuove l'adozione nell'ambito dell'assistenza al paziente diabetico di un modello di gestione "integrata".

SIMG ha recentemente realizzato un cruscotto di supporto clinico chiamato MilleGPG (General Practice Governance) fornisce in tempo reale indicazioni sintetiche ed accurate delle cure fornite agli assistiti.

divise dai soggetti coinvolti nel percorso assistenziale (MMG, specialisti, infermieri e altri professionisti socio-sanitari, medici delle aziende sanitarie, persone affette da malattia e rappresentanti delle associazioni dei pazienti); nel modello viene definito "chi fa che cosa" con compiti e ruoli affidati ai singoli operatori e viene sottolineato il ruolo fondamentale del paziente, reso esperto della sua malattia, nella attuazione degli interventi assistenziali (tab. 1);

- l'utilizzo di sistemi informativi avanzati in grado di monitorare i percorsi diagnostico-terapeutici e di migliorare l'appropriatezza assistenziale. Con ciò intendiamo cartelle cliniche non solo in grado di tenere memoria dei dati clinici, ma anche e soprattutto di supportare il medico nel processo di assistenza attraverso la consultazione del planning di cura personalizzato per ogni paziente, avvisi circa le scadenze per esami ed accertamenti e warnings circa l'aderenza ai trattamenti;

- l'elaborazione di un piano di cura personalizzato e coordinato da un case manager (infermiere o personale amministrativo adeguatamente addestrato allocato nel distretto o nell'ambulatorio del MMG)

- l'utilizzo di strumenti di comunicazione routinari per il richiamo attivo degli stessi rispetto alle scadenze concordate;

- il potenziamento degli strumenti di comunicazione e scambio informativo con il livello specialistico per realizzare una reale comunicazione bidirezionale;

- una routinaria attività di Audit basata su indicatori di processo ed esito derivanti da linee guida o EBM.

A proposito degli strumenti di comunicazione e dello scambio informativo MMG-CD bisogna rilevare che ad oggi esistono già tutte le infrastrutture tecnologiche per poterlo realizzare, ma è necessario un forte intervento\ sostegno da parte delle Amministrazioni locali (regioni, ASL) perché si concretizzi. Infatti la circolazione dei dati potrebbe meglio realizzarsi sfruttando i server amministrativi e le reti pro-

tette istituzionali (esempio rete SISS in Lombardia e rete SOLE in Emilia Romagna).

Per quanto riguarda l'audit, invece, pensiamo che esso sia uno strumento potentissimo per migliorare la qualità delle cure e ridurre le criticità nell'assistenza e i rischi per il paziente.

SIMG ha recentemente realizzato un **cruscotto di supporto clinico chiamato MilleGPG (General Practice Governance)** (in fig. 1 la videata di accesso con tutte le funzioni disponibili) che fornisce in tempo reale indicazioni sintetiche ed accurate delle cure fornite agli assistiti. Esso consente al medico un'analisi della propria attività con l'obiettivo di migliorare le performance e la qualità di cura offerte ai pazienti.

Il software mette a disposizione del MMG una serie di "cruscotti" e di indicatori destinati a supportarlo nella verifica della sua attività rispetto alle linee guida e agli standard più diffusi anche in coerenza con le nuove necessità derivanti da eventuali accordi integrativi regionali o di ASL.

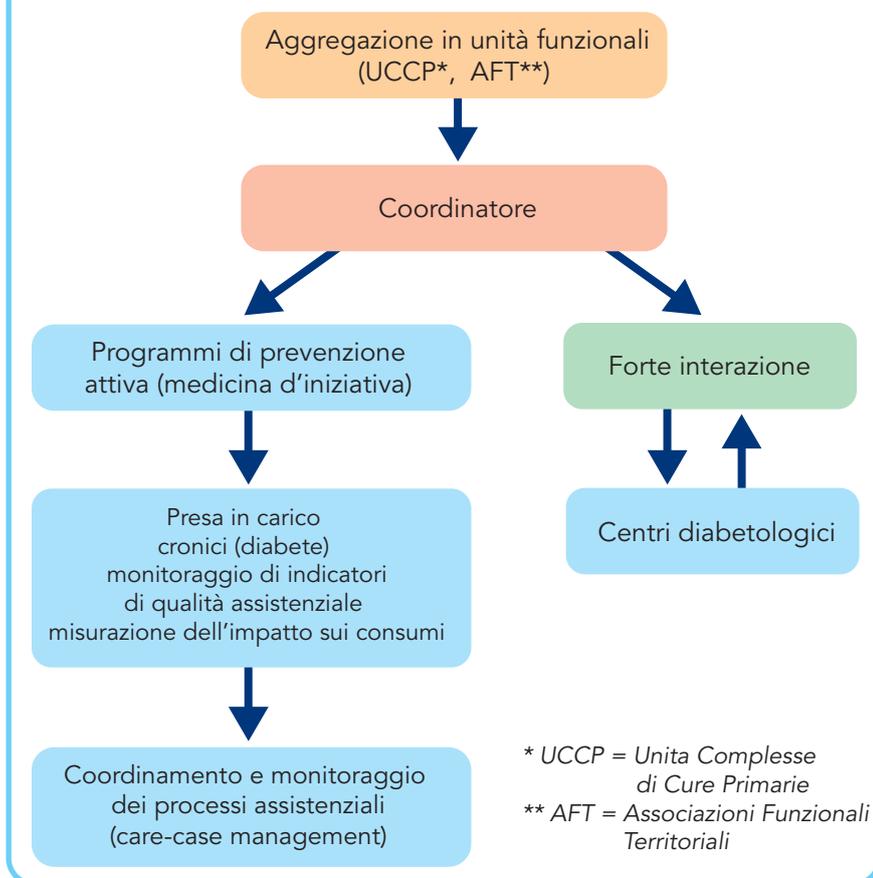
In particolare il Mille-GPG permette di:

- monitorare e valutare (Clinical audit) l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi riguardo ai principali pro-



Figura 1

Il futuro della MG italiana in base al nuovo Accordo Collettivo Nazionale (ACN 2010)



blemi clinico-assistenziali con un set d'indicatori di processo ed esito e di confrontarli con i dati disponibili a livello nazionale (in Health Search) e anche con i colleghi eventualmente a lui collegati in net-work

- valutare il livello di presa in carico dei pazienti cronici (asma, BPCO, diabete, scompenso cardiaco ecc) in osservanza all'applicazione dei PDTA, estraendo report di dati coi risultati di salute (processo ed esito) da esibire eventualmente all'ASL stessa (anche come medicina di gruppo o di rete)
- partecipare a progetti di ricerca clinica (incluso la far-

Il software mette a disposizione del MMG una serie di "cruscotti" e di indicatori destinati a supportarlo nella verifica della sua attività rispetto alle linee guida e agli standard più diffusi anche in coerenza con le nuove necessità derivanti da eventuali accordi integrativi regionali o di ASL.

macovigilanza) sia nazionali sia locali, senza interferenze nell'attività clinica quotidiana

- identificare le situazioni che generano rischio clinico per i pazienti (esempio assenza di farmaci salvavita o prescrizione inappropriata di farmaci) suggerendo possibili e praticabili soluzioni, al fine di aumentare la sicurezza dei pazienti (Risk management)
- monitorare i costi (per patologia e per isocomplessità di cura)
- valutare l'appropriata applicazione delle note maggiormente critiche (1-48-13 e 79)
- valutare i vantaggi economici derivanti da un più esteso uso dei farmaci generici
- interagire con la cartella clinica Millewin al fine di intervenire sull'appropriatezza e sicurezza del singolo paziente o di gruppi di pazienti
- aggiornarsi in base a specifici bisogni formativi emersi durante l'attività di audit
- simulare risultati clinici e/o farmacoeconomici in funzione di modifiche (migliorative o peggiorative) comportamentali/organizzative
- calcolare i carichi di lavoro derivanti dall'assistenza ai malati cronici (stratificati per isocomplessità clinica) utile ai fini programmatici (impegno del personale di studio, ore dedicate, strumentazione, ecc).

Figura 2 Tutto ciò avviene in coerenza con le prospettive di sviluppo futuro delineate dall'ultimo accordo collettivo per la medicina generale (fig. 2) in cui si prevede come priorità la creazione di network di MMG con l'obiettivo di:

Tutto ciò avviene in coerenza con le prospettive di sviluppo futuro delineate dall'ultimo accordo collettivo per la medicina generale (fig. 2) in cui si prevede come priorità la creazione di network di MMG con l'obiettivo di:

- prendere in carico i cronici (soprattutto i diabetici)
- monitorare il processo di cura con indicatori di qualità assistenziale
- misurare i risultati di salute e l'impatto sui consumi
- la forte interazione col contesto (e quindi coi diabetologici i quali si auspica possano operare direttamente presso gli studi dei MMG).

Bibliografia

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Eng J Med 2003;348:383-393.
2. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008;358:580-591.

Guida pratica all'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

Dott. Eugenio Roberto Cosentino, Prof. Claudio Borghi
Dipartimento di Medicina Interana e dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Bologna

Non tutti gli apparecchi automatici attualmente in commercio sono stati sottoposti a controlli degli enti regolatori e tra quelli che lo sono stati non tutti hanno superato la prova. Si può dire che, limitatamente agli apparecchi automatici applicabili al braccio ed escludendo quindi quelli "da polso" e "da dito", ne esistono alcuni che offrono garanzie di una affidabile determinazione della pressione arteriosa

Si è visto che l'uso di strumenti automatici per la misurazione della pressione arteriosa a domicilio rappresenta uno strumento semplice, ma allo stesso tempo innovativo ed efficace, per rendere i pazienti ipertesi più consapevoli del rischio a cui sono esposti. La conseguenza del coinvolgimento attivo nella gestione della pressione arteriosa sembra aggiungere una maggiore aderenza alle prescrizioni terapeutiche del medico, con un conseguente migliore controllo pressorio in funzione degli obiettivi di pressione arteriosa che è necessario raggiungere per ridurre il rischio cardiovascolare. L'automisurazione a domicilio presenta alcuni vantaggi rispetto alla tradizionale misurazione della pressione arteriosa fatta dal medico in ambulatorio, e consente di raccogliere preziose informazioni che quest'ultima metodica non è in grado di fornire. I vantaggi offerti da questo tipo di metodica consistono:

- a) la possibilità di evitare l'effetto camice bianco che molto spesso indirizza il medico verso misurazioni sovrastimate di pressione arteriosa ma soprattutto erronee interpretazioni di tipo farmacologico,
- b) la possibilità di evidenziare l'ipertensione mascherata, la quale si associa ad un incremento del rischio cardiovascolare. I soggetti a incrementato rischio di ipertensione mascherata sono evidenziati nella (Tabella 1),
- c) la possibilità di effettuare diverse misurazioni di pressione arteriosa nel corso della stessa giornata, ma anche nel corso di settimane e mesi, con la possibilità di verificare meglio l'andamento

L'automisurazione a domicilio presenta alcuni vantaggi rispetto alla tradizionale misurazione della pressione arteriosa fatta dal medico in ambulatorio, e consente di raccogliere preziose informazioni che quest'ultima metodica non è in grado di fornire.

La domanda cruciale che ci si pone è se gli apparecchi elettronici per la misurazione della pressione arteriosa possano essere considerati affidabili, se, cioè, essi forniscano una misura sufficientemente precisa della pressione arteriosa,

- d) nella maggiore aderenza del paziente alla prescrizione terapeutica,
- e) nella riduzione del rischio cardiovascolare,
- f) nella semplicità della procedura. Gli strumenti in commercio sono quasi tutti automatici,
- g) nel ridurre il numero di visite mediche con un notevole risparmio di tempo sia per il medico che per il paziente,
- h) nel costo alla portata di tutti i pazienti.

La domanda cruciale che ci si pone è se gli apparecchi elettronici per la misurazione della pressione arteriosa possano essere considerati affidabili, se, cioè, essi forniscano una misura sufficientemente precisa della pressione arteriosa, valutata a confronto con un apparecchio a colonna di mercurio che tuttora costituisce

Indicazioni cliniche all'automisurazione domiciliare della PA

1. in tutti i pazienti ipertesi in terapia
2. per la valutazione dell'"ipertensione da camice bianco" o "ipertensione clinica isolata" (valori di pressione elevata quando misurata dal medico e nella norma quando automisurata a domicilio);
3. per la valutazione dell'"ipertensione mascherata" (valori di pressione normale quando misurata dal medico e superiore alla norma quando automisurata a domicilio);
4. per la valutazione dell'ipertensione resistente;
5. per migliorare la compliance alla terapia medica;
6. per migliorare il controllo dei valori pressori

Tabella 1

Si può dire che, limitatamente agli apparecchi automatici applicabili al braccio ed escludendo quindi quelli "da polso" e "da dito", ne esistono alcuni che offrono garanzie di una affidabile determinazione della pressione arteriosa.

In presenza di aritmie (fibrillazione atriale, extrasistoli numerose e "a salve") e nella gravida con pre-eclampsia gli apparecchi elettronici non forniscono valori attendibili.

sce lo standard di riferimento. La risposta è affermativa, ma ad una condizione, che essi siano stati validati. Per questo motivo esistono protocolli precisi che servono a stabilire lo scarto massimo accettabile tra misurazioni effettuate con questi apparecchi e misurazioni effettuate con l'apparecchio a mercurio. Questi protocolli sono stati messi a punto dalla British Hypertension Society (BHS), dalla Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) e dalla European Society of Hypertension (ESH). Non tutti gli apparecchi automatici attualmente in commercio sono stati sottoposti a questi controlli e tra quelli che lo sono stati non tutti hanno superato la prova. Si può dire che, limitatamente agli apparecchi automatici applicabili al braccio ed escludendo quindi quelli "da polso" e "da dito", ne esistono alcuni che offrono garanzie di una affidabile determinazione della pressione arteriosa. Nella pratica, per quanto riguarda gli ipertesi, si osserva in genere che la misurazione con strumenti automatici fornisce valori più bassi rispetto a quelli ottenuti con l'apparecchio classico (a mercurio o aneroide) usato dal medico. In altri termini i due tipi di apparecchio rilevano fenomeni diversi e pertanto difficilmente potrebbero coincidere in modo assoluto. È noto da tempo, del resto, che la pressione sistolica presa in base alla scomparsa della pulsazione dell'arteria radiale al polso, risulta inferiore (in genere di circa mmHg 10, ma talora anche di più) rispetto a quella poi rilevata ascoltando i toni con il fonendoscopio, nella misurazione "classica". In presenza di aritmie (fibrillazione atriale, extrasistoli numerose e "a salve") e nella gravida con pre-eclampsia gli apparecchi elettronici non forniscono valori attendibili. Se un paziente ha un'aritmia irregolare, come ad esempio la fibrillazione atriale, c'è una grande variabilità dei valori di pressione da battito a battito, che rende difficile la stima della reale pressione arteriosa. Se il paziente è affetto da una bradicardia o una bradiaritmia bisogna ricordarsi di sgonfiare il manicotto molto lentamente, al fine di evitare una sottostima della pressione arteriosa sistolica ed una sovrastima della pressione diastolica. E' bene nei pazienti aritmici misurare la pressione più volte, perché è facile rilevare valori pressori molto diversi tra una misurazione e l'altra. I valori di normalità stabiliti per la pressione clinica non possono essere validi per le misurazioni automatiche, specie se effettuate a casa da parte del paziente. Per queste la soglia di normalità è stata stabilita sulla base dell'analisi statistica, non potendo essere applicata la regola aurea del potere predittivo, fondato su studi longitudinali per obiettivi primari, quali la mortalità e la morbidità, o surrogati, quali il danno d'organo. Pertanto i valori soglia di normalità sono stati ottenuti da due meta-analisi che hanno incluso rispettivamente 5422 e 2401 soggetti. I valori di normotensione e di ipertensione sono stati desunti determinando il 95° percentile delle distri-

Soggetti a incrementato rischio di Ipertensione Mascherata

- Giovani uomini
- Soggetti con storia familiare di Ipertensione
- Soggetti con livelli di PA transitoriamente elevati
- Soggetti con PA nel range alto-normale
- Soggetti con Obesità o alterazioni metaboliche
- Soggetti ipereattivi allo standing (alzarsi in piedi)
- Fumatori, bevitori di alcol, consumatori di caffè

Tabella 2

Controindicazioni assolute al monitoraggio automatico della PA

- Fibrillazione atriale o frequenti battiti ectopici o altre aritmie che impediscono la registrazione di una serie regolare di battiti cardiaci
- Soggetti che si sottopongono ad una intensa attività fisica o che usano frequentemente il braccio monitorato durante la registrazione (operai, atleti, autisti, etc.)
- Scarsa compliance del paziente: particolarmente rilevante per il monitoraggio della PA a domicilio che richiede un coinvolgimento diretto del paziente per la misurazione

Tabella 3

buzioni della pressione autorilevata in soggetti normotesi. Non disponendo di studi prospettici, al momento debbono essere considerati, sulla base dell'analisi statistica, al limite superiore di normalità i valori di 135/85 mmHg. Una media di pressione arteriosa, all'autorilevato, superiore a 135/85 mmHg definisce un individuo come paziente "iperteso". Tali valori potranno essere soggetti a revisione quando sarà disponibile un maggior numero di studi longitudinali sul valore prognostico dell'autorilevato e dei suoi criteri di normalità, studi che attualmente non sono abbastanza numerosi. Molte delle indicazioni cliniche (Tabella 2) all'uso del monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa sono sovrapponibili a quelle del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa, con la differenza che quest'ultimo, al contrario dell'automisurazione, permette la valutazione della variabilità pressoria e del profilo circadiano della pressione arteriosa. Il vantaggio di questa sovrapposizione di indicazioni è tuttavia oggi a favore dell'automisurazione per i suoi costi più bassi rispetto al monitoraggio ambulatorio. Le controindicazioni assolute al monitoraggio automatico della pressione arteriosa sono riassunte nella tabella 3. La scelta di un apparecchio elettronico per la misurazione della pressione va fatta nell'ambito di apparecchi automatici, da braccio, validati dagli Enti nominati all'inizio di questo articolo. Il solo marchio CE della Comunità Europea non indica che sia stato superato un procedimento di validazione.

Il valore predittivo dell'automisurazione domiciliare pressoria nel paziente diabetico

Prof. Guido Grassi

Professore Ordinario in Medicina Interna, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo dei Tintori, Monza,
Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università Milano-Bicocca, Milano

Questo articolo metterà in evidenza il valore predittivo della pressione arteriosa domiciliare nell'ambito della morbidità e mortalità cardiovascolare, che risulta ampiamente documentata dai risultati di diversi studi

Significato prognostico della pressione domiciliare nel diabetico: il background

Il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa ha goduto, nell'arco degli ultimi anni, di una crescente popolarità e di un considerevole interesse sia clinico che scientifico. Diverse sono le ragioni responsabili di tale fenomeno. In primo luogo, i valori domiciliari pressori sono pressoché scevri della cosiddetta "reazione d'allarme" che, al contrario, può inficiare in modo rilevante i valori pressori misurati con metodica sfigmomanometrica dal medico, favorendone un incremento e rendendo i valori misurati assai spesso poco rappresentativi del reale carico pressorio sul sistema cardiovascolare (1). La tecnica, inoltre, si è dimostrata in grado di migliorare la compliance terapeutica del paziente, specie nel caso di utilizzo del telemonitoraggio pressorio con diretto coinvolgimento

del medico curante (1). Infine, vi è evidenza che la pressione domiciliare ha un valore predittivo importante nell'ambito della morbidità e mortalità cardiovascolare, che risulta ampiamente documentata dai risultati di diversi studi effettuati nella popolazione generale e in specifiche popolazioni (Tabella 1 e Figura 1) (2-3). Tra questi, lo

Studi finalizzati a definire il valore prognostico dei valori di pressione domiciliare

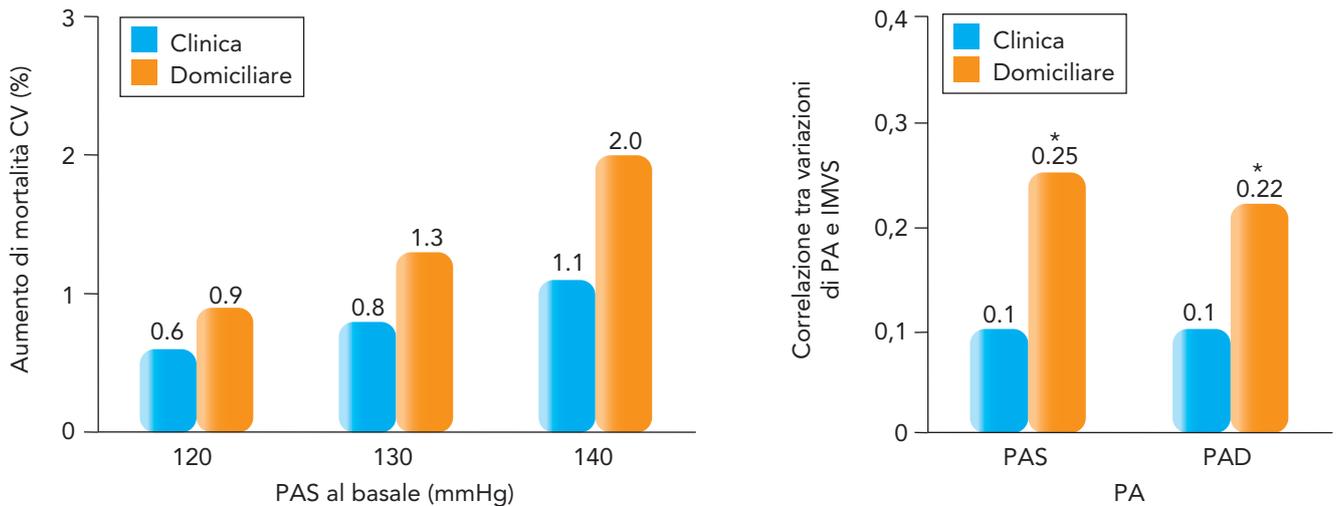
Popolazione	N° studi	Follow-up (range anni)	Eventi valutati
Generale	11	6.6 - 12.7	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalità cardiovascolare • Mortalità globale • Eventi cerebrovascolari acuti
Anziani	3	3.2 - 10.9	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalità cardiovascolare • Mortalità globale
Nefropatici	5	2.0 - 3.5	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi cardiovascolari • Progressione danno renale • Mortalità globale
Diabetici	5	0.8 - 6.2	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalità cardiovascolare • Mortalità globale • Progressione danno d'organo

Vi è evidenza che la pressione domiciliare ha un valore predittivo importante nell'ambito della morbidità e mortalità cardiovascolare.

Tabella 1

Impatto prognostico sugli eventi cardiovascolari mortali (CV) e sullo sviluppo di danno d'organo (IMVS: indice massa ventricolare sinistra) della pressione sistolica (PAS) misurata dal medico (pressione clinica) e della pressione domiciliare.

Notare la maggiore rilevanza, in entrambi i casi, della pressione domiciliare rispetto a quella clinica



modificata da voce bibl. 3

Figura 1

studio Pressioni Arteriose monitorate E Loro associazioni (PAMELA), condotto nell'area suburbana di Monza e Brianza tra il 1990 e il 2006, ha permesso di mostrare la superiorità della pressione domiciliare rispetto a quella clinica tradizionale nel predire gli eventi in una popolazione generale (4). Come illustrato nella già citata Tabella 1, le evidenze raccolte riguardano anche e specificatamente il paziente diabetico, in cui almeno 4 studi sono stati condotti nell'arco degli ultimi anni.

Significato prognostico della pressione domiciliare nel diabetico: le evidenze

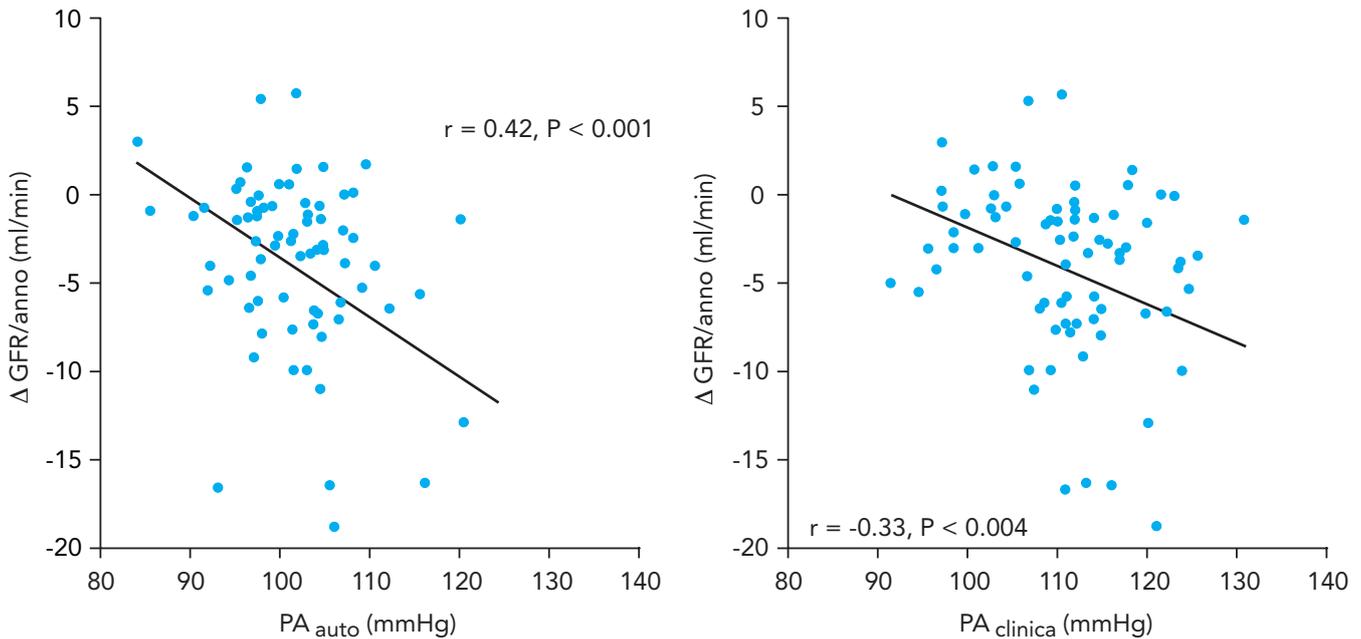
Pur non essendo così ampie come nel caso della popolazione generale, le evidenze raccolte nel corso del tempo sul valore predittivo della pressione domiciliare nel paziente diabetico risultano comunque ben rappresentate nella letteratura scientifica. I risultati di questi studi, sia di natura trasversale che longitudinale, possono essere riassunti nel seguente modo. In primo luogo in un gruppo di pazienti affetti da diabete di tipo 2 la prevalenza di nefropatia, retinopatia, malattia coronarica e malattia cardiovascolare in genere risulta essere predetta in maniera significativa dai valori domiciliari pressori ma non da quelli clinici (5). Lo studio, pur se

condotto su un limitato numero di pazienti, ha avuto il merito di evidenziare come il significato prognostico possa essere particolarmente evidente nel caso di alterazioni che colpiscono il microcircolo e la funzione endoteliale, e cioè anomalie di precoce sviluppo nella storia clinica della malattia. Simili sono state le conclusioni di un altro studio giapponese (6), che peraltro ha fornito evidenza che nel paziente diabetico nefropatico la pressione domiciliare registrata nel primo mattino possa rivestire un significato prognostico per lo sviluppo di danno renale (microalbuminuria) e cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra). I dati dello studio prospettico ADVANCED-J (7), che presentava un follow-up di durata triennale, hanno ampiamente confermato in oltre 300 pazienti diabetici il significato prognostico della pressione domiciliare (specie quella valutata al risveglio mattutino), particolarmente nei confronti di marker biochimici di funzionalità renale. A conclusioni

Lo studio PAMELA, ha permesso di mostrare la superiorità della pressione domiciliare rispetto a quella clinica tradizionale nel predire gli eventi in una popolazione generale.

Relazione inversa tra valori pressori domiciliari automisurati dal paziente (PA auto, pannello sinistro), valori pressori clinici misurati dal medico (PA clinica) e progressione del danno renale in pazienti diabetici. Notare come solo la pressione domiciliare rivesta impatto prognostico.

Δ GFR: variazione annuale del valore del filtrato glomerulare



modificata da voce bibl. 9

Figura 2

analoghe hanno condotto i risultati di un altro studio giapponese, effettuato in 400 pazienti diabetici di tipo 1 e 2 seguiti per oltre 42 mesi, con evidenza di un chiaro valore predittivo di eventi micro e macrovascolari nei diabetici con alterata pressione domiciliare nelle prime ore della giornata (8). I dati sinora discussi presentano due elementi comuni. Il primo è legato all'evidenza che in nessuno degli studi la pressione sfigmomanometrica clinica era in grado, al contrario di quella domiciliare, di predire gli eventi. Il secondo è invece relativo alla importanza prognostica della pressione domiciliare misurata nelle prime ore della giornata, suggerendo

che le complesse alterazioni di variabili cardiovascolari che hanno luogo in questa fascia oraria del giorno (aggregabilità piastrinica, attivazione adrenergica, disfunzione endoteliale) potrebbero partecipare all'incremento pressorio mattutino ed al suo significato prognostico.

Lo studio che presenta il follow-up di maggiore durata (oltre 6 anni) è stato eseguito oltre un decennio fa, dimostrando ancora una volta il maggiore impatto prognostico sulla progressione della malattia renale della pressione domiciliare rispetto alla pressione clinica (Figura 2) (9).

I dati dello studio prospettico ADVANCED-J, hanno ampiamente confermato in oltre 300 pazienti diabetici il significato prognostico della pressione domiciliare, particolarmente nei confronti di marker biochimici di funzionalità renale.

Significato prognostico della pressione domiciliare nel diabetico: il futuro

Diverse sono le aspettative della ricerca medica nel campo della pressione domiciliare nel diabetico. In primo luogo, le attese sono per uno studio clinico di maggiori dimensioni che possa essere in grado di for-

I risultati dello studio Ohasama sembrano essere a favore dell'ipotesi che nel paziente iperteso una maggior variabilità pressoria domiciliare tra giorni diversi rappresenti un importante marker prognostico.

nire informazioni prospettiche più solide, finalizzate non solo alla condizione clinica di diabete conclamato ma anche al prediabete e, possibilmente allo stadio clinico caratterizzato dalla sola intolleranza glucidica. La possibilità di avere in queste condizioni cliniche una misura sensibile ed affidabile del rischio di futuri eventi potrebbe rappresentare una tappa importante nella prevenzione cardiovascolare. In secondo luogo, è possibile che, oltre ai valori pressori domiciliari assoluti, risulti importante la variabilità pressoria tra diverse misurazioni domiciliari (la cosiddetta variabilità pressoria tra giorni). I risultati dello studio Ohasama sembrano essere a favore dell'ipotesi che nel paziente iperteso una maggior variabilità pressoria domiciliare tra giorni diversi (o addirittura il valore più elevato di pressione domiciliare registrato in giorni diversi) rappresenti un importante marker prognostico (10,11). Rimane da verificare quanto il fenomeno abbia consistenza fisiopatologica. Infine, nuove linee di ricerca esploreranno se ed in che misura altre misure pressorie (per esempio la pressione aortica o centrale siano marker affidabili quanto la pressione domiciliare nel riflettere la prognosi del paziente con patologie cardiometaboliche (12).

Bibliografia

1. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waerber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010;24:779-785
2. Mancia G. Defining blood pressure goals: is it enough to manage total cardiovascular risk? *J Hypertens Suppl.* 2009;27:S3-S8.
3. Stergiou GS, Kalogeropoulos PG, Baibas NM. Prognostic value of home blood pressure measurement. *Blood Press Monit.* 2007;12:391-392.
4. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111:1777-1783.
5. Kamoi K, Miyakoshi M, Soda S, Kaneko S, Nakagawa O.

- Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002;25:2218-2223.
6. Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, Matsumoto K, Tokudome G, Hosoya T. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal diseases: effect of intensive antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med.* 2005;44:1239-1246.
 7. Tanaka Y, Daida H, Imai Y, Miyauchi K, Sato Y, Hiwatari M, Kitagawa A, Kishimoto J, Yamazaki T, Kawamori R. Morning home blood pressure may be a significant marker of nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: ADVANCED-J study 1. *Hypertens Res.* 2009;32:770-774.
 8. Kamoi K, Ito T, Miyakoshi M, Minagawa S. Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in patients with type 2 diabetes: long-term results of a prospective longitudinal study. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32:184-192.
 9. Rave K, Bender R, Heise T, Sawicki PT. Value of blood pressure self-monitoring as a predictor of progression of diabetic nephropathy. *J Hypertens.* 1999;17:597-601.
 10. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008;52:1045-1050.
 11. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension.* 2011;57:1087-1093.
 12. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Castaño-Sánchez Y, de Cabo-Laso A, Sánchez-Salgado B, Rodríguez-Martín C, Castaño-Sánchez C, Gómez-Sánchez L, García-Ortiz L. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol. *BMC Public Health.* 2010;10:143.

Beta-bloccanti nello scompenso cardiaco

Prof. Massimo Volpe, Dott.ssa Silvia Mennuni

Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia, Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

L'uso dei farmaci beta-bloccanti è diventato estremamente diffuso, ottenendo risultati favorevoli inattesi in termini di qualità di vita e di sopravvivenza

Lo scompenso cardiaco è una delle più importanti cause di mortalità e morbilità nei Paesi occidentali (1). Per pazienti con età maggiore di 65 anni, l'insufficienza cardiaca è, la più comune diagnosi di ricovero nei Paesi Occidentali (2). Tale patologia ha un significativo impatto sulla qualità di vita e sulla sua durata in una quota Rilevante della nostra popolazione. Da ciò scaturisce la necessità di avere a disposizione farmaci che abbiano un impatto positivo sia sulla qualità della vita, sia sulla sopravvivenza. In tale ambito, fino alla fine degli anni 70, l'utilizzo dei farmaci beta-bloccanti era considerato controindicato e dannoso nei pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia, a seguito della pubblicazione di numerosi trials che ne hanno evidenziato gli effetti benefici, costringendo tra l'altro a modificare i concetti allora imperanti in tema di fisiopatologia dello scompenso cardiaco cro-

nico, l'uso dei farmaci betabloccanti è diventato estremamente diffuso e ampiamente condiviso, ottenendo risultati favorevoli inattesi in termini di qualità di vita e di sopravvivenza.

Perché utilizzare i beta bloccanti?

La controprova della teoria neuroormonale

L'attivazione cronica del sistema nervoso simpatico rientra nell'ambito dei meccanismi neuro ormonali consecutivi che caratterizzano l'insufficienza cardiaca e contribuisce al deterioramento progressivo della funzione cardiaca nel tempo. Infatti, lo stimolo adrenergico che inizialmente sostiene il cuore acutamente scompensato, nel lungo periodo produce effetti deleteri (3, 4). Inibendo gli effetti del sistema nervoso simpatico, i farmaci beta-bloccanti svolgono un ruolo favorevole nei pazienti con scompenso cardiaco (Fig. 1). In particolare, essi riducono la frequenza cardiaca, prolungano il riempimento diastolico e il tempo di perfusione coronarica, riducono la richiesta di ossigeno da parte del miocardio, migliorano l'energetica miocardica, inibiscono il rilascio catecolamino-indotto di acidi grassi dal tessuto adiposo, stimolano la sovra-espressione di recettori beta-adrenergici e riducono lo stress ossidativo miocardico. Inoltre, nel lungo periodo l'azione positiva esercitata sul rimodellamento è ottenuta mediante una riduzione dell'ipertrofia ventricolare, dell'apoptosi cellulare e delle alterazioni fenotipiche cellulari. Non meno rilevante è l'effetto sulla produzione e secrezione di renina, step iniziale dell'attivazione della cascata del sistema renina- angiotensina-aldosterone.

Trial clinici

I farmaci beta-bloccanti hanno dimostrato, in grandi trials internazionali condotti soprattutto

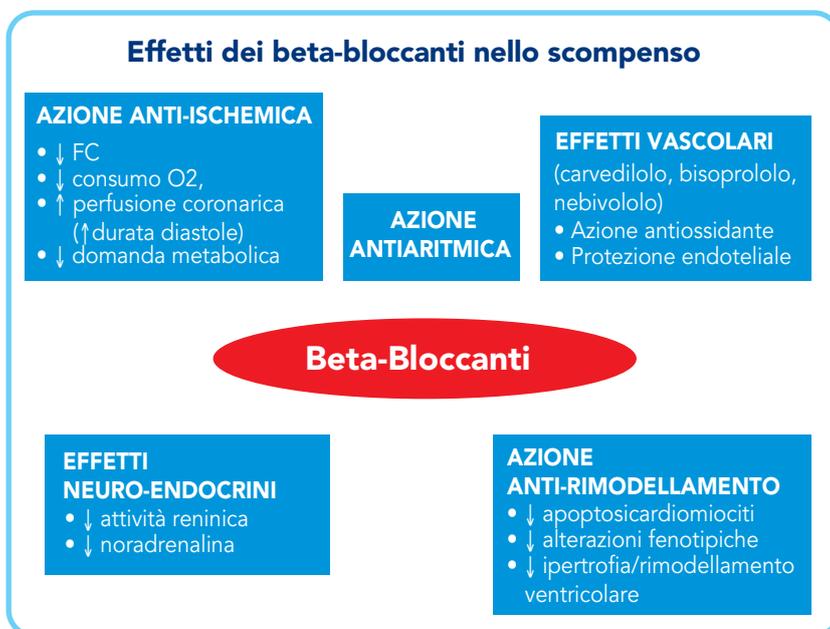


Figura 1

negli anni 90, la capacità di influire favorevolmente sulla storia naturale della scompenso cardiaco cronico. In particolare, questi farmaci sono stati in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti scompensati, attraverso il miglioramento dei sintomi e la riduzione della classe funzionale, la riduzione del numero delle ospedalizzazioni, ma anche la sopravvivenza. In tale contesto, diversi studi di internazionali e multicentrici hanno valutato prevalentemente gli effetti del metoprololo, del carvedilolo, del bisoprololo ed del nebivololo.

Carvedilolo

Il carvedilolo è un beta bloccante non selettivo, con azione alfa 1 e beta 2 bloccante. I primi dati favorevoli in termini di mortalità sono stati ottenuti nel *U.S. Carvedilol Programme* (5, 6, 7, 8, 9) nel quale il Carvedilolo, aggiunto alla terapia standard dello scompenso (Ace-inibitore, diuretico ed eventualmente digitale) in 1094 pazienti in II-IV classe NYHA ha determinato una riduzione del rischio relativo di mortalità totale del 65% (7,8% nel gruppo placebo e 3,2 nel gruppo carvedilolo). I pazienti trattati con carvedilolo mostravano anche un minor tasso di riospedalizzazione (-27%).

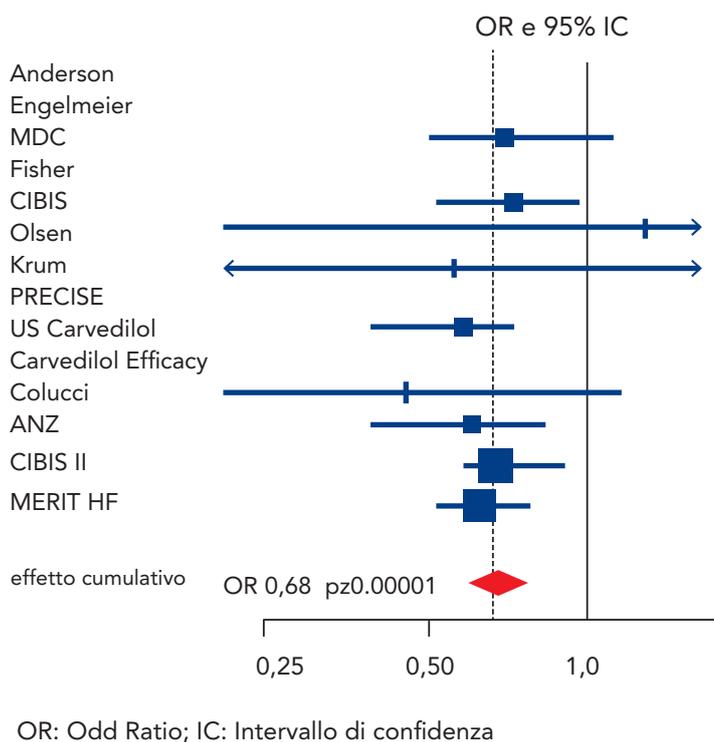
Il Carvedilolo è stato il farmaco oggetto di studio anche nel trial *COPERNICUS* (10), condotto su 2200 pazienti con scompenso cardiaco grave. Il trial è stato interrotto prematuramente per l'ampio beneficio sulla mortalità nel gruppo con trattato con il carvedilolo. Alcuni studi hanno attribuito al carvedilolo anche proprietà anti-ossidanti che potrebbero giocare un significativo ruolo nella fisiopatologia dei pazienti scompensati.

Bisoprololo

Il bisoprololo è un bloccante beta 1 selettivo senza attività simpatica intrinseca né proprietà vaso dilatanti. Gli studi randomizzati CIBIS (11) e CIBIS II (12) hanno valutato l'efficacia del farmaco sulla mortalità rispetto al placebo. Nel primo i pazienti in trattamento hanno presentato un miglioramento della classe NYHA ed una riduzione del 31% delle ospedalizzazioni, mentre il calo della mortalità non è risultato statisticamente significativo (-22%, $p=0,22$), probabilmente per sottodosaggio del farmaco. Il CIBIS II ha invece dimostrato, dopo un follow-up medio di 1,3 anni, una riduzione della mortalità totale del 32% (34%) (31,8%) (17,3 vs 11,8%, $p<0,0001$) nel braccio a trattamento attivo, indipendentemente dalla gravità e dall'eziologia dello scompenso. La

I farmaci beta-bloccanti sono in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti scompensati, attraverso il miglioramento dei sintomi e la riduzione della classe funzionale, la riduzione del numero delle ospedalizzazioni, ma anche la sopravvivenza.

Effetti combinati dei beta bloccanti sulla mortalità e sulla riospedalizzazione: trial randomizzati beta bloccanti vs placebo



Modificato da Shibata MC Eur J Heart Fail. 2001

Figura 2

morte improvvisa (manca il CIBIS 3) è stata ridotta del 45% (44%) (43%) (6,3% vs 3,6%, $p=0,0011$), mentre i ricoveri ospedalieri per aggravamento dello scompenso sono diminuiti dal 18% (17,6) al 12% (-32% (36%) (31,9%), $p=0,0001$). Il CIBIS III (13), ideato per stabilire la sequenza ottimale di inizio di terapia tra enalapril e bisoprololo, non è stato in grado di dimostrare differenze significative sull'endpoint combinato di mortalità e riospedalizzazione. Il bisoprololo, quindi, può essere utilizzato indifferentemente rispetto agli ace inibitori come start di terapia nei pazienti con scompenso cardiaco.

Metoprololo

Il metoprololo è un beta bloccante beta 1 selettivo senza attività simpatica intrinseca né proprietà vaso dilatanti. Il farmaco è stato studiato in due trial randomizzati sulla mortalità: MDC (14) e MERIT-HF (15). Nel primo studio, il Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (19), condotto in

Il bisoprololo è un bloccante beta 1 selettivo senza attività simpatica intrinseca né proprietà vaso dilatanti.

I beta-bloccanti possono ridurre le ospedalizzazioni e il rischio di morte, in uomini e donne di qualsiasi razza affetti o meno da malattia coronarica e/o diabete mellito.

pazienti con scompenso cardiaco idiopatico, il trattamento con metoprololo ha portato ad una riduzione del 34% degli end points primari combinati rappresentati da morte o necessità di trapianto cardiaco (20,1% vs 12,9%). Tuttavia, mentre la necessità di trapianto cardiaco era ridotta in modo molto rilevante (10,1% vs 1,0%, $p=0,0001$), la mortalità presentava variazioni marginali (10% versus 11,9%). Tale dato era coerente sia con un incremento medio della frazione di eiezione sia con il miglioramento della qualità di vita e della durata dell'esercizio nel gruppo trattato con il farmaco.

Il MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure, includeva pazienti con scompenso cardiaco sia post-ischemico che idiopatico. Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo il riscontro di una riduzione altamente significativa della mortalità totale (7,2% vs 11%, -34%), della mortalità cardiovascolare (-38%), della morte improvvisa (-41%) e della mortalità per aggravamento dello scompenso (-49%), nel gruppo trattato con metoprololo in formulazione ritardo.

Nebivololo

Il neivololo è un bloccante beta 1 selettivo, valutato contro placebo nello studio SENIORS (16), disegnato per valutare gli effetti del farmaco in aggiunta alla terapia standard in pazienti anziani oltre i 70 anni affetti da scompenso cardiaco congestivo. Lo studio ha chiaramente dimostrato la buona tollerabilità del Nebivololo in tale popolazione e la sua efficacia nel ridurre sia la mortalità per tutte le cause che le riospedalizzazioni per cause cardiovascolari (-14%; endpoint combinato) indipendentemente dalla frazione d'eiezione di base. Secondo alcuni studi il neivololo eserciterebbe anche un'azione antiossidante e di protezione endoteliale.

Riassumendo i dati emersi dalla letteratura, i farmaci beta-bloccanti sono stati valutati in più di 20.000 pazienti con scompenso cardiaco in più di venti studi randomizzati e controllati. I dati globali indicano che il trattamento nel lungo termine con questi farmaci può ridurre i sintomi dello scompenso, migliorare il senso generale di benessere e lo stato clinico dei pazienti. Inoltre, i beta-bloccanti possono ridurre le ospedalizzazioni e il rischio di morte, in uomini e donne di qualsiasi razza affetti o meno da malattia coronarica e/o diabete mellito (Figura 2).

Indicazioni al trattamento con beta bloccanti

Sulla base delle evidenze finora disponibili, i beta-bloccanti sono indicati, in assenza di con-

Sulla base delle evidenze finora disponibili, i beta-bloccanti sono indicati, in tutti i pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca da lieve a severa, etiologicamente connessa ad una cardiomiopatia ischemica o non, con ridotta frazione di eiezione ed una classe NYHA II-IV, in associazione con ACE inibitori e diuretici.

troindicazioni, in tutti i pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca da lieve a severa, etiologicamente connessa ad una cardiomiopatia ischemica o non, con ridotta frazione di eiezione ed una classe NYHA II-IV, in associazione con ACE inibitori e diuretici. Nei casi di scompenso cardiaco di recente insorgenza, il trattamento può essere iniziato in pre-dimissione. Nelle forme secondarie a cardiopatia ischemica, nei pazienti con disfunzione ventricolare sistolica post-infartuale, vi è indicazione all'impiego dei beta bloccanti anche nei pazienti asintomatici in classe NYHA I.

Controindicazioni

La presenza di asma (ma non di broncopatia cronica ostruttiva) rappresenta una controindicazione, anche se non necessariamente assoluta (asma lieve, ben controllata con terapia). Il rilievo di blocco atrio-ventricolare o di bradicardia (< 50 bpm) in presenza di indicazione all'uso di beta-bloccanti indicano la necessità di consulenza specialistica per approfondimento diagnostico e/o valutazione della necessità di elettrostimolazione.

Come utilizzare i beta-bloccanti

Nella tabella 1 sono indicati i dosaggi iniziali e quelli target dei farmaci betabloccanti usati abitualmente nel contesto clinico dello scompenso cardiaco.

E' necessario programmare inizialmente controlli ogni 2-4 settimane per incrementare il dosaggio con il beta bloccante fino al raggiungimento della dose target. In assenza di controindicazioni e complicanze, la dose del farmaco deve essere raddoppiata ad ogni visita ambulatoriale fino alla dose target (Tab. 1). Il beta-bloccante

Dosaggi usuali dei farmaci beta-bloccanti

Farmaco	Dose iniziale	Dose target
Bisoprololo	1,25 mg /die	10 mg/die
Metoprololo	12,5 mg /die	50-75 mg ogni 12 ore
Metoprololo a lento rilascio	12,5 mg /die	200 mg /die
Carvedilolo	3,125-6,25 mg ogni 12 ore	25-50 mg ogni 12 ore
Nebivololo	1,25 mg/die	10 mg/die

Tabella 1

E' necessario programmare inizialmente controlli ogni 2-4 settimane per incrementare il dosaggio con il beta bloccante fino al raggiungimento della dose target. In assenza di controindicazioni e complicanze, la dose del farmaco deve essere raddoppiata ad ogni visita ambulatoriale fino alla dose target.

non deve mai essere interrotto bruscamente e la sospensione deve in ogni caso essere concordata con il medico. Non bisogna aumentare il dosaggio se compaiono segni o sintomi di peggioramento dello scompenso, ipotensione sintomatica o bradicardia (<50 battiti/min.)

Utilizzando tutti questi accorgimenti, circa l'85% dei pazienti arruolati negli studi clinici hanno raggiunto e tollerato la massima dose raccomandata dalle linee guida. Una volta raggiunta la dose target (o la massima dose tollerata) i pazienti sono solitamente in grado di continuare senza problemi la terapia beta-bloccante.

Gestione di eventuali effetti avversi

Ipotensione sintomatica: spesso migliora spontaneamente nel corso del trattamento; ridurre eventuali altri principi ipotensivi, ad eccezione di ACE-I/Sartani, distanziare il beta-bloccante di almeno 2 ore dal diuretico e dall'ACE-I/Sartano e, se non presente ritenzione di liquidi, ridurre la dose di diuretico. L'ipotensione asintomatica può non richiedere variazioni della terapia.

Peggioramento dello scompenso: aumentare la dose di diuretico (spesso necessario solo temporaneamente), continuare il beta-bloccante, se possibile (eventualmente ridurre la dose)

Eccessiva bradicardia: escludere il blocco atrio ventricolare (ECG ed eventualmente registrazione Holter delle 24 ore), eliminare digitalici, se assunti, ridurre la dose di beta-bloccante.

Oltre agli effetti collaterali sopra riportati possono comparire: sensazione di freddo o formicolio alle estremità (soprattutto nei pazienti con vasculopatia periferica), cefalea, nausea, vomito, diarrea, stipsi, crampi muscolari, disturbi del sonno. In particolare, i beta bloccanti con un'attività alfa 1 e beta 2 antagonista (carvedilolo) possono associarsi maggiormente a ipotensione ortostatica e a disfunzione sessuale. I beta bloccanti maggiormente lipofili (metoprololo) passano facilmente la barriera emato-encefalica e possono provocare insonnia, incubi e depressione. E' opportuno quindi scegliere in modo personalizzato il beta bloccante e informare il paziente sui possibili disturbi che possono insorgere. Considerata la rilevanza, prognostica del farmaco nel aumentare la sopravvivenza del paziente, la sospensione del trattamento deve essere riservata solo a casi di gravi o intollerabili effetti collaterali.

Bibliografia

1. Redfield MM. Heart failure: an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 2002;347:1442-4.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2009; 30(3): 382-3.
3. Sabbah HN. The cellular and physiologic effects of beta blockers in heart failure. *Clin Cardiol*. 1999;22(suppl 5):V16-V20.
4. Colucci WS. The effects of norepinephrine on myocardial biology: implications for the therapy of heart failure. *Clin Cardiol*. 1998; 21(12, suppl 1):I20-I24.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
6. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800-6.
7. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldschlager DA, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996;94:2793-9.
8. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94: 2807-16.
9. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997;3:173-9.
10. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9.
11. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90:1765-73.
12. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
13. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2426-35.
14. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-6.
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25.

Utilizzo dei FANS nei pazienti anziani con patologia osteoarticolare

Prof. Giovambattista Desideri

Divisione e Scuola di Specializzazione in Geriatria

Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, Università degli Studi dell'Aquila

La natura degenerativo-flogistica della patologia osteoartrosica è alla base dell'uso diffuso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), particolarmente efficaci nel dominare l'infiammazione e la sintomatologia dolorosa.

Il paziente anziano rappresenta il principale "consumatore" di FANS, non di rado autoprescritti e spesso assunti all'insaputa del medico curante

Le patologie osteoarticolari rappresentano un problema di crescente attualità nel mondo occidentale in ragione al progressivo invecchiamento della popolazione e probabilmente anche alle mutate condizioni di vita. Si calcola che l'artrosi sintomatica colpisca in Italia almeno 4.000.000 di individui, rappresentando uno dei più frequenti motivi di ricorso a visita medica negli ambulatori del medico di medicina generale (1). Nel 60% circa degli individui di età superiore ai 65 anni si riscontrano segni radiologici riconducibili alla presenza di un danno articolare artrosico. Ciò è da ricondurre alla prolungata esposizione nel corso della vita all'azione lesiva dei diversi fattori di rischio - soprattutto quelli che agiscono sul carico, quali le sollecitazioni meccaniche, l'obesità, le malformazioni, i traumi ed i microtraumi - che nel tempo inducono un danno articolare che trova poi la sua piena estrinsecazione clinica nell'età senile (1). Il dolore è la manifestazione clinica con cui l'osteoartrite esordisce generalmente sulla scena clinica. Esso viene comunemente definito di tipo "meccanico", in quanto viene risvegliato dal movimento mentre è alleviato dal riposo. All'inizio è sordo e compare soprattutto dopo una prolungata attività dell'articolazione colpita, ma nel tempo tende a farsi più importante e a comparire anche dopo movimenti minimi o in seguito all'assunzione di particolari atteggiamenti posturali (1). La natura degenerativo-flogistica della patologia osteoartrosica è alla base dell'uso diffuso nel trattamento di questa condizione clinica dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), particolarmente efficaci nel dominare all'un tempo l'infiammazione e la sintomatologia dolorosa (1). Il paziente anziano rappresenta il principale "consumatore" di FANS, non di rado autoprescritti e spesso assun-

Si calcola che l'artrosi sintomatica colpisca in Italia almeno 4.000.000 di individui, rappresentando uno dei più frequenti motivi di ricorso a visita medica negli ambulatori del medico di medicina generale.

ti all'insaputa del medico curante. La tematica è di grande rilevanza se si considera che l'età avanzata rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di effetti collaterali associati al trattamento con FANS, soprattutto a livello renale, gastrointestinale e cardiovascolare. La potenziale lesività renale di questi farmaci è da ricondurre al blocco da parte dei FANS tradizionali della sintesi della prostaglandina I₂, meglio nota come prostaciclina, che a livello glomerulare contribuisce a regolare il flusso renale, il volume di filtrazione glomerulare e la produzione di renina, e della prostaglandina E₂ che a livello midollare è essenziale per controllare l'escrezione di sodio e di acqua (2,3). Queste azioni delle prostaglandine I₂ e E₂ hanno un ruolo marginale in condizioni fisiologiche, ruolo che diventa tuttavia di rilevanza enorme laddove la funzione renale sia in qualche misura compromessa, soprattutto in condizioni di ischemia renale quali possono verificarsi in presenza di una riduzione del volume circolante effettivo, ad esempio nella disidratazione, nello scompenso cardiaco, nella cirrosi epatica o nella deplezione sodica conseguente a terapia diuretica, condizioni di non raro riscontro negli individui anziani (2,3). Non meno rilevante la lesività gastrointestinale dei FANS tradiziona-

Il dolore è la manifestazione clinica con cui l'osteoartrite esordisce generalmente sulla scena clinica.

La potenziale lesività renale di questi farmaci è da ricondurre al blocco da parte dei FANS tradizionali della sintesi della prostaglandina I₂, meglio nota come prostaciclina, che a livello glomerulare contribuisce a regolare il flusso renale, il volume di filtrazione glomerulare e la produzione di renina, e della prostaglandina E₂ che a livello midollare è essenziale per controllare l'escrezione di sodio e di acqua.

La plausibile interpretazione fisiopatologica di questa potenziale lesività cardiovascolare dei coxib va ricercata verosimilmente nella dimostrazione che COX-2, enzima inizialmente quasi demonizzato, svolge importanti azioni fisiologiche a livello dell'endotelio, oltre che della mucosa gastrointestinale.

La recente rivisitazione delle linee guida dell'American Geriatric Society per la gestione del dolore persistente nell'anziano raccomanda un uso particolarmente oculato dei FANS nell'anziano, che tenga conto delle comorbidità coesistenti, soprattutto renali, gastrointestinali e cardiovascolari.

li che nella generalità dei casi aumentano il rischio di complicanze emorragiche dell'ulcera gastrica e duodenale di circa 3 volte nella popolazione generale e di circa 5 volte negli ultrasessantenni (2,3). Secondo l'originale "ipotesi ciclo-ossigenasi-2" (COX-2) il sanguinamento gastrointestinale era principalmente da ricondurre all'inibizione della sintesi delle prostaglandine E2 e I2 da parte della ciclo-ossigenasi-1 (COX-1) dell'epitelio gastroduodenale e del trombassano A2 da parte della COX-1 piastrinica (8). Questa ipotesi ha rappresentato il razionale per lo sviluppo di farmaci, i coxib, che bloccando selettivamente la COX-2 - enzima a cui venivano ascritte le maggiori responsabilità nella produzione di mediatori flogistici e algogeni - potessero avere gli effetti terapeutici dei FANS tradizionali senza averne, tuttavia, la gastrolesività (2,3). Numerosi studi clinici controllati condotti con i diversi coxib hanno, invero, dimostrato come l'effetto analgesico e antinfiammatorio di questi farmaci sia di fatto combinato ad una minore incidenza di effetti collaterali gastrointestinali rispetto a quella osservabile con i FANS tradizionali (2,3). Invero, gli stessi studi clinici hanno anche fatto sorgere il sospetto che i coxib aumentino in qualche misura il rischio cardiovascolare. Una recente metanalisi sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS che ha incluso 31 studi, per un totale di 11.429 pazienti, ha dimostrato come l'uso dei FANS sia gravato da una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari sia pur con alcune differenze tra i 6 farmaci - naprossene, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib - utilizzati negli studi inclusi nella metanalisi (4). Queste evidenze hanno trovato conferma ancor più recentemente nei risultati dell'analisi di un ampio database relativo a veterani australiani anziani e ai loro familiari a carico (5). La plausibile interpretazione fisiopatologica di questa potenziale lesività cardiovascolare dei coxib va ricercata verosimilmente nella dimostrazione che COX-2, enzima inizialmente quasi demonizzato, svolge importanti azioni fisiologiche a livello dell'endotelio, oltre che della mucosa gastrointestinale. La COX-2 endoteliale, infatti, è in grado di produrre prostacina che

con i suoi effetti vasodilatatore ed antiaggregante antagonizza l'effetto proaggregante del trombassano A2 (3). Questo effetto è marginale in condizioni fisiologiche ma assolutamente rilevante in corso di flogosi vascolare aterogenica a causa dell'iperpressione di COX-2 endoteliale. In queste condizioni, il venire meno della produzione di questa quota di prostacina a causa del blocco della COX-2 da parte dei FANS, anche in relazione al concomitante aumento della produzione di trombassano A2, può favorire l'evoluzione del processo aterosclerotico fino alle estreme conseguenze (3). Ovviamente la possibilità che i FANS possano indurre, in caso di uso prolungato e non adeguatamente monitorizzato, importanti effetti collaterali, soprattutto nell'età geriatrica, non deve certamente portare alla loro esclusione indiscriminata dalla scena clinica privando il paziente di un presidio terapeutico di documentata efficacia, ma deve soprattutto indurre il clinico ad una attenta riflessione sia sulla durata del trattamento ed il dosaggio utilizzato che sulla scelta delle molecole che possano garantire il miglior rapporto costo/beneficio. Ciò vale soprattutto nel soggetto anziano, particolarmente esposto allo sviluppo di effetti collaterali in corso di trattamento farmacologico a causa della ridotta riserva funzionale renale, di un profilo di rischio cardiovascolare spesso elevato e della concomitante presenza di altre condizioni morbose. A conferma di ciò, la recente rivisitazione delle linee guida dell'American Geriatric Society per la gestione del dolore persistente nell'anziano raccomanda un uso particolarmente oculato dei FANS nell'anziano, che tenga conto delle comorbidità coesistenti, soprattutto renali, gastrointestinali e cardiovascolari (6). A questo riguardo è interessante notare che i FANS, siano essi tradizionali o coxib, rappresentano una famiglia di farmaci piuttosto eterogenea, anche per quel che riguarda l'elemento che maggiormente dovrebbe caratterizzare gli uni rispetto agli altri, la selettività per la COX-2 (2,3). La presunta

Al crescere della selettività per la COX-1 aumenta il rischio di complicanze gastrointestinali mentre al crescere della selettività per la COX-2 aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari

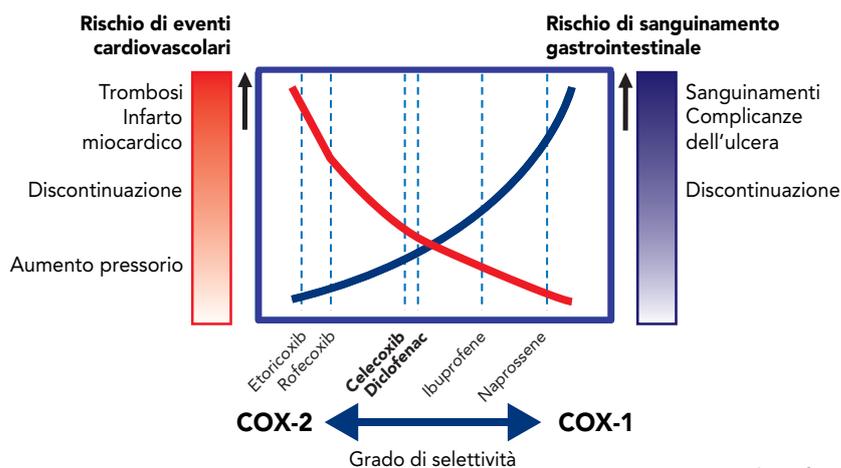


Figura 1

Sarebbe opportuno nella scelta del FANS più appropriato tenere a mente l'antico adagio in medio stat virtus: una selettività equamente distribuita tra COX-1 e COX-2, come nel caso di diclofenac e di celecoxib, potrebbe rappresentare il giusto compromesso.

selettività delle diverse molecole rappresenta in realtà una variabile continua e non dicotomica, con una evidente sovrapposizione tra alcuni FANS tradizionali, quali il diclofenac e alcuni coxib (2,3). Orbene, considerando che il rischio di sanguinamenti gastrointestinali tende a aumentare con il crescere della selettività per il blocco selettivo della COX-1 mentre il rischio di eventi cardiovascolari aumenta con il crescere della selettività del blocco della COX-2 (3) (Figura 1), sarebbe opportuno nella scelta del FANS più appropriato tenere a mente l'antico adagio in medio stat virtus: una selettività equamente distribuita tra COX-1 e COX-2, come nel caso di diclofenac e di celecoxib, potrebbe rappresentare il giusto compromesso (3). In linea con queste evidenze nel programma MEDAL, che comprendeva tre diversi studi per un totale di 34701 pazienti - 24913 con osteoartrite e 9787 con artrite reumatoide - randomizzati al trattamento con etoricoxib o diclofenac, l'incidenza di eventi aterotrombotici è risultata analoga nei due gruppi di trattamento mentre l'incidenza di scompenso cardiaco è risultata minore nei pazienti trattati con diclofenac (7,8). Ad ulteriore conferma dell'eterogeneità dei FANS in termini di effetti cardiovascolari nello studio MEDAL il trattamento etoricoxib (90 mg/die) in pazienti con osteoartrite è risultato associato un non trascurabile aumento sia della pressione sistolica (+3.6 mmHg) (Figura 2) che della diastolica (+1.5 mmHg) già dopo un mese di tratta-

In linea con queste evidenze nel programma MEDAL, che comprendeva tre diversi studi per un totale di 34701 pazienti - 24913 con osteoartrite e 9787 con artrite reumatoide - randomizzati al trattamento con etoricoxib o diclofenac, l'incidenza di eventi aterotrombotici è risultata analoga nei due gruppi di trattamento mentre l'incidenza di scompenso cardiaco è risultata minore nei pazienti trattati con diclofenac.

mento mentre nei pazienti trattati con diclofenac (150 mg/die) non è stata osservata alcuna significativa variazione pressoria (sistolica: +0.4 mmHg; diastolica: -0.2 mmHg) (9). Quanto sopra esposto suggerisce, ovviamente, l'opportunità di minimizzare l'esposizione ai FANS sia in termini di durata del trattamento che di dose usata, compatibilmente con il controllo della sintomatologia, in linea con le raccomandazioni delle linee guida dell'American Heart Association (10). Laddove esiste l'indicazione all'uso dei FANS, la scelta dovrebbe ricadere prioritariamente su quelli non selettivi per poi passare, se necessario, ai FANS con bassa selettività per la COX-2, mentre i più selettivi COX-2 inibitori dovrebbero rappresentare l'ultima scelta. In tutti i casi il paziente deve essere attentamente sorvegliato al fine di cogliere tempestivamente l'eventuale peggioramento del controllo della pressione arteriosa e della funzione renale, la comparsa di edemi o di emorragie gastrointestinali che, ove presenti, impongono una riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento per passare a farmaci diversi o ad altre alternative terapeutiche.

Bibliografia

- Bernabei R, Manes-Gravina E, Mammarella F. Osteoartrite in età geriatrica. *Giornale di Gerontologia* 2011;59:57-62.
- Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase. *N Eng J Med* 2001;345(6):433-432.
- Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities *J Clin Invest* 2006;116:4-15.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342(7):c7086.
- Kerr SJ, Sayer GP, Whicker SD, et al. All-cause mortality of elderly Australian veterans using COX-2 selective or non-selective NSAIDs: a longitudinal study. *J Clin Pharmacol* 2010;71:936-942.
- American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(8):1331-46.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
- Krum H, Curtis SP, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail* 2009;11(6):542-50.
- Combe B, Swergold G, McLay J, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009;48:425-432.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-1642.

Variazioni medie della pressione arteriosa sistolica in corso di trattamento con etoricoxib o diclofenac nello studio MEDAL in pazienti con osteoartrite

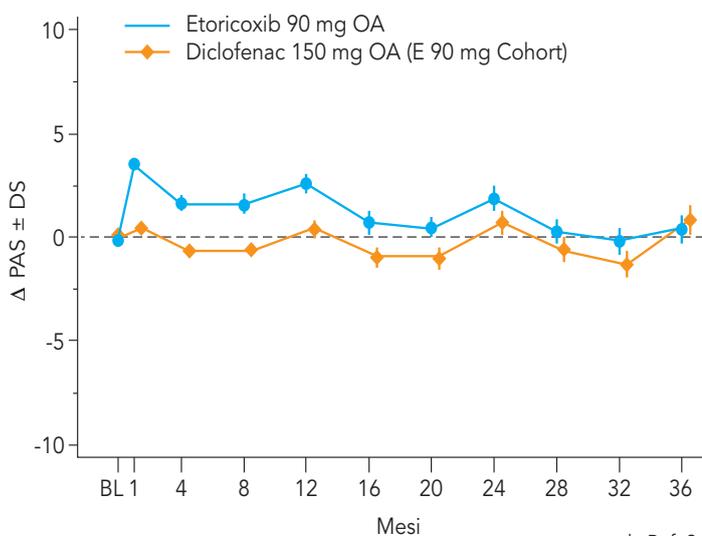


Figura 2

Dalla modulazione cardiovascolare a quella metabolica: nuove prospettive terapeutiche nella prevenzione del diabete

Prof. Claudio Borghi, Beatrice Gerocarni
Università degli Studi di Bologna, Bologna

In termini meccanicistici l'aspetto più interessante è certamente rappresentato dalla dimostrazione che il blocco RAS ottenuto attraverso la riduzione dei livelli di angiotensina II o il blocco recettoriale AT1 è in grado di rimuovere gli effetti negativi nei confronti del recettore per la insulina limitando la resistenza insulinica responsabile dello sviluppo di iperglicemia e, potenzialmente, di diabete

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel nostro paese ed in generale in tutte le nazioni cosiddette industrializzate (1) in ragione soprattutto della prevalenza ed interazione tra diversi fattori di rischio cardiovascolare i quali sono responsabili dello sviluppo della malattia aterosclerotica e delle sue complicanze a livello micro- e macrovascolare (2). La prevenzione delle malattie cardiovascolari passa inevitabilmente dalla correzione degli stessi fattori di rischio ed in questo ambito un ruolo fondamentale è quello che consegue all'impiego della terapia antiipertensiva, ipolipemizzante ed ipoglicemica variamente combinate ed integrate da opportune modifiche dello stile di vita. In questa ottica appaiono esemplificativi i risultati dello studio STENO-2 (3) nel quale una piccola popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo 2 è stata sottoposta ad un intervento multifattoriale nei confronti dei diversi determinanti del rischio cardiovascolare derivandone un evidente vantaggio in termini di incidenza delle principali complicanze cardiovascolari. La correzione efficace dei fattori di rischio citati in precedenza non è, tuttavia, in grado di cancellare la probabilità di complicanze cardiovascolari la cui incidenza potrebbe essere considerevolmente ridotta da strategie di intervento più precoci che prevengano lo sviluppo degli stessi fattori di rischio. Tra i fattori di rischio oggetto di prevenzione deve essere annoverata la malattia diabetica la cui presenza si associa ad un incremento del rischio relativo di eventi coronarici e cerebrovascolari (4) che include tutte le condizioni di alterato profilo glicemico (IFG=glicemia compresa tra 100 e 126 mg/dL e IGT=glicemia > 149 e < 200 mg/dL 2 ore dopo un carico orale

di glucosio) per il loro potenziale patologico sia in termini di complicanze che di potenziale evoluzione verso un quadro di malattia diabetica conclamata (5). Tra le diverse strategie di prevenzione della malattia diabetica nella popolazione generale, ma in particolare nei pazienti con intolleranza glucidica, vanno annoverate innanzitutto le modificazioni dello stile di vita (dieta, attività fisica, ecc.) e secondariamente l'impiego di alcune classi di farmaci in grado di migliorare la sensibilità insulinica periferica sia agendo sul profilo glicemico (metformina) sia modulando in maniera indiretta meccanismi coinvolti nel controllo della sensibilità insulinica come il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS). Le prime evidenze di una efficacia preventiva nei confronti dello sviluppo di diabete attraverso la modulazione RAS nasce da una serie di studi di intervento con ACE-inibitori e sartani i cui risultati sono riassunti in una ampia meta-analisi (figura 1) (6) che dimostra come tale strategia di intervento si associ ad una riduzione del rischio relativo di malattia diabetica. Il limite di tale approccio è rappresentato dalla natura prevalentemente retrospettiva delle evidenze che sono derivate da studi diversi, obiettivi di intervento multi dei quali finalizzati a confrontare diverse classi di farmaci con diverse potenziali-

La correzione efficace dei fattori di rischio non è, tuttavia, in grado di cancellare la probabilità di complicanze cardiovascolari la cui incidenza potrebbe essere considerevolmente ridotta da strategie di intervento più precoci che prevengano lo sviluppo degli stessi fattori di rischio.

Confronto tra le diverse classi di farmaci antiipertensivi ed incidenza di diabete

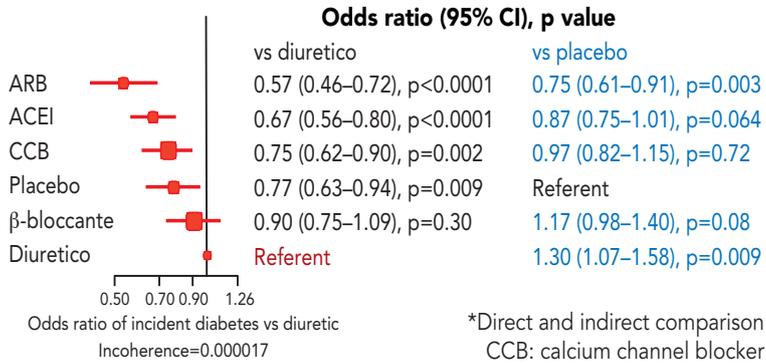


Figura 1

Incidenza di nuovi casi di diabete nello studio DREAM-Ramipril

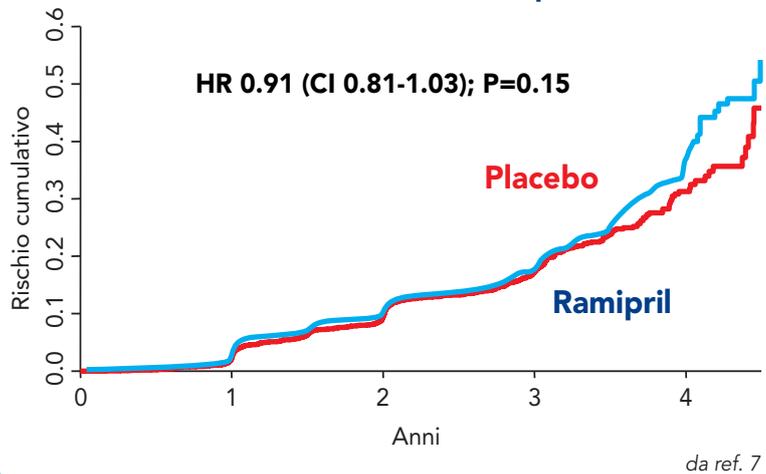


Figura 2

tà pro-diabetogene. Il primo studio prospettico condotto in pazienti con intolleranza glucidica è stato lo studio DREAM (7) nel quale in trattamento con 10 mg di ramipril ha dimostrato una riduzione non significativa dello sviluppo della malattia diabetica (Figura 2) associato ad una interessante regressione verso la normoglicemia in una percentuale ragguardevole di pazienti trattati con ACE-inibitore. Più recentemente lo studio NAVIGATOR (8) ha affrontato lo stesso quesito sperimentale

Lo studio NAVIGATOR ha utilizzato un inibitore recettoriale della angiotensina II (valsartan 160 mg/die) in una popolazione di pazienti con intolleranza glucidica definita dalla presenza di glicemia a digiuno compresa tra 95 e 126 mg/dL associata a 1 o più fattori di rischio CV o alla presenza di patologia cardiovascolare pregressa.

utilizzando però un inibitore recettoriale della angiotensina II (valsartan 160 mg/die) in una popolazione di pazienti con intolleranza glucidica definita dalla presenza di glicemia a digiuno compresa tra 95 e 126 mg/dL associata a 1 o più fattori di rischio CV o alla presenza di patologia cardiovascolare pregressa. L'obiettivo primario dello studio è stato duplice e rappresentato da: 1) incidenza di nuovi casi di diabete mellito (glicemia a digiuno \geq 126 mg/dL o glicemia 2 ore dopo carico orale \geq 200 mg/dL) e 2) frequenza di complicanze cardiovascolari maggiori. I risultati dello studio hanno dimostrato una riduzione del 14% ($p<0.001$) della incidenza di nuovi casi di diabete nella popolazione di pazienti trattati con valsartan (Figura 3) che si è confermata in tutti i sottogruppi di pazienti a rischio. In aggiunta la riduzione della incidenza di diabete si è associata ad un migliore controllo del profilo glicemico, a riposo e da carico, e dei valori di pressione arteriosa nella popolazione di soggetti trattati con valsartan mentre la incidenza di complicanze cardiovascolari è risultata sovrapponibile in ragione del profilo di rischio intermedio della popolazione e del gap temporaneo di alcuni anni che intercorre tra la comparsa di alterazioni patologiche del profilo glicemico e lo sviluppo di complicanze cardiovascolari conseguenti (9). Una analisi dettagliata della incidenza dei diversi eventi cardiovascolari ha tuttavia dimostrato come la incidenza della complicanza più pressione-sensibile, cioè la incidenza di ictus, presenti un trend alla riduzione che raggiunge la significatività statistica a dimostrazione di un impatto favorevole della riduzione pressoria e della complessità del rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia diabetica di nuova insorgenza. Tali risultati risultano ulteriormente corroborati da quelli degli studi TRANSCEND e PROFESS (10) nei quali il trattamento con Telmisartan alla dose di 80 mg/die in confronto con placebo ha determinato una riduzione della incidenza di diabete rispettivamente del 9 e 12% che può essere considerata largamente compatibile con la entità del beneficio osservato nello studio NAVIGATOR in quanto ottenuto in una popolazione di pazienti non selezionata per quanto riguarda la presenza di intolleranza glucidica. Complessivamente i risultati dei diversi studi condotti con modalità prospettiche e controllati con placebo hanno dimostrato come la somministrazione di bloccanti del RAAS possa influire favorevolmente ad arrestare la progressione della storia naturale della malattia diabetica con evidenti vantaggi in termini di rischio cardiovascolare e implicazioni cliniche e metaboliche (Tabella 1).

I risultati dello studio NAVIGATOR hanno dimostrato una riduzione del 14% ($p<0.001$) della incidenza di nuovi casi di diabete nella popolazione di pazienti trattati con valsartan che si è confermata in tutti i sottogruppi di pazienti a rischio.

**Incidenza di nuovi casi di diabete
nello studio NAVIGATOR-Valsartan**

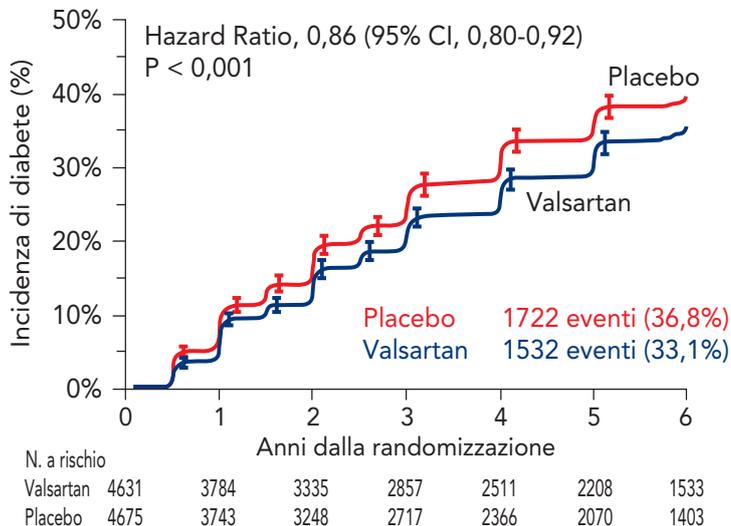


Figura 3

**Riduzione del rischio relativo di nuovi casi di diabete
in studi clinici condotti in confronto con placebo**

Studio	Farmaco	Confronto	Effetto	Valore P
DREAM	Ramipril	Placebo	-9%	NS
TRANSCEND	Telmisartan	Placebo	-9%	NS
PROFESS	Telmisartan	Placebo	-12%	NS
NAVIGATOR	Valsartan	Placebo	-14%	0.001

Tabella 1

In termini meccanicistici l'aspetto più interessante è certamente rappresentato dalla dimostrazione che il blocco RAS ottenuto attraverso la riduzione dei livelli di angiotensina II o il blocco recettoriale AT1 è in grado di rimuovere gli effetti negativi nei confronti del recettore per la insulina limitando la resistenza insulinica responsabile dello sviluppo di iperglicemia e, potenzialmente, di diabete. Limitatamente ai sartani esiste una possibilità che l'effetto preventivo possa essere conseguente ad una stimolazione nei confronti della attività PPAR-γ (11) a livello cellulare cui

Una analisi dettagliata della incidenza dei diversi eventi cardiovascolari ha tuttavia dimostrato come la incidenza della complicità più pressione-sensibile, cioè la incidenza di ictus, presenti un trend alla riduzione che raggiunge la significatività statistica a dimostrazione di un impatto favorevole della riduzione pressoria e della complessità del rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia diabetica di nuova insorgenza.

si assocerebbero sia il miglioramento della sensibilità insulinica che una serie di vantaggi in termini di prevenzione della malattia aterosclerotica. L'effetto sui recettori PPAR-γ è ad oggi dimostrato solo per alcune molecole (telmisartan, Irbesartan e metabolita EX3179 di losartan) e potrebbe rappresentare una attività integrante la diversa affinità recettoriale AT1/AT2 che appare differenziata tra le diverse molecole proponendo quindi uno schema fisiopatologico di intervento multideterminato che a partire da molecole strutturalmente diverse possa tradursi in un effetto di prevenzione largamente comparabile. Tutto ciò apre ampie ed interessanti prospettive di prevenzione che possono rappresentare un rilevante modello di intervento nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Bibliografia

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet. 2002; 360(9343): 1347-60.
- G.Backer, E.Ambrosioni et al for the Third Joint Task Force of European and Other Societies on CV disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10 (suppl.1): S1-S78.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348(5): 383-93
- John B. Buse et al, Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2009; 30: 162-172.
- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). Circulation. 2007;116(2):151-7.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007;369(9557):201-7.
- DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med. 2006 Oct 12;355(15):1551-62.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;1-14.
- Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. Circulation. 2002; 105(18):e132-7.
- Kintscher U. ONTARGET, TRANSCEND, and PROFESS: new-onset diabetes, atrial fibrillation, and left ventricular hypertrophy. J Hypertens Suppl. 2009 Jun;27(2):S36-9.
- Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. Circulation. 2004;109(17):2054-7.

Il blocco del RAS ottenuto attraverso la riduzione dei livelli di angiotensina II o il blocco recettoriale AT1 è in grado di rimuovere gli effetti negativi nei confronti del recettore per la insulina limitando la resistenza insulinica responsabile dello sviluppo di iperglicemia e, potenzialmente, di diabete.

