



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 IV - N. 2, 2012

ISSN 2039-8360

Iperensione arteriosa: quali prospettive terapeutiche?

Il "lungo filo rosso" che unisce l'iperuricemia cronica
alle malattie cardiovascolari

Misurazione ed automisurazione pressoria

Progetto telemedicina: la telecardiologia come strumento
di integrazione ospedale-territorio, opportunità
per il medico di medicina generale

Methotrexate e rischio cardiovascolare nell'Artrite Reumatoide

Utilità dei livelli di BNP e non BPN

Iperensione arteriosa: quali prospettive terapeutiche? <i>Claudio Borghi, Arrigo FG Cicero</i>	5
Il "lungo filo rosso" che unisce l'iperuricemia cronica alle malattie cardiovascolari <i>Giovambattista Desideri, Angelo Raffaele, Raffaella Bocale</i>	8
Misurazione ed automisurazione pressoria <i>Claudio Ferri, Livia Ferri</i>	14
Progetto telemedicina: la telecardiologia come strumento di integrazione ospedale-territorio, opportunità per il medico di medicina generale <i>Paolo Bernuzzi</i>	19
Methotrexate e rischio cardiovascolare nell'Artrite Reumatoide <i>Crescenzo Bentivenga</i>	22
Utilità dei livelli di BNP e non BPN <i>Maria Leonarda De Rosa</i>	28

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico
Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muijesan
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 Turbigio, 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 nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2012 SINERGIE S.r.l.

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

Ipertensione arteriosa: quali prospettive terapeutiche?

Claudio Borghi, Arrigo FG Cicero
Cattedra di Medicina Interna, Università di Bologna

Una nuova era all'approccio alla malattia ipertensiva la cui gestione futura deve essere vista come una condizione in avanzamento che coinvolge un parallelo miglioramento della comprensione della fisiopatologia, della possibilità di prevenzione della malattia e della gestione efficace della malattia in atto, con la finalità di ridurre la prevalenza e l'incidenza della malattia stessa e di migliorarne il controllo

E' ben noto come l'ipertensione arteriosa sia uno dei maggiori predittori indipendenti di eventi coronarici e cerebrovascolari in popolazione generale (1,2). Peraltro una recente ampia metanalisi (N= 464000 soggetti) conclude che, con l'eccezione di un vantaggio protettivo dei beta-bloccanti somministrati dopo l'infarto miocardico ed un piccolo vantaggio dei calcio-antagonisti nella prevenzione dello stroke, tutte le classi di farmaci antipertensivi hanno più o meno lo stesso effetto preventivo a parità di riduzione della pressione arteriosa (3). Quindi la terapia antipertensiva di per sé è un mezzo preventivo efficace, responsabile della riduzione di circa il 25% degli eventi cardiovascolari nelle ultime due decadi (4,5,6). Tuttavia la prevalenza di soggetti ipertesi ed in particolare del numero di ipertesi non controllati sta aumentando progressivamente (7,8).

Quindi un quesito principale è quali possano essere le prospettive gestionali dell'ipertensione arteriosa per il prossimo decennio. Le risposte possono essere molteplici e sono in genere da considerarsi integrate fra di loro (Tabella 1).

In primis, è auspicabile che venga migliorata l'identificazione genetica (e quindi precoce) dei soggetti predisposti a sviluppare ipertensione, nei quali le strategie preventive dovranno di necessità essere intensificate. In particolare un recente studio condotto su più di 200.000 soggetti ha portato all'elaborazione di uno score di rischio basato su 29 varianti genome-wide associate ad iperten-

sione, ipertrofia ventricolare sinistra, stroke e coronaropatia (anche parzialmente indipendenti dai livelli pressori) (9). D'altra parte la conoscenza del pattern farmacogenetico del paziente può ottimizzare a priori la scelta dei farmaci più efficaci e sicuri per il singolo individuo (10).

Indubbiamente sarà anche necessario sfruttare al meglio le modificazioni dello stile di vita note per ridurre la pressione arteriosa o per ritardare l'incidenza dell'ipertensione (11). Questo tipo di approccio resta ancora il più costo-efficace in popolazione generale, consentendo di shiftare verso livelli di rischio inferiore intere fasce di popolazione (12).

Dati epidemiologici recenti suggeriscono la possibilità che l'ipertensione possa essere ridotta o ritardata dall'ottimizzazione del profilo lipidico nel paziente normoteso (13,14,15,16), probabilmente come conseguenza di un'attivazione tissutale del RAS in termini di sovrae-

Principali fattori che potranno influenzare la future gestione dell'ipertensione arteriosa

- Definizione del profilo genetico e farmacogenetico del singolo paziente
- Implementazione delle strategie preventive disponibili
- Ottimizzazione delle risorse diagnostiche e terapeutiche (farmacologiche e non) disponibili
- Estensivo controllo di concomitanti fattori di rischio con particolare attenzione a quelli strettamente correlati all'incidenza ed al controllo dell'ipertensione arteriosa (es: Ipercolesterolemia, Dislipidemia aterogena, Insulino-resistenza, Sovrappeso, Fumo di sigaretta)

Tabella 1

Una recente ampia metanalisi (N= 464000 soggetti) conclude che, con l'eccezione di un vantaggio protettivo dei beta-bloccanti somministrati dopo l'infarto miocardico ed un piccolo vantaggio dei calcio-antagonisti nella prevenzione dello stroke, tutte le classi di farmaci antipertensivi hanno più o meno lo stesso effetto preventivo a parità di riduzione della pressione arteriosa.

spressione dei recettori AT1 (17). Peraltro questa ipotesi è ulteriormente supportata da studi in cui l'outcome principale era la riduzione del rischio cardiovascolare con la riduzione dei livelli di colesterolemia come il Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (18) o il Brisighella Heart Study (19).

Un'ulteriore strategia da implementare è l'impiego ottimale dei farmaci antipertensivi, in termini di dosaggi evidence-based, associazioni precostituite e non, adesione e persistenza in terapia nonché raggiungimento e mantenimento dei target pressori preidentificati. La scelta dei farmaci peraltro potrebbe essere guidata non solo dall'efficacia antipertensiva toutcourt, ma anche dalla capacità del farmaco di modulare altri parametri di rischio cardiovascolare correlati alla pressione arteriosa come la variabilità pressoria inter-visita (20), la vasodilatazione flusso-mediata, la velocità dell'onda di polso ed i parametri funzionali correlati (21). In particolare, il controllo della pressione centrale è un miglior predittore di risposta preventive rispetto al controllo della pressione brachiale (22), come chiaramente osservato nello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators-Conduit Artery Functional Endpoint (ASCOT-CAFE) (23). Una strategia potenzialmente complementare è anche quella di trattare i soggetti più sulla base del proprio rischio basale di complicanze che sulla base del livello pressorio, come proposto da una recente analisi post-hoc dell'ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) (24), e come già proposto per il trattamento preventivo con statine.

Infine è necessario dedicare una maggiore attenzione al crescente numero di soggetti affetti dalla così detta "ipertensione resistente" (25). Al di là di un miglior inquadramento diagnostico e dell'implementazione delle strategie sopra descritte, sono in sviluppo altri approcci farmacologici innovativi, anche se i dati preliminari non sono spesso incoraggianti. Ad esempio gli inibitori duali dell'ACE e della peptidasi neutrale sono associati a un'alta incidenza di angioedema (26), tuttavia gli inibitori duali delle recettore AT1 e delle peptidasi neutrale sembrano essere più sicuri (27). Sono in sviluppo anche calcio-antagonisti diidropiridinici con potente e selettiva azione antimineralcorticosteroidica (inibenti la sintesi di aldosterone più che la sua azione periferica) (28). Numerosi inibitori selettivi della aldosterone sintasi (CYP11B2), enzima chiave della sintesi dell'aldosterone sono in fase avanzata di sviluppo con risultati promettenti (29). Le vaccinazioni anti-renina o anti-angiotensina non hanno ad oggi portato a risultati incoraggianti.

Un recente studio condotto su più di 200.000 soggetti ha portato all'elaborazione di uno score di rischio basato su 29 varianti genome-wide associate ad ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, stroke e coronaropatia.

Gli antagonisti recettoriali per l'endotelina attualmente disponibili hanno un cattivo profilo di sicurezza (30), mentre gli analoghi della renalasi (una peptidasi delle catecolamine di recente scoperta) hanno un meccanismo d'azione molto interessante, ma sono in una fase veramente precoce di sviluppo per cui è necessario attendere ulteriori dati prima di tracciarne un profilo di efficacia/sicurezza d'impiego (31).

Fra le future soluzioni terapeutiche per i pazienti con vera ipertensione resistente ai trattamenti convenzionali vi sono quelle che implicano l'impiego di devices non farmacologici. Fra questi, la denervazione renale tramite catetere è stata associata ad una significativa riduzione dei livelli pressori negli studi Simplicity HTN1 (32) and Simplicity HTN2 (33). Questa tecnica peraltro è già stata testata e validata anche in alcuni centri specialistici italiani. Un altro approccio possibile è la stimolazione barorecettoriale che tende a trasformare l'ipertensione severa in forme di ipertensione più gestibili con conseguente riduzione del rischio cardiovascolare correlato all'ipertensione stessa (34).

In conclusione, è relativamente semplice supporre che l'integrazione delle migliori conoscenze disponibili con le più recenti opzioni diagnostiche e terapeutiche per la gestione della prevenzione e del trattamento dell'ipertensione arteriosa possano portare ad un riconoscimento precoce delle condizioni di rischio, alla diagnosi precoce e al trattamento individualizzato (e quindi sicuro ed efficace) del paziente iperteso.

I trattamenti antipertensivi in sviluppo più promettenti sono modulatori innovativi del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare gli inibitori duali del recettore AT1 e delle peptidasi neutrale e i calcio antagonisti diidropiridinici con attività antimineralcorticoidica. La maggior parte dei farmaci che agiscono su sistemi diversi hanno spesso uno scarso profilo di sicurezza o sono in una fase di sviluppo ancora molto precoce.

Nell'insieme, queste considerazioni aprono una nuova era all'approccio alla malattia ipertensiva la cui gestione futura deve essere vista come una condizione in avanzamento che coinvolge un parallelo miglioramento della comprensione della fisiopatologia, della possibilità di prevenzione della malattia e della gestione efficace della malattia in atto, con la finalità di ridurre la prevalenza e

Dati epidemiologici recenti suggeriscono la possibilità che l'ipertensione possa essere ridotta o ritardata dall'ottimizzazione del profilo lipidico nel paziente normoteso, probabilmente come conseguenza di un'attivazione tissutale del RAS in termini di sovraespressione dei recettori AT1.

Il controllo della pressione centrale è un miglior predittore di risposta preventive rispetto al controllo della pressione brachiale, come chiaramente osservato nello studio ASCOT-CAFE.

Numerosi inibitori selettivi della aldosterone sintasi (CYP11B2), enzima chiave della sintesi dell'aldosterone sono in fase avanzata di sviluppo con risultati promettenti.

Fra le future soluzioni terapeutiche per i pazienti con vera ipertensione resistente ai trattamenti convenzionali vi sono quelle che implicano l'impiego di devices non farmacologici. Fra questi, la denervazione renale tramite catetere è stata associata ad una significativa riduzione dei livelli pressori negli studi Simplicity HTN1 and Simplicity.

l'incidenza della malattia stessa e di migliorarne il controllo. La maggior parte delle strategie proposte come efficaci e sicure, consolidate ed innovative, si focalizza sulla modulazione diretta o indiretta del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Bibliografia

- Hozawa A. Attributable fractions of risk factors for cardiovascular diseases. *J Epidemiol.* 2011;21(2):81-6.
- Harmon L, Chilton RJ, Spellman C. Reducing cardiovascular events and end-organ damage in patients with hypertension: new considerations. *Postgrad Med.* 2011;123(2):7-17.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665 doi:10.1136/bmj.b1665
- Harmon L, Chilton RJ, Spellman C. Reducing cardiovascular events and end-organ damage in patients with hypertension: new considerations. *Postgrad Med.* 2011;123(2):7-17
- Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health.* 2010;100(4):684-92.
- Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med.* 2010;39(3):228-34.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010;303(20):2043-50.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J.* 2011;32(17):2143-52.
- International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103-9.
- Konoshita T; Genomic Disease Outcome Consortium (G-DOC) Study Investigators. Do genetic variants of the Renin-Angiotensin system predict blood pressure response to Renin-Angiotensin system-blocking drugs: a systematic review of pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin system. *Curr Hypertens Rep.* 2011 Oct;13(5):356-61.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62.
- Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whittle LP; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology, and Stroke Council. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;124(8):967-90.
- Borghi C, Laghi L, Cicero AFG. From lipid disorders to high blood pressure: is it possible to extend the paradigm of CV prevention? *Cardiol Clin Pract* 2010; 2(3): 109-112.

I trattamenti antipertensivi in sviluppo più promettenti sono modulatori innovativi del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare gli inibitori duali del recettore AT1 e delle peptidasi neutrale e i calcio antagonisti diidropiridinici con attività antiminerlocorticoide.

- Cicero AFG, S. D'Addato, M. Veronesi, M. Rosticci, F. Santi, A. Dormi, Borghi C for the Brisighella Heart Study Group. Relationship between blood pressure, cholesterolemia and serum apolipoprotein B in a large population sample: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2012;30(3):492-6.
- Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, Ridker PM, Gaziano JM. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2420-7.
- Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension.* 2006;47(1):45-50.
- Elton TS, Martin MM. Angiotensin II type 1 receptor gene regulation: transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Hypertension.* 2007;49(5):953-61.
- Ekelund LG. Lowering lipids and the genesis of hypertension. *Drugs.* 1988;36 Suppl 3:21.
- Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A; Brisighella Heart Study Working Party. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J.* 2004;148(2):285-92.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895-905.
- Milan A, Tosello F, Fabbri A, Vairo A, Leone D, Chiarlo M, Covella M, Veglio F. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011;18(1):1-12.
- Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis.* 2011;218(2):263-71.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25.
- Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, Yusuf K, Ryden L, Liu GL, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation.* 2011;124(16):1727-36.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.* 2011;124(9): 1046-58.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat vs. Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2009;119:920-926.
- Ruilope LM, Dukat A, Bo'hm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255-1266.
- Arhancet GB, Woodard SS, Dietz JD, Garland DJ, Wagner GM, Iyanar K, Collins JT, Blinn JR, Numann RE, Hu X, Huang HC. Stereochemical requirements for the mineralocorticoid receptor antagonist activity of dihydropyridines. *J Med Chem* 2010;53:4300-4304.
- Isaka T, Ikeda K, Takada Y, Inada Y, Tojo K, Tajima N. Azelnidipine inhibits aldosterone synthesis and secretion in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2009;605:49-52.
- Lazich I, Bakris GL. Endothelin antagonism in patients with resistant hypertension and hypertension nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011;172:223-34.
- Paulis L, Steckelings UM, Unger T. Key advances in antihypertensive treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2012 Mar 20. doi: 10.1038/nrcardio.2012.33. [Epub ahead of print].
- Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911-7.
- Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-9.
- Papademetriou V, Doumas M, Faselis C, Tsioufis C, Douma S, Gkaliagkousi E, Zamboulis C. Carotid baroreceptor stimulation for the treatment of resistant hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011:964394.

Il “lungo filo rosso” che unisce l’iperuricemia cronica alle malattie cardiovascolari

Giovambattista Desideri¹, Angelo Raffaele², Raffaella Bocale³

¹ Università degli Studi dell’Aquila, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell’Ambiente, L’Aquila

² Ospedale SS. Filippo e Nicola, Avezzano, L’Aquila

³ Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

C’è una leggenda orientale che dice che ognuno di noi nasce con un filo rosso legato al mignolo della mano sinistra. Questo filo ci lega indissolubilmente alla persona cui siamo destinati, ... la nostra anima gemella... Le anime così unite, sono destinate ad incontrarsi, non importa il tempo che dovrà passare, le circostanze o le distanze che le separano: il filo non si spezzerà mai. Non si può sfuggire al destino

Un *lungo filo rosso* sembrava unire la gotta fin dalle sue prime descrizioni ad uno stato di benessere socio-economico. Le varie definizioni di “*artrite dei ricchi*” o di “*malattia dei re e dei papi*” con cui era nota la gotta nel passato erano suggestive di una particolare predilezione di questa condizione clinica per chi, in ragione del suo stato socio-economico, poteva garantirsi quegli eccessi alimentari a cui venne da subito attribuito un ruolo fisiopatologico determinante, o almeno favorente. Questo legame era talmente stretto che nel 1900 nelle pagine del London Times si leggeva “*The common cold is well named - but the gout seems instantly to raise the patient’s social status*”; soffrire di gotta elevava immediatamente il proprio rango sociale (1). Nei decenni successivi la gotta ha perso completamente l’originale connotazione aristocratica per diffondersi democraticamente in tutti gli strati sociali della popolazione. Ne è testimonianza quanto si leggeva nel 1964 nelle pagine della rivista satirica inglese Punch “*In keeping with the spirit of more democratic times, gout is becoming less upper-class and is now open to all ... It is ridiculous that a man should be barred from enjoying gout because he went to the wrong school*” (1). Quel *lungo filo rosso* della leggenda giapponese legava invece la gotta e l’iperuricemia cronica, il suo determinante fisiopatologico fondamentale, a qualcosa che neanche il genio di Ippocrate, che in tempi antichi di questa malattia aveva compreso tutto quello che era umanamente comprensibile, era riuscito ad intuire: le malattie cardiovascolari (2,3,4). Questo legame, certamente non immediatamente intuitivo, era già stato colto nel 1897 da Nathan Smith Davis che nel suo discorso

presidenziale alla American Medical Association scriveva “*High arterial tension in gout is due in part to uric acid or other toxic substances in the blood which increase the tonus of the [renal] arterioles*” (5). La potenziale lesività cardiovascolare dell’acido urico preconizzata da Davis, invero, mal si conciliava con il vantaggio evolutivo che l’aumento della concentrazione di acido urico nell’uomo e nei primati superiori avrebbe dovuto rappresentare allorquando la perdita del gene dell’uricasi nel corso della filogenesi, secondo alcuni studi di paleontologia genetica verificatasi nel Miocene, in un periodo presumibilmente compreso fra 10 e 20 milioni di anni fa, privò questi esseri viventi della capacità di convertire l’acido urico nella ben più solubile, e quindi facilmente eliminabile, allantoina (6). In realtà, in un momento evolutivo in cui i primati, che si alimentavano con cibi vegetali poveri di sale, stavano assumendo la posizione eretta l’aumento dell’uricemia conseguente alla scomparsa dell’uricasi probabilmente compensava l’iponatremia favorendo il mantenimento o l’innalzamento della pressione arteriosa rendendola, quindi, più adeguata all’ortostatismo (6). Tra i vantaggi evolutivi legati alla presenza di aumentati livelli circolanti di acido urico nei primati e nell’uomo è stato anche ipotizzato un potenziamento delle difese antiossidanti dell’organismo e dell’immunità innata e della capacità

Nei decenni successivi la gotta ha perso completamente l’originale connotazione aristocratica per diffondersi democraticamente in tutti gli strati sociali della popolazione.

L'acido urico parrebbe anche in grado di esercitare effetti neuroprotettivi, come suggerito da alcuni dati sperimentali e dall'evidenza epidemiologica di una associazione tra concentrazioni plasmatiche di acido urico eccessivamente basse e alcune affezioni di tipo neurodegenerativo fra cui la sclerosi multipla e il morbo di Parkinson.

Nella popolazione maschile americana il valore medio dell'uricemia è passato da meno di 3.5 mg/dL degli anni '20 a 6.0 - 6.5 mg/dL degli anni '70 ed è in ulteriore aumento.

di difendersi dalle infezioni e dallo sviluppo di tumori (6). L'acido urico, inoltre, parrebbe anche in grado di esercitare effetti neuroprotettivi, come suggerito da alcuni dati sperimentali (7) e dall'evidenza epidemiologica di una associazione tra concentrazioni plasmatiche di acido urico eccessivamente basse e alcune affezioni di tipo neurodegenerativo fra cui la sclerosi multipla (8) e il morbo di Parkinson (9). In linea con queste evidenze è anche il dato storico di una particolare diffusione della gotta tra molte menti eccelse dell'antichità - da Isaac Newton a Galileo Galilei, da Michelangelo a Leonardo da Vinci, solo per citarne alcune - e la recente descrizione di una singolare associazione tra gotta e quoziente intellettivo tra i soci del MENSA, l'associazione internazionale dei superintelligenti. Lo stesso Thomas Sydenham, che dell'attacco acuto di gotta diede una delle descrizioni più puntuali, essendo egli stesso gottoso, scriveva "la gotta uccide più gente spiritosa che stupida". Queste ipotesi di possibili effetti benefici per l'organismo derivanti dall'acido urico non collidono, invero, con quelle più recenti, sostenute da solide evidenze scientifiche, di una possibile lesività vascolare dell'acido urico (2,3) se solo si considera che le patologie dismetaboliche originano da un deragliamento dei sistemi omeostatici con conseguente accumulo di metaboliti, intermedi o finali, che quando presenti in eccesso possono acquisire un variabile grado di tossicità. Valga al riguardo l'esempio dell'omeostasi glicidica: non vi è dubbio che la euglicemia sia fondamentale per vivere esattamente come non vi è dubbio che l'iperglicemia sia assolutamente dannosa. Il vantaggio evolutivo derivante per l'uomo e per i primati superiori dalla perdita dell'enzima uricasi si è probabilmente perso nel momento in cui il libero accesso ad elementi ricche in purine, quali quelli che caratterizzano l'alimentazione dei tempi attuali, ha finito per determinare un progressivo incremento dei livelli circolanti di acido urico. Nella popolazione maschile americana il valore medio dell'uricemia è passato da meno di 3.5 mg/dL degli anni '20

a 6.0 - 6.5 mg/dL degli anni '70 ed è in ulteriore aumento. A tale riguardo, le evidenze sperimentali dimostrano chiaramente come l'acido urico, che *in vitro* mostra un potere antiossidante superiore a quello dell'acido ascorbico (10), al crescere delle concentrazioni acquisisce potenzialità proossidanti comparabili a quella del perossido di idrogeno (11). Oltre a ciò, la stessa via metabolica della xantina ossidasi, enzima chiave nella conversione della ipoxantina in acido urico, se esageratamente attiva è in grado di produrre quantità notevoli di specie reattive dell'ossigeno (12). In linea con queste evidenze sperimentali è la dimostrazione nell'uomo di un miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente dopo terapia ipouricemizzante in condizioni cliniche, quali il diabete mellito (13) o lo scompenso cardiaco (14), caratterizzate da un aumentato stress ossidativo. Questa ambivalenza relazionale tra uricemia e salute vascolare trova elegante conferma nella dimostrazione di una relazione tra livelli di acido urico e deterioramento cognitivo che è negativa nei soggetti più giovani e per livelli di uricemia nei limiti della norma (15) mentre diventa positiva nei soggetti più anziani e con più elevati livelli di uricemia nei quali evidentemente le potenzialità dementigene dell'iperuricemia hanno maggiori possibilità di estrinsecazione (16).

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili portano, invero, a rivalutare il ruolo dell'iperuricemia nel contesto della patologie cardiovascolari conferendogli una responsabilità fisiopatologica certamente non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dell'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali. L'iperuricemia, infatti, si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio cardiovascolare tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare sup-

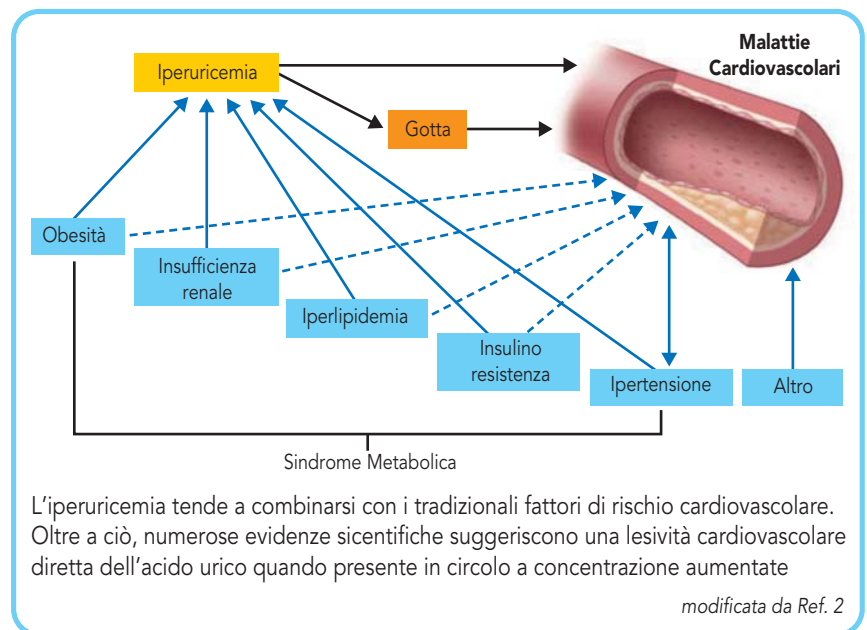


Figura 1

... dimostrazione di una relazione tra livelli di acido urico e deterioramento cognitivo che è negativa nei soggetti più giovani e per livelli di uricemia nei limiti della norma mentre diventa positiva nei soggetti più anziani e con più elevati livelli di uricemia nei quali evidentemente le potenzialità dementigene dell'iperuricemia hanno maggiori possibilità di estrinsecazione.

porre l'esistenza di un nesso patogenetico (Figura 1). La pionieristica intuizione di Davis di una stretta relazione tra iperuricemia ed ipertensione (5), ad esempio, ha trovato recentemente conferma in molte evidenze scientifiche quali l'aumento dei livelli pressori nell'animale da esperimento conseguente all'induzione di uno stato di iperuricemia (17) e la riduzione dei valori pressori direttamente proporzionale alla riduzione dell'uricemia osservata in adolescenti con ipertensione di recente diagnosi (18). Una recente meta-analisi che ha incluso 18 studi per un totale di oltre 55.000 partecipanti ha dimostrato per ogni mg/dL di incremento di uricemia un parallelo aumento del rischio di sviluppare ipertensione pari a 1.13 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.06 e 1.20) (19). Nel paziente iperteso l'iperuricemia tende anche a combinarsi con una maggiore evidenza di danno d'organo a livello cardiaco e renale (20). Crescenti evidenze scientifiche suggeriscono anche la possibilità che l'acido urico possa giocare un ruolo fisiopatologico nella sindrome metabolica (21). La prevalenza di questa condizione clinica è, infatti, significativamente maggiore nei pazienti gottosi rispetto ai non gottosi (22). Storicamente il frequente riscontro di elevati livelli di acido urico è stato attribuito in termini fisiopatologici alla presenza di iperinsulinemia - una delle componenti tipiche della sindrome - in quanto l'insulina riduce l'escrezione renale di acido urico (21). L'iperuricemia, tuttavia, spesso precede la comparsa dell'iperinsulinemia, dell'obesità e del diabete e può essere presente anche nei pazienti con sindrome metabolica non obesi. La presenza di livelli di uricemia anche solo moderatamente aumentati (>5.3 mg/dL nelle donne e >7.0 mg/dL negli uomini) è associata anche a un significativo aumento del rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (hazard ratio: 2.78 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.35 e 5.70, $p = 0.0054$) (23). Questi dati suggeriscono la possibilità che sia l'iperuricemia a favorire la comparsa della sindrome metabolica e non il contrario. In linea con queste ipotesi fisiopatologiche è la dimostrazione ottenuta nell'animale da esperimento che la riduzione dei livelli di acido urico previene la comparsa della sindrome metabolica o ne favorisce la regressione. Altre osservazioni indicano che l'iperuricemia determina alterazioni infiammatorie ed ossidative negli adipociti. Oltre a ciò, l'enzima xantina ossidasi è espresso negli adipociti e riveste un ruolo fondamentale nell'adipogenesi. Indipendentemente dalla tendenza dell'iperuricemia a combinarsi con gli altri fattori di rischio cardiovascolare (2,3) è di non poca rilevanza fisiopatologica la dimostrazione derivante da diversi studi epidemiologici che l'iperuricemia è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari a conferma dell'ipotesi di una diretta lesività vascolare

Una recente meta-analisi che ha incluso 18 studi per un totale di oltre 55.000 partecipanti ha dimostrato per ogni mg/dL di incremento di uricemia un parallelo aumento del rischio di sviluppare ipertensione pari a 1.13 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.06 e 1.20).

dell'iperuricemia suggerita dei modelli fisiopatologici. L'analisi dei dati derivanti da 5.926 cittadini statunitensi partecipanti al National Health and Nutrition Survey (NHANES I) seguiti nel corso di un follow-up medio di 16.4 anni, infatti, ha dimostrato una relazione positiva tra aumento dei livelli di uricemia e mortalità cardiovascolare; per ogni mg/dL di aumento dell'uricemia la mortalità cardiovascolare è aumentata del 9% negli uomini (hazard ratio 1.09 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.02 e 1.18) e del 26% nelle donne (hazard ratio 1.26 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.16 e 1.36) (24). È interessante notare come l'aumento del rischio di eventi cardiovascolari fatali al crescere dell'uricemia sia soprattutto evidente negli individui meno giovani al momento dell'arruolamento (24) (Figura 2) ad indicare, la necessità di un certo intervallo di tempo affinché l'iperuricemia possa esplicare la propria lesività vascolare in analogia con quanto ben noto per tutti i fattori di rischio cardiovascolare ed in accordo con l'antico adagio "gutta cavat lapidem non vi sed saepe cadendo". Queste evidenze confermano quanto precedentemente osservato nella medesima popolazione nel corso di una survey di più breve durata che aveva dimostrato una mortalità per cardiopatia ischemica 5 volte maggiore tra le donne con uricemia ≥ 7 mg/dL rispetto a quanto osservato nelle donne con una uricemia < 4 mg/dL (25). La relazione tra livelli di uricemia ed

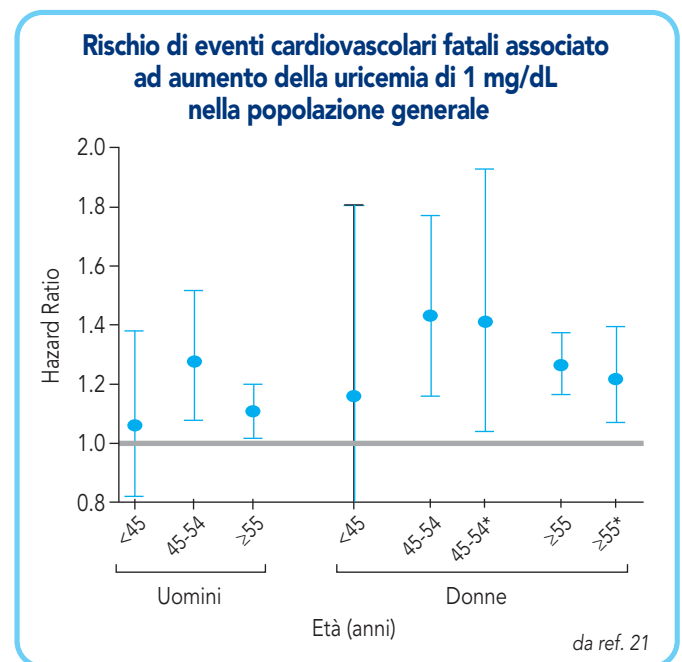


Figura 2

L'iperuricemia, tuttavia, spesso precede la comparsa dell'iperinsulinemia, dell'obesità e del diabete e può essere presente anche nei pazienti con sindrome metabolica non obesi.

Una survey di più breve durata che aveva dimostrato una mortalità per cardiopatia ischemica 5 volte maggiore tra le donne con uricemia ≥ 7 mg/dL rispetto a quanto osservato nelle donne con una uricemia < 4 mg/dL.

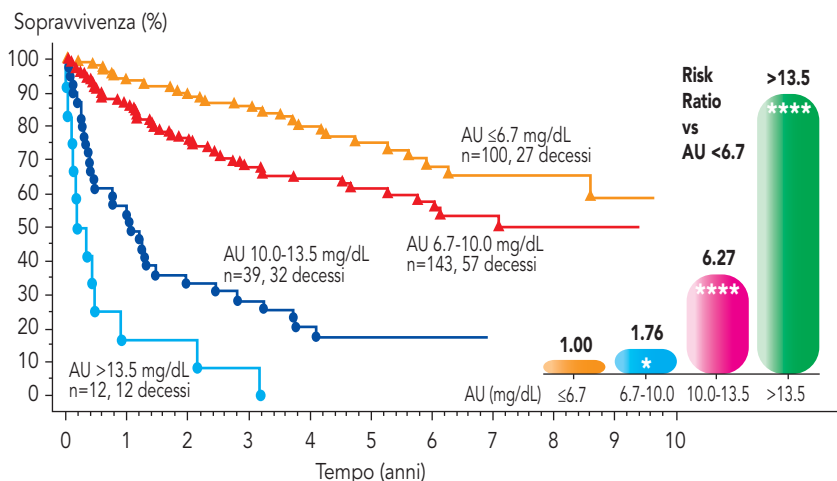
E' interessante notare come la presenza di depositi di cristalli di urato rappresenti per sé un importante determinante dell'aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urati.

eventi cardiovascolari è evidente anche per livelli di uricemia moderatamente aumentati o ai limiti alti della norma e si osserva anche in pazienti con preesistente patologia cardiovascolare. Nel Preventive Cardiology Information System (PreCIS) Database Cohort Study, ad esempio, i livelli di uricemia sono risultati significativamente maggiori nei pazienti con pregressa diagnosi di coronaropatia rispetto a quanto osservato negli individui con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari (6.3 ± 1.7 mg/dL versus 5.9 ± 1.6 mg/dL; $p < 0.001$) (26). Già a partire dal terzo anno di follow-up era evidente per ogni mg/dL di incremento dell'acido urico sierico un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause pari al 39% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.28 e 1.50; $p < 0.001$) (26). Analogamente, nei pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo gli aumentati livelli sierici di acido urico sono risultati associati ad una peggiore prognosi con l'evidenza di una gradualità della relazione tra livelli di acido e probabilità di decesso (27) (Figura 3). E' interessante notare come la presenza di depositi di cristalli di urato rappresenti per sé un importante determinante dell'aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urati. Analizzando i dati del programma di screening condotto nel Chang Gung Memorial Hospital in Taiwan dal 2000 al 2006 risulta evidente un rischio di eventi cardiovascolari fatali decisamente superiore nei pazienti iperuricemici gottosi (hazard ratio 1.97, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.08 e 3.59) rispetto a quello osservato in quelli non gottosi (hazard ratio 1.08 con un intervallo di con-

fidenza al 95% compreso tra 0.78 e 1.51) (28). Analogamente, nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) è stato osservato un più elevato rischio di eventi coronarici (hazard ratio 1.35 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.06 e 1.72), mortalità per infarto miocardico (hazard ratio 1.35 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.94 e 1.93), mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1.21 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.99 e 1.49) e mortalità per tutte le cause (hazard ratio 1.09 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.00 e 1.19) nei pazienti gottosi rispetto ai non gottosi ($p=0.04$) (29). Più recentemente, l'Health Professionals Follow-up Study ha confermato l'impatto prognostico sfavorevole dell'iperuricemia cronica con deposito di urato dimostrando un aumentato rischio di mortalità totale (rischio relativo 1.28 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.15 e 1.41) e di eventi coronarici fatali (rischio relativo 1.38 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.15 e 1.66) negli individui con anamnesi di gotta (30). Questi ultimi presentavano anche un aumentato rischio di infarto miocardico non fatale rispetto agli individui non gottosi (rischio relativo 1.59 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.04 e 2.41) (30).

La stretta relazione tra iperuricemia ed eventi cardiovascolari trova conferma nella evidenza di una riduzione della probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari parallelamente alla riduzione dei livelli di uricemia. A tale riguardo, dall'analisi post-hoc dei risultati dello studio Reduction of Endpoints in Non insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) emerge come ogni decremento di 0.5 mg/dL dell'uricemia, attribuibile alla peculiare capacità di losartan di interferire con il riassorbimento renale di acido urico favorendone, quindi, l'escrezione renale (31), osservato nei primi 6 mesi di trattamento si associ ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari del 5.3% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.9 e 9.9; $p=0.017$) (32) a suggerire la possibilità che gli aumentati livelli di acido urico possano rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare modificabile, almeno nei pazienti diabetici nefropatici. In linea con queste evi-

Relazione tra livelli di acido urico e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco moderato severo



da ref. 24

Figura 3

denze è la dimostrazione di una migliore prognosi cardiovascolare nei pazienti con scompenso cardiaco (33) o diabete mellito (34) trattati con alte dosi di allopurinolo rispetto a quelli trattati con basse dosi di questo farmaco ipouricemizzante. Questi risultati sono stati confermati recentemente da uno studio scozzese che ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (hazard ratio 0.69 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.50 e 0.94) e di mortalità (hazard ratio 0.75 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.59 e 0.94) nei pazienti che assumevano allopurinolo alla dose di 300 mg/die rispetto a quelli che ne assumevano 100 mg/die (35). Dallo stesso studio, invero, è emerso che meno del 50% dei pazienti in trattamento con allopurinolo raggiungevano il target di 6 mg/dL raccomandato dalla linee guida (36). A tale riguardo, l'effetto ipouricemizzante dell'allopurinolo è dose-dipendente ma l'escrezione prevalentemente renale di questo farmaco impone adeguamenti posologici in presenza di una compromissione della funzione renale, piuttosto frequente nella popolazione geriatrica che è anche quella in cui l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urati è più frequente e potenzialmente lesiva (33). Attualmente è disponibile in commercio un inibitore non purino ed estremamente selettivo per la xantina ossidasi, il febuxostat, caratterizzato da una potenza superiore rispetto all'allopurinolo e dal fatto di avere una doppia via di eliminazione, epatica e renale, cosa che ne consente l'uso senza necessità di aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato e nei pazienti anziani (37). Diversi studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato l'efficacia di febuxostat e la sua maneggevolezza d'uso. Nel Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) Study, che ha arruolato 762 pazienti con iperuricemia

In linea con queste evidenze è la dimostrazione di una migliore prognosi cardiovascolare nei pazienti con scompenso cardiaco o diabete mellito trattati con alte dosi di allopurinolo rispetto a quelli trattati con basse dosi di questo farmaco ipouricemizzante.

Attualmente è disponibile in commercio un inibitore non purino-simile ed estremamente selettivo per la xantina ossidasi, il febuxostat, caratterizzato da una potenza superiore rispetto all'allopurinolo e dal fatto di avere una doppia via di eliminazione, epatica e renale, cosa che ne consente l'uso senza necessità di aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato e nei pazienti anziani

La superiorità di febuxostat rispetto ad allopurinolo in termini di riduzione dell'uricemia è risultata ancora più evidente nei 1.072 pazienti con funzione renale moderatamente compromessa (creatininemia >1.5 e ≤2.0 mg/dL) arruolati nel Febuxostat, Allopurinol and Placebo-Controlled (APEX) Study.

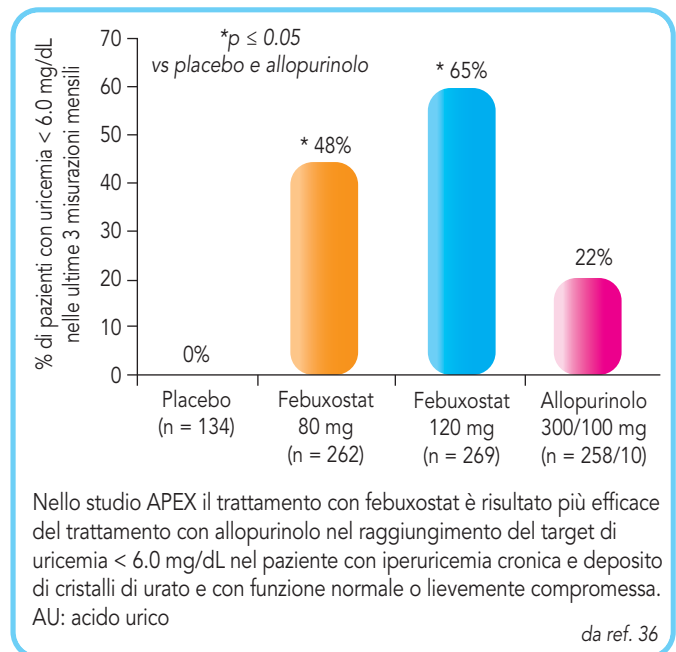


Figura 4

cronica (≥8.0 mg/dL) e deposito di cristalli di urato stati randomizzati a ricevere febuxostat (80 mg o 120 mg) oppure allopurinolo (300 mg) in monosomministrazione giornaliera per 52 settimane, la riduzione dell'uricemia al disotto dei 6.0 mg/dL è stata osservata nel 53% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg, nel 62% di quelli trattati con febuxostat 120 mg e nel 21% dei pazienti randomizzati a ricevere allopurinolo 300 mg/die (p<0.001 per entrambe le dosi di febuxostat versus allopurinolo) (38). La superiorità di febuxostat rispetto ad allopurinolo in termini di riduzione dell'uricemia è risultata ancora più evidente nei 1.072 pazienti con funzione renale moderatamente compromessa (creatininemia >1.5 e ≤2.0 mg/dL) arruolati nel Febuxostat, Allopurinol and Placebo-Controlled (APEX) Study nel quali il target di uricemia <6.0 mg/dL è stato raggiunto dal 44% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg, dal 45% di quelli trattati con la dose di 120 mg e dal 60% di quelli trattati con la dose di 240 mg mentre nessuno dei pazienti assegnati ad allopurinolo ha raggiunto il target di uricemia (Figura 4) (39).

Quando sopra esposto suggerisce l'opportunità di una attenta rivalutazione del significato clinico della iperuricemia cronica con o senza deposito di urati alla luce delle evidenze scientifiche sempre più solide di una stretta relazione tra iperuricemia cronica e patologia cardiaca, cerebrale e renale. La corretta ricollocazione fisiopatologica e clinica dell'iperuricemia nel contesto del continuum cardio-cerebro-renale consentirebbe una migliore gestione del rischio cardiovascolare globale (Figura 5). La mole di dati della letteratura scientifica prodotta nel corso degli ultimi decenni è ormai tale da rendere opportuna una presa di posizione su questa rilevante tematica. Per questo motivo il Direttore Scientifico di questo giornale, il Prof. Claudio Borghi, ha ritenuto opportuno costituire un board

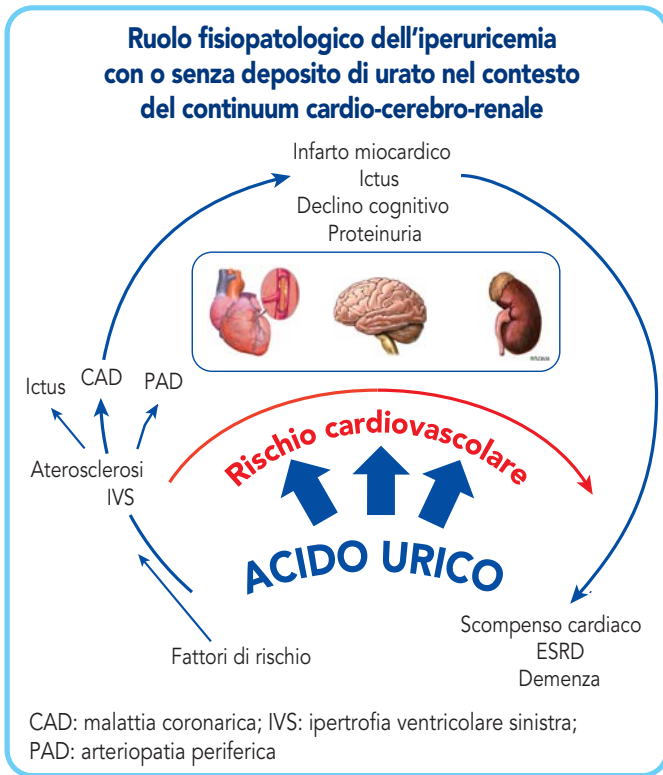


Figura 5

scientifico per fare il punto della situazione attraverso la redazione di un Libro Bianco di prossima pubblicazione sui rapporti tra acido urico, gotta e rischio cardiovascolare che, attraverso l'analisi delle evidenze generali e di osservazioni epidemiologiche nazionali, definisca in modo rigoroso la relazione tra iperuricemia cronica con e senza depositi di urato e rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 1:S1.
- Shah A, Keenan RT. Gout, Hyperuricemia, and the Risk of Cardiovascular Disease: Cause and Effect? *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12: 118-24.
- Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Pontremoli R. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(7):510-8.
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(2): 170-180.
- Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA.* 1897;29:261-2.
- Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, Henderson GN, Angerhofer AJ, Benner SA. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Med Hypotheses.* 2008;71(1):22-31.
- Guerreiro S, Ponceau A, Toulorge D, et al. Protection of midbrain dopaminergic neurons by the end-product of purine metabolism uric acid: potentiation by low-level depolarization. *J Neurochem.* 2009;109(4):1118-1128.
- Liu B, Shen Y, Xiao K, et al. Serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res.* 2012;34(2):163-71.
- Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2010; 4(5): 701-712.
- Ames R, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;78(11):6858-6862.
- Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-

- angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2012;28(6):1234-1242.
- Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, et al. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):444-52.
- Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002;106(2):221-6.
- Butler R, Morris AD, Belch JJ, et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000;35(3):746-51.
- Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain.* 2009;132(Pt 2):377-82.
- Ruggiero C, Cherubini A, Lauretani F, et al. Uric acid and dementia in community-dwelling older persons. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(4):382-9.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101-6.
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;273(8):924-32.
- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102-10.
- Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension.* 2005;45(5):991-6.
- Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(2):187-91.
- Choi HK, Ford ES, Li C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-15.
- F. Leoncini G, Vercelli M, Vercelli M, et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care.* 2011;34:126-128.
- Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2000;283(18):2404-10.
- Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol.* 1995;141:637-644.
- Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(2):623-30.
- Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation.* 2003; 107:1991-97.
- Kuo CF, See LC, Luo SF, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology.* 2010;49(1):141-6.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term Cardiovascular Mortality Among Middle-aged Men With Gout. *Arch Intern Med.* 2008;168(10):1104-1110.
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116: 894-900.
- Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al. Concentration dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 320:211-217
- Smink PA, Stephan J.L, Bakker SJL, et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *J Hypertension.* 2012;30:1022-1028.
- Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart.* 2002;87:229-34.
- Zoppini G, Targher G, Negri C, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diab Care.* 2009; 32:1716-20.
- Li Wei, Isla S Mackenzie, Yang Chen et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(4):600-607.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.
- Reinders MK, Th TL, Jansen A. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. *Clin Interv Aging.* 2010; 5:7-18.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2450-61.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8.

Misurazione ed automisurazione pressoria

Claudio Ferri, Livia Ferri*

Università dell'Aquila, Divisione di Medicina Interna Universitaria, Centro per l'Ipertensione Arteriosa e la Prevenzione Cardiovascolare, Ospedale San Salvatore

* Il Facoltà di medicina - Università "Sapienza" - Roma

La corretta misurazione pressoria da parte del medico e la altrettanto corretta automisurazione domiciliare della pressione arteriosa da parte del paziente rappresentano un'arma di eccellenza nelle mani del clinico. Esse garantiscono la migliore interazione medico-paziente in ogni situazione, fatte salve le limitazioni legate a situazioni peculiari, quali l'eventuale decadimento cognitivo di un paziente anziano o la nevrosi d'ansia di uno più giovane.

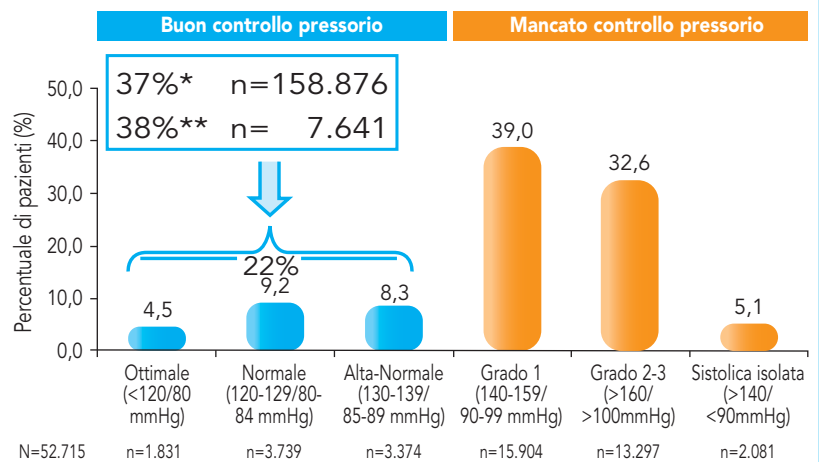
Ogni clinico deve spronare il proprio paziente iperteso ad acquisire un apparecchio elettronico per l'auto-misurazione, spiegargli come usarlo, quale tipo di bracciale è più appropriato al suo caso e quanto sia importante che l'automisurazione pressoria diventi un'abitudine anche per i familiari, gli amici, i colleghi.

La misurazione pressoria, in sintesi, deve uscire dal confine degli studi medici.

Il mancato controllo pressorio: la situazione italiana

La misurazione cosiddetta office della pressione arteriosa - cioè quella effettuata dal medico nel proprio ambulatorio - consente di osservare come il trattamento dell'ipertensione arteriosa sia spesso seguito dalla mancata normalizzazione del regime tensivo. Da un ben noto studio osservazionale condotto in sei nazioni europee, infatti, si è evinto come la prevalenza dell'ipertensione in Italia sia pari al 37.7% (1). Malgrado ciò, un buon controllo pressorio (cioè una pressione arteriosa almeno <140/90 mmHg) è risultato presente in appena il 28% circa dei pazienti italiani trattati (2). In accordo con quel celebre studio, due report italiani pubblicati a distanza di pochi anni - fondati su un'analisi precedente di 52.715 e più recentemente di ben 138.876 pazienti ipertesi, rispettivamente - hanno dimostrato come tale desolazione terapeutica sia però migliorata sensibilmente, con una percentuale di buon controllo passata dal 22% al 37% circa (Figura 1) (3,4). Tale ultima prevalenza di buon controllo è in linea con quanto rilevato in Europa, grazie allo studio EURIKA e, pertanto, avvicina molto la situazione italiana a quella europea global-

Controllo della pressione arteriosa: dati europei ed italiani



Tre diversi studi, due solo italiani ed uno europeo coinvolgente anche pazienti italiani, (94.2% ipertesi) hanno dimostrato in ampie coorti un insufficiente controllo della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi. Pur migliorando, in particolare, dal 22% a poco meno del 40%, tale prevalenza è ancora lontana da quanto auspicabile

Modificato da: Volpe M, et al. J Hypertens 2007;25(7):1491-8 (grafico principale)

* Volpe M et al J Hypertens. 2012;30(6):1065-1074 (inserto)

** Banegas JR et al Eur Heart J. 2011 Sep;32(17):2143-52 (inserto)

Figura 1

mente intesa (5).

Se Atene piange, quindi, Sparta non ride, ma ciò non può minimamente essere considerato una sorta di accettazione passiva di un risultato che resta comunque fortemente negativo. Il mancato controllo pressorio, infatti, è destinato ad avere nei pazienti ipertesi ovvie ripercussioni, tutte prognosticamente pessime, sull'incidenza di complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari, renali e vascolari periferiche (6). Come dimostrato da osservazioni epidemiologiche e studi clinici, infatti, la riduzione della pressione arteriosa indotta dalla terapia farmacologica antiipertensiva, senza però che si ottenga la sua normalizzazione, è accompagnata da una netta riduzione del rischio di manifestare eventi cardiovascolari. Tale riduzione, però, non è mai eguale - ed anzi è sempre molto distante - rispetto a quella riscontrabile nei pazienti in cui la pressione arteriosa venga normalizzata dalla terapia (7).

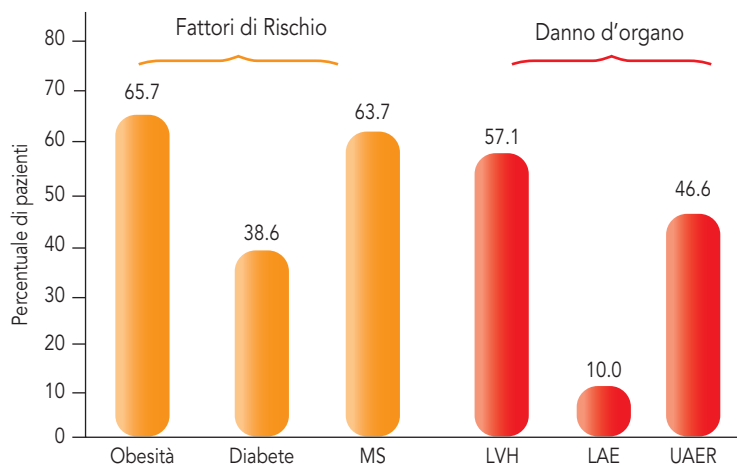
Ciò stante, è evidente come la persistenza dell'ipertensione arteriosa durante il trattamento antiipertensivo sia un problema di dimensioni cliniche e sociali assai rilevanti. Tuttora insoluto, esso rappresenta una vera sfida per la moderna prevenzione cardiovascolare, sia per la persistenza nel tempo di un elevato regime tensivo *per se*, sia per la maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, di danno d'organo subclinico e malattie conclamate osservabili nel paziente iperteso trattato, ma non normalizzato dalla terapia antiipertensiva (Figura 2) (6).

In tale contesto, un errore fondamentale in cui il clinico accorto non incorre è pensare che la persistenza dell'ipertensione arteriosa (>140/90 mmHg o meno, in base al rischio cardiovascolare individuale) durante il trattamento antiipertensivo rappresenti un fenomeno insolubile. Infatti, la grande maggioranza dei pazienti ipertesi reclutati nei trial clinici controllati - pur in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e/o danno d'organo e/o pregresse malattie cardiovascolari - non risulta essere *veramente resistente* al trattamento antiipertensivo. Al contrario, persino al di fuori dei trial, l'analisi accurata dei pazienti etichettati nella "vita reale" come resistenti al trattamento permette di "restringere" la prevalenza della "vera resistenza" a non più del circa 15% dei casi (e probabilmen-

Da un ben noto studio osservazionale condotto in sei nazioni europee, infatti, si è evinto come la prevalenza dell'ipertensione in Italia sia pari al 37.7%.

Il mancato controllo pressorio, infatti, è destinato ad avere nei pazienti ipertesi ovvie ripercussioni, tutte prognosticamente pessime, sull'incidenza di complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari, renali e vascolari periferiche.

Fattori di rischio cardiovascolare e danno d'organo in 513 ipertesi resistenti (età 64±11 anni, 47% donne)



I pazienti ipertesi resistenti al trattamento antiipertensivo manifestano spesso sia altri fattori di rischio cardiovascolare, sia un marcato danno d'organo
MS = Sindrome metabolica, LVH = Ipertrofia ventricolare sinistra,
LAE = Dilatazione atriale sinistra, UAER = elevata albuminuria

Modificato da: Armario P et al. Med Clin (Barc). 2011 Jun 28

Figura 2

te anche a molto meno) (8). I restanti pazienti, ne consegue, pur non essendo controllati dalla terapia sono in realtà dei *falsi resistenti*. Ciò perché trattati in modo insufficiente, e/o affetti da forme non diagnosticate di ipertensione secondaria, e/o non aderenti alla terapia prescritta, e/o in terapia con farmaci in grado di incrementare la pressione arteriosa, e/o, infine, affetti da condizioni morbose, talvolta reversibili, che - pur senza rappresentare una causa di ipertensione secondaria - rendono particolarmente complesso il buon controllo pressorio, come è il caso della presenza di apnee notturne e/o di sclerosi dei grossi vasi, e/o di obesità centrale.

Il mancato controllo pressorio: importanza dell'automisurazione per raggiungere il buon controllo

Tanto in presenza di tutte queste condizioni, quanto di fronte ad una ipertensione arteriosa comunque non controllata dalla terapia, il clinico accorto dovrà approfondire il singolo caso clinico e, una volta definito, perfezionare la terapia antiipertensiva.

In questo contesto, un cardine indispensabile ai fini sia del raggiungimento del buon controllo nel paziente falsamente resistente, sia di una significativa riduzione pressoria che è comunque possibile ottenere in quello realmente resistente, è rappresentato dalla corretta e ripetuta misurazione della pressione arteriosa. Ciò, infatti, è *conditio sine qua non* al fine di:

- porre diagnosi precoce di ipertensione arteriosa,
- seguire nel tempo l'esito della terapia antiipertensiva,

La grande maggioranza dei pazienti ipertesi reclutati nei trial clinici controllati - pur in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e/o danno d'organo e/o pregresse malattie cardiovascolari - non risulta essere veramente resistente al trattamento antiipertensivo.

Al di fuori dei trial, l'analisi accurata dei pazienti etichettati nella "vita reale" come resistenti al trattamento permette di "restringere" la prevalenza della "vera resistenza" a non più del circa 15% dei casi.

La correttezza e la ripetizione nel tempo sia in chiave circadiana, cioè nelle 24 ore, che infradiana ed ultradiana non può prescindere dal ricorso sistematico all'automisurazione.

- adattare la terapia antiipertensiva, quando i valori pressori continui ad eccedere la norma.

Ovviamente, la correttezza e la ripetizione nel tempo - sia in chiave circadiana, cioè nelle 24 ore, che infradiana ed ultradiana, quindi oltre ed all'interno delle stesse - delle misurazioni pressorie non può prescindere dal ricorso sistematico all'automisurazione. Questa, infatti, a sua volta permette di:

- porre diagnosi precoce di ipertensione arteriosa all'interno dell'ambiente in cui vive il paziente iperteso, ad esempio nei suoi familiari conviventi/amici,
- migliorare significativamente il rapporto medico-paziente,
- rendere il paziente partecipe e consapevole della propria cura e della propria patologia,
- seguire con estrema accuratezza, sia pur non eguale a quella del monitoraggio pressorio, le variazioni circadiane, infradiane ed ultradiane della pressione arteriosa, consentendo quindi adattamenti terapeutici da parte del medico anche in situazioni particolari (vacanze estive, etc.).

- sfruttare la telemedicina per trasmettere con facilità i dati al proprio curante, centro di riferimento, etc.,

- contribuire ad escludere sia il fenomeno dell'ipertensione da camice bianco che dell'ipertensione mascherata.

In accordo con quanto sopra sunteggiato, il Working Group on Blood Pressure Monitoring della European Society of Hypertension ha riconosciuto, nelle sue Linee Guida (9), l'importanza primaria dell'automisurazione della pressione arteriosa nella gestione del paziente iperteso. I pazienti, in particolare, che usano l'automisurazione della pressione arteriosa nel corso delle loro normali attività quotidiane permettono a se stessi ed al loro medico di conseguire diversi, significativi vantaggi. L'automisurazione, ovviamente, non può sostituire il monitoraggio pressorio nelle 24 ore, ma è di molto più facile attuazione, ha un costo praticamente nullo per il sistema sanitario nazionale e, una volta verificato che il paziente misuri effettivamente in modo corretto la propria pressione arteriosa, può avere a cascata altri aspetti cost-saving, ad esempio relativi alla minore esecuzione di esami strumentali e/o alla riduzione degli accessi al pronto soccorso a causa di una ipertensione non controllata. In accordo con ciò, una recente rassegna sistematica con meta-analisi (10) ha dimostrato come in comparazione con la pressione misurata dal medico la pressione arteriosa sistolica e diastolica migliorassero nei pazienti che facevano ricorso all'automisurazione domiciliare (-2.63 mmHg; intervallo di confidenza al 95%, -4.24, -1.02 e -1.68 mmHg; intervallo di confidenza al 95%, -2.58, -0.79; rispettivamente). In conseguenza di questo, l'automisurazione pressoria a domicilio del paziente raddoppiava la possibilità di ridurre terapia antiipertensiva (rischio relativo = 2.02; intervallo di confidenza al 95%, 1.32-3.11) (Figura 3). Di particolare rilievo clinico, il rapporto medico-paziente diventava verosimilmente più fattivo ed interattivo grazie all'automisura-

L'automisurazione pressoria, rispetto alla misurazione effettuata dal medico, raddoppia la possibilità di ridurre il numero di farmaci antiipertensivi

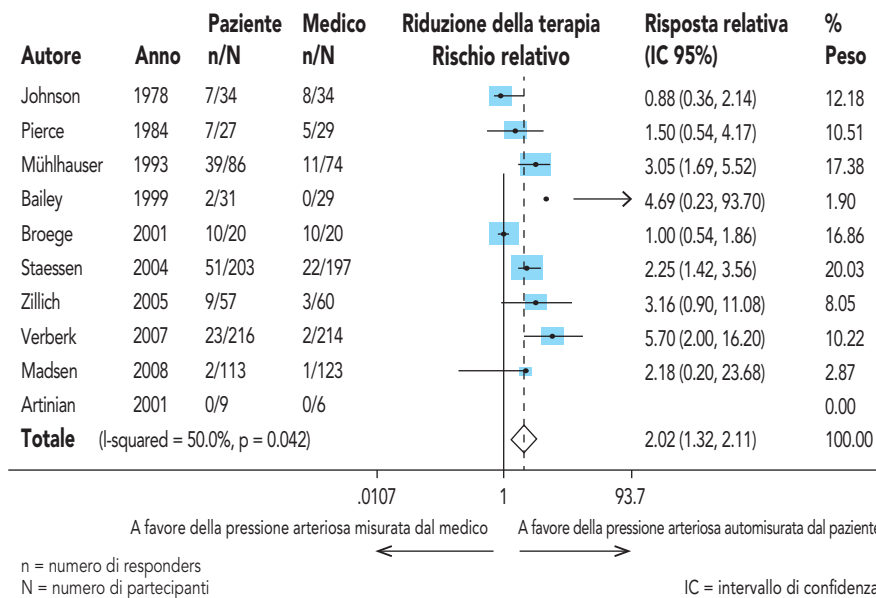


Figura 3

Il Working Group on Blood Pressure Monitoring della European Society of Hypertension ha riconosciuto, nelle sue Linee Guida, l'importanza primaria dell'automisurazione della pressione arteriosa nella gestione del paziente iperteso.

zione. La possibilità, infatti, che non avvenissero adattamenti terapeutici in presenza di un regime tensivo persistentemente elevato si riduceva di circa il 20% (Rischio relativo di non avere modificazioni prescrittive = 0.82; intervallo di confidenza al 95%, 0.68-0.99).

L'automisurazione pressoria, quindi, riduce significativamente il ricorso ad un numero maggiore di farmaci antiipertensivi e l'inerzia terapeutica. Ciò, evidentemente, migliorando il controllo pressorio e la consapevolezza/partecipazione del paziente. Di consistente importanza, tuttavia, è ricordare di informare il paziente che i valori di normalità sono diversi per la pressione clinica (<140/90 mmHg) rispetto a quella automisurata (<135/85 mmHg). Inoltre, è altresì cruciale che il clinico accorto verifichi la correttezza dell'automisurazione e faciliti un approccio "amichevole" alla medesima, scoraggiandone l'uso di tipo compulsivo e favorendone invece quello strutturato/logico. In accordo con ciò, le già citate Linee Guida (9) consigliano di effettuare solo inizialmente più misurazioni, scendendo poi nel tempo - quando il buon controllo è stato raggiunto - anche ad una o due sole misurazioni per settimana.

Conclusioni pratiche e prossimo futuro

In conclusione, la corretta misurazione clinica e l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresentano un'arma di eccellenza nelle mani del clinico più accorto e più sensibile all'interazione medico-paziente. Questo è vero per tutti i pazienti, anche quelli di età avanzata, con la sola limitazione dell'eventuale decadimento cognitivo. Naturalmente, questo assunto prevede non solo che il clinico sproni il paziente iperteso ad acquisire un apparecchio elettronico per l'automisurazione, ma anche che spieghi come usarlo, quale tipo di bracciale è più appropriato al suo caso e quanto sia importante che l'automisurazione pressoria diventi un'abitudine anche per i familiari. L'automisurazione ha già dimostrato di migliorare in modo consistente rispetto alla pressione clinica il raggiungimento del buon controllo pressorio nel tempo (10,11). Pertanto, è giunto il momento per i futuri trial clinici controllati di affiancare alla misurazione office quella domiciliare per verificare quanto suggerito da una miriade di studi: vale a dire che la pressione automisurata correla di più di quella clinica con il danno d'organo (12) e, quindi, come la sua normalizzazione sia associata ad una prognosi migliore rispetto alla normalizzazione della sola pressione clinica (13). Il futuro, in poche parole, è senz'altro del medico, ma deve prevedere il sempre maggiore coinvolgimento del paziente nella propria cura (14). Ciò può essere fatto grazie all'automisurazione, purché sempre e soltanto condotta con apparecchi consigliati dal medico e validati dagli esperti (15).

L'automisurazione pressoria, quindi, riduce significativamente il ricorso ad un numero maggiore di farmaci antiipertensivi e l'inerzia terapeutica.

La corretta misurazione clinica e l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresentano un'arma di eccellenza nelle mani del clinico più accorto e più sensibile all'interazione medico-paziente.

Bibliografia

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-9.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43:10-17.
3. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, Menotti A, Zanchetti A, Mancia G. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(7):1491-8.
4. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, Mancia G, Morganti A, Pontremoli R, Trimarco B, Zanchetti A, Volpe M. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens*. 2012, 30(6):1065-1074.
5. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2143-52.
6. Armario P, Oliveras A, Hernández Del Rey R, Ruilope LM, De La Sierra A; en representación del Grupo de Investigadores del Registro de Hipertensión refractaria de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(10):435-9.
7. Marmot A, K. Lloyd-Jones DM. Systematic examination of the updated Framingham heart study general cardiovascular risk profile. *Circulation* 2009;120:384-390.
8. Otero FR, Grigorian LS, Lado ML, Lado AL, Turrado VT, Santos JA, Pazo CP, Vázquez JA, Vaamonde LM, González JR; Grupo Barbanza. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study. *Nefrología*. 2008;28(4):425-32.
9. Parati G, Stergijou 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, Waeber 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(12):779-85.
10. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2011;57(1):29-38.
11. Bosworth HB, Powers BJ, Olsen MK, McCant F, Grubler J, Smith V, Gentry PW, Rose C, Van Houtven C, Wang V, Goldstein MK, Oddone EZ. Home blood pressure management and improved blood pressure control: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011 Jul 11;171(13):1173-80.
12. Bliziotis IA, Destounis A, Stergijou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012 Apr 11.
13. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30(3):449-56.
14. Patel NB, Balady GJ. The Rewards of Good Behavior. *Circulation*. 2010 16;121(6):733.
15. Omboni S, Riva I, Giglio A, Caldara G, Groppelli A, Parati G. Validation of the Omron M5-I, R5-I and HEM-907 automated blood pressure monitors in elderly individuals according to the International Protocol of the European Society of Hypertension. *Blood Press Monit*. 2007;12(4):233-42.

Progetto telemedicina: la telecardiologia come strumento di integrazione ospedale-territorio, opportunità per il medico di medicina generale

Paolo Bernuzzi
Coordinatore sviluppo servizi telemedicina in farmacia

Per il medico di medicina generale la telemedicina permette una maggiore appropriatezza degli interventi sanitari erogati, comportando una riduzione dei costi ed un miglioramento del livello di prestazione offerta

La patologia cardiovascolare rappresenta la prima causa di morbilità e mortalità nella nostra società ed i costi legati alle procedure diagnostiche e terapeutiche sono una delle principali voci della spesa sanitaria. La telecardiologia rappresenta una vera opportunità ed innovazione nell'iter diagnostico. I servizi e l'assistenza telecardiologica possono supportare concretamente il lavoro del MMG e dello specialista cardiologo, seguendo le indicazioni dello stesso Ministero della Salute, che nella elaborazione del Piano Sanitario Nazionale 2008-2012, ha posto appunto in evidenza l'importanza delle nuove tecnologie nella tutela della salute, permettendo un costante e semplice monitoraggio del paziente in trattamento con la possibilità della tempestiva verifica della compliance e della aderenza ed adeguatezza terapeutica. Si ricorda che il problema dell'aderenza nell'ambito delle terapie croniche è così vasto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità lo definisce: "...un elemento critico per la salute della popolazione sia dal punto di vista della qualità di vita che dell'economia sanitaria". Interventi di tipo organizzativo (telemedicina, managed care) consentono di ridurre il rischio cardiovascolare tramite il miglioramento della compliance. Una migliore compliance permette di ottenere outcome sanitari più soddisfacenti a

fronte di un minore dispendio di risorse con un miglior rapporto costo efficacia.

Un esempio di risparmio il **progetto "BOARIO HOME CARE"** (Tab. 1 e 2) che evidenzia come l'utilizzo di un servizio di telemedicina, da parte dei MMG sia in grado di ridurre l'accesso improprio al servizio di pronto soccorso e la richiesta di indagini strumentali, pur mantenendo elevato il grado di affidabilità e accuratezza diagnostica, ottenendo una significativa riduzione degli oneri a carico del servizio sanitario nazionale. Attraverso piattaforme tecnologiche dedicate (hardware/software) vengono organizzati Centri Servizi d'eccellenza che funzionano come centrali operative di smistamento-chiamate e monitoraggio-utenti 24/24 ore. Le tecnologie utilizzate sono quelle più avanzate dell'ICT (Information and Communication Technology). I servizi di telecardiologia disponibili sono: **ECG**

La telecardiologia rappresenta una vera opportunità ed innovazione nell'iter diagnostico. I servizi e l'assistenza telecardiologica possono supportare concretamente il lavoro del MMG e dello specialista cardiologo, seguendo le indicazioni dello stesso Ministero della Salute.

Azioni intraprese

	GRUPPO 1 con patologia CV nota			GRUPPO 1 senza patologia CV nota		
	MMG	Cardiologo	diff	MMG	Cardiologo	diff
N. pazienti	567			324		
Nessuna azione	33 (5.8%)	404 (71.2%)		35 (10.8%)	251 (77.5%)	
Invio di PS	70 (12.3%)	39 (6.9%)	-44%	35 (10.8%)	14 (4.3%)	-60%
Altre indagini	463 (81.9%)	124 (21.9%)	-95%	254 (48.4%)	59 (18.2%)	-94.5%
- Vis. Card.+ECG	462	28		251	8	
- Eco	2	49		2	22	
- Holter	-	32		-	30	
- Test da sforzo	1	27		1	5	

Tabella 1

Possibili costi

MMG	N.	Costo unitario	Costo totale
Nessuna azione	68	--	--
Visita Cardiologica + ECG	717	27	19359
Invio in PS (NON confermato dal cardiologo)	50	Min 82	4100
		Max 1300	65000
		Min 23450	
		Max 74359	
Servizio di Telecardiologia			
Teleconsulto cardiologico	891	12	10692
Visita Cardiologica + ECG	36	27	972
			11664

Tabella 2

con teleconsulto. Il servizio permette al medico, di erogare prestazioni sanitarie telematiche cardiologiche 24/24/365 ai propri pazienti, utilizzando un elettrocardiografo a dieci cavi, per controlli in prevenzione primaria e secondaria. Tramite il Centro Servizi un team di specialisti cardiologi garantisce un veloce tempo-medio di erogazione della prestazione (intercorrono 7-10 minuti tra registrazione del segnale biologico, contatto con la centrale operativa, teleconsulto, refertazione, rinvio del referto via e-mail, fax e archiviazione in web nel Fascicolo Sanitario Elettronico personalizzato). **Monitoraggio e diagnostica delle aritmie cardiache sporadiche e sintoma-**

tiche. Il cardiopalmo, inteso come palpitazione o sensazione di battito mancato, è un sintomo molto frequente nella popolazione generale e la sua presenza può essere di difficile identificazione e documentazione. Si mette a disposizione dei propri pazienti per una o più settimane un device che attivato al momento dell'insorgenza di palpitazioni, permette di registrare e documentare le eventuali aritmie cardiache sottostanti. Gli utenti possono generare 24/24 h chiamate illimitate al Centro Servizi avendo a disposizione specialisti cardiologi dedicati al servizio. **DIAGNOSTICA E MONITORAGGIO CON ECG DINAMICO 24 ORE SECONDO HOLTER DELLE ARITMIE CARDIACHE.** Il servizio consente di mettere a disposizione dei propri pazienti la registrazione di un ECG dinamico 24 ore secondo HOLTER che monitorizza in continuo le aritmie. La tele-refertazione da parte di medici specialisti viene generata ed è disponibile sul FSE entro 24/48 ore. **HOLTER PRESSORIO ABPM BLUETOOTH:** monitoraggio 24 ore dei valori della pressione arteriosa con invio automatico in web delle misurazioni nel FSE. Il servizio permette di mettere a disposizione del paziente per 24 ore, questo innovativo device che, grazie alla tecnologia "Wireless Solutions" registra ed invia in modo automatico (bluetooth) e in tempo reale nel FSE personalizzato in web, tutti i valori pressori rilevati. **TELE-RILEVATORE DOMICILIARE DEI VALORI DI PRESSIONE ARTERIOSA ISTANTANEA.** Il paziente misura a domicilio la PA secondo le indicazioni del MMG, e attraverso un rilevatore con tecnologia "Wireless Solutions" **i valori di PA istantanea sono inviati in modo automatico (bluetooth) nel FSE in web del paziente e consultabili nel proprio studio dal MMG.** Il report dei valori pressori è stampabile in tempo reale Nel

L'utilizzo di un servizio di telemedicina, da parte dei MMG è in grado di ridurre l'accesso improprio al servizio di pronto soccorso e la richiesta di indagini strumentali, pur mantenendo elevato il grado di affidabilità e accuratezza diagnostica.

Il cardiopalmo, inteso come palpitazione o sensazione di battito mancato, è un sintomo molto frequente nella popolazione generale e la sua presenza può essere di difficile identificazione e documentazione.

Nel mondo, è riconducibile all'ipertensione il 50% di cardiopatie coronariche ed il 75% dei casi di ictus cerebrale e che ad una variazione di soli 3~4 mm di mercurio della pressione sistolica corrisponde una variazione del 12% della mortalità per cardiopatia coronarica e del 20% della mortalità per ictus.

mondo, è riconducibile all'ipertensione il 50% di cardiopatie coronariche ed il 75% dei casi di ictus cerebrale (Organizzazione mondiale della sanità: The world health report 2002) e che ad una variazione di soli 3~4 mm di mercurio della pressione sistolica corrisponde una variazione del 12% della mortalità per cardiopatia coronarica e del 20% della mortalità per ictus. I due servizi di monitoraggio della PA domiciliare e ABPM, sono essenziali anche alla luce di questi dati, e sono uno strumento indispensabile per la prima diagnosi di ipertensione (linee guida SIMG 2011). Una ulteriore opportunità per il MMG è, qualora non volesse o potesse attivare direttamente questi servizi nel proprio ambulatorio, la possibilità di usufruire della stessa piattaforma e del FSE sui cui ricevere tutte le refertazioni, tramite le farmacie che erogano tali servizi, mettendoli a disposizione dei MMG, rimanendo per il medico la possibilità del contatto telefonico diretto con gli specialisti refertanti.

Conclusioni

Per il MMG la telemedicina permette un minor isolamento professionale, una opportunità di aggiornamento rapido e qualificato, potendo accedere in maniera tempestiva a consulenza specialistica di qualità, riduzione della necessità di visite domiciliari, riduzione accessi all'ambulatorio per misurazione parametri, accrescimento della qualità delle decisioni per migliore qualità delle informazioni disponibili, minor incidenza sul proprio tetto di spesa SSN, riduzione del numero di ricoveri, di accessi inappropriati ai PS, di esami inutili, oltre che una maggiore appropriatezza degli interventi sanitari erogati, comportando una riduzione dei costi ed un miglioramento del livello di prestazione offerta, maggior numero di dati da presentare alle ASL nell'ambito della farmaco-economia.

I due servizi di monitoraggio della PA domiciliare e ABPM, sono essenziali anche alla luce di questi dati, e sono uno strumento indispensabile per la prima diagnosi di ipertensione.

Bibliografia

- Bove 2011, Bate S 2009, Ache et al. 2011, Spector 2011, Champman 2010; Chung 2009, Cobde 2010. Hypertension. 2004;43:10-17.
- The European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) - 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008.
- Pharmacist Intervention to Improve Medication Adherence in Heart Failure. A Randomized Trial - Annals of internal medicine 15 May 2007
- Giampaoli S, Vanuzzo D, Palmieri L, Lo Noce C, Dima F, De Sanctis Caiola P, Donfrancesco C, Ciccarelli P, Toccaceli V. Progetto CUORE. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanit 2010. (Rapporti ISTISAN 10/33).
- The European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) - 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.
- "La gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare SIMG 2011". Linee Guida ESC sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica Clinica, Eur Heart J 2012; May 3.

Methotrexate e rischio cardiovascolare nell'Artrite Reumatoide

Crescenzo Bentivenga

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

La prevenzione delle malattie cardiovascolari nei soggetti con artrite reumatoide richiede doverosamente un approccio combinato che contempi un rigoroso screening e monitoraggio dei fattori di rischio, uno costringitivo e continuativo controllo dell'attività articolare della malattia nonché un'alta sensibilità e predisposizione per le comorbidità anche passando attraverso ambulatori dedicati

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica cronica autoimmune che colpisce elettivamente le articolazioni diartrodiali. La malattia ha modalità di esordio variabili potendo avere una primitiva manifestazione come forma simmetrica periferica interessante le piccole articolazioni delle mani o dei piedi (classica) o come forma mono-oligoarticolare o ancora con interessamento elettivo dei cingoli scapolare e pelvico (simil polimialgia reumatica) o ancora con evanescente ma ricorrente interessamento articolare (palindromico) o un prevalente interessamento sistemico (febbre, astenia miopericarditi etc.).

La prevalenza dell'AR è di circa 1% con un rapporto F/M di 3:1. la sintomatologia articolare è caratterizzata da dolore, rigidità mattutina >1/2 ora, tumefazione articolare, astenia e facile stancabilità, febbre (incostante), perdita di peso e depressione. A questa sintomatologia direttamente riconducibile al coinvolgimento articolare si possono associare manifestazioni extra articolari; noduli reumatoidi, indiretta espressione di vasculite; coinvolgimento oculare (cheratocongiuntivite, irite o episclerite), infiammazione delle ghiandole salivari; noduli-interstiziopatia-fibrosi polmonare (condizionati anche dalla terapia con Methotrexate), mio-pericarditi, mononeuriti multiple, linfadenopatie reattive, anemia e trombocitosi, amiloidosi.

Il processo infiammatorio determina progressiva distruzione articolare e disabilità con gravi ripercussioni sull'attività lavorativa (> 25% di

abbandono) e in circa il 10% dei casi con necessità assistenza continuativa e alti costi sociali e di spesa sanitaria.

Inoltre i pazienti con AR hanno una minore aspettativa di vita; questa precoce mortalità è dovuta a eventi di natura cardiovascolare (CV) in particolare infarto, morte improvvisa, ictus e scompenso cardiaco.

Gli indici predittivi di severità della malattia sono rappresentati da fattori genetici (HLADRO401), durata della malattia, basso livello socio-economico, età precoce di esordio, attività clinica ed elevati indici di disabilità alla valutazione basale, positività e titolo del fattore reumatoide (FR) che risultano strettamente correlati alle manifestazioni extra-articolari e a un maggior rischio CV, positività e titolo anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (ANTICCP) nonché fattori collegati all'imaging che documentano l'aggressività e la prognosi come lo score erosivo basale o piuttosto l'edema osseo e la sinovite o l'aumento delle copie di RNAm e delle metalloproteinasi nel lining sinoviale. L'AR è stata sempre considerata una patologia cenerentola poiché prevalevano sulla effettiva percezione della patologia le errate convinzioni di *irreversibilità, scarsa malignità, disabilità tardiva e bassa prevalenza e incidenza*, valutazioni evidentemente del tutto sconfessate negli ultimi 20 anni

I pazienti con artrite reumatoide hanno una minore aspettativa di vita; questa precoce mortalità è dovuta a eventi di natura cardiovascolare (CV) in particolare infarto, morte improvvisa, ictus e scompenso cardiaco.

Numerose infatti e assolutamente indiscutibili sono le evidenze per cui i pazienti con AR presentano un notevole incremento di rischio CV maggiore del 70% nonché un eccesso di mortalità ascrivibile a cause CV di circa il 50% rispetto alla popolazione generale. È stato stimato un rischio aumentato per infarto miocardico fatale e non fatale (IMA) e ictus di circa 2 volte in particolare nei soggetti con malattia di più lunga durata e questo anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio.

Fattori di rischio tradizionali in pazienti con AR

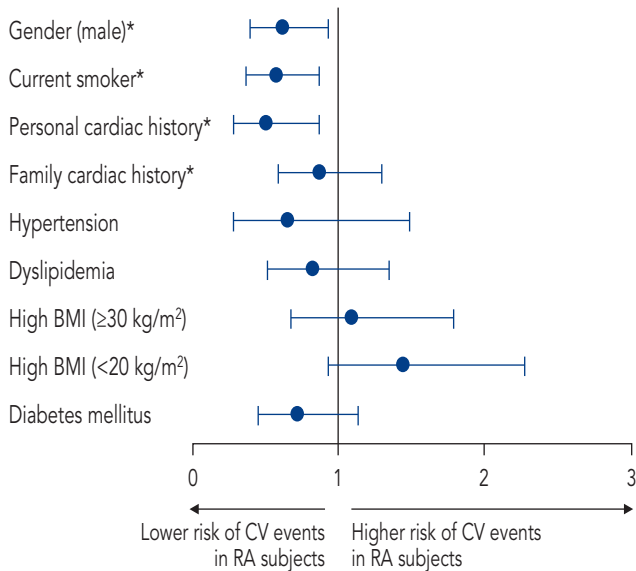


Figura 1

Nei pazienti con AR le tavole di rischio (Framingham score Systematic coronary risk evaluation) basate sui classici fattori di rischio CV risultano chiaramente inadeguate, sottostimando il rischio CV reale.

parallelamente alle migliori conoscenze sulla fisiopatologia, clinica, comorbidità e possibilità terapeutiche questo ha comportato un migliore controllo e outcome della malattia infiammatoria articolare. L'AR rappresenta il prototipo della malattia infiammatoria associata a un incremento degli eventi di origine CV. Numerose infatti e assolutamente indiscutibili sono le evidenze per cui i pazienti con AR presentano un notevole incremento di rischio CV maggiore del 70% nonché un eccesso di mortalità ascrivibile a cause CV di circa il 50% rispetto alla popolazione generale. È stato stimato un rischio aumentato per infarto miocardico fatale e non fatale (IMA) e ictus di circa 2 volte in particolare nei soggetti con malattia di più lunga durata e questo anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio. Tutto ciò si traduce in una riduzione dell'aspettativa di vita di almeno 10 anni. Si è notato infatti che il rischio assoluto nei soggetti con AR era equivalente a persone

con un'età anagrafica maggiore di 10 anni. **La ragione non è chiara.**

Una tale osservazione suggerisce che nei pazienti con AR le tavole di rischio (Framingham score Systematic coronary risk evaluation) basate sui classici fattori di rischio CV risultano chiaramente inadeguate, sottostimando il rischio CV reale.

Studi epidemiologici infatti non hanno documentato un incremento dei tradizionali fattori di rischio CV nei soggetti con poliartrite considerando sesso maschile, abitudine al fumo, anamnesi personale e familiare positiva per malattie CV, ipertensione arteriosa sistemica, dislipidemia, diabete mellito BMI > 30 (Fig. 1). Recentemente la European League Against Rheumatism (EULAR) ha proposto l'applicazione di un fattore correttivo per adeguare il documentato maggior rischio CV nell'AR, spondilite anchilosante (AS) e artrite psoriasica alla realtà clinica adeguando lo score moltiplicando x 1.5 il rischio calcolato con gli algoritmi standard. I soggetti primitivamente interessati erano quelli con AR datata da molti anni (>10), FR o antiCCP positività o manifestazioni extrarticolari (Tab. 1).

Molto comune è l'interessamento cardiaco nei pazienti con AR: si documentano quadri di pericardite nel 30-50% dei soggetti ma anche di cardiomiopatia primitiva, amiloidosi cardiaca, vasculite coronarica (20% post mortem). Altre manifestazioni cardiache comprendono noduli o granulomi, aritmie, queste ultime rappresentano una importante causa di mortalità; valvulopatie (insufficienza mitralica) e soprattutto l'insufficienza cardiaca conseguente a malattia ische-

Raccomandazioni della European League Rheumatism (EULAR) nel management del rischio cardiovascolare nelle artriti (AR-AS-PsA)

Recommendations	Level of evidence	Strenght of recommendation
1. RA should be regarded as a condition associated with higher risk for CV disease. This may apply to AS and PsA, although the evidence-base is less. The increased risk appears to be due to both an increased prevalence of traditional risk factors and inflammatory burden	2b-3	B
2. Adequate control of disease activity is necessary to lower the CV risk	2b3	B
3. CV risk assessment using National Guidelines is recommended for all RA patients and should be considered for all AS and PsA patients on an annual basis. Risk assessment should be repeated when rheumatic treatment has been changed	3-4	C
4. Risk score models should be adapted for RA patients by introducing a 1.5 multiplication meets 2 of the following 3 criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Disease duration of more than 10 years; • RF or anti-CCP positivity; • Presence of certain extra-articular manifestation 	3-4	C
5. TC/HDL cholesterol ratio should be used when the SCORE model is used	3	C
6. Intervention should be carried out according to national guidelines	3	C
7. Statins, ACE-inhibitors and/or AT-II blockers are preferred treatment options	2a-3	C-D
8. The role of COXIBs and most NSAIDs regarding the CV risk is not well established and needs further investigation. Hence, we should be very cautious prescribing them, especially in patients with a documented CV disease or in the presence of CV rik factors	2a-3	C
9. Corticosteroids: use the lowest dose possible	3	C
10. Recommend smoking cessation	3	C

Tabella 1

mica da un importante contributo all'eccesso di mortalità. L'infarto del miocardio talora precede la diagnosi di AR.

D'altra parte esistono anche raccomandazioni della European Society of Cardiology che consigliano genericamente il controllo dei tradizionali fattori di rischio come la sospensione del fumo, controllo dei valori glicemici, del colesterolo (<200; LDL <100), dei trigliceridi e della pressione arteriosa (<140/90) regolare attività fisica (almeno 30' quotidianamente) senza considerare la peculiarità e la drammaticità del quadro clinico nell'AR.

Infiammazione ed Aterosclerosi

Il quadro di infiammazione cronica articolare è simile nella fisiopatologia con le lesioni aterosclerotiche (Fig. 2).

La dislipidemia osservata in AR si caratterizza per i bassi livelli di colesterolo totale/LDL e HDL e ipertrigliceridemia un pattern che si associa con più dense, facilmente ossidabili e intensamente aterogene lipoproteine.

La fisiopatologia delle artriti contempla l'infiammazione articolare che è sostenuta da un coacervo di molecole pro-infiammatorie che determinano un danno a carico del sistema vascolare comportando una precoce aterosclerosi (Fig. 2, 3, 4).

L'ipotesi unificatrice, è che questo aumentato rischio sarebbe la conseguenza di un "high grade" dell'infiammazione sistemica e dello stress ossidativo che comporterebbe un'aterosclerosi non necessariamente accelerata mediata da un incremento delle cellule di adesione, dalle citochine (TNF, IL1, IL6, IL17) e da altre molecole (fibrinogeno PCR pro-

Molto comune è l'interessamento cardiaco nei pazienti con AR: si documentano quadri di pericardite nel 30-50% dei soggetti ma anche di cardiomiopatia primitiva, amiloidosi cardiaca, vasculite coronarica (20% post mortem). Altre manifestazioni cardiache comprendono noduli o granulomi, aritmie, queste ultime rappresentano una importante causa di mortalità; valvulopatie (insufficienza mitralica) e soprattutto l'insufficienza cardiaca conseguente a malattia ischemica da un importante contributo all'eccesso di mortalità. L'infarto del miocardio talora precede la diagnosi di AR.

La dislipidemia osservata in AR si caratterizza per i bassi livelli di colesterolo totale/LDL e HDL e ipertrigliceridemia un pattern che si associa con più dense, facilmente ossidabili e intensamente aterogene lipoproteine.

teina amiloide, ab circolanti) che determinano dapprima la formazione della placca quindi una aumentata instabilità e vulnerabilità con esagerata suscettibilità alla rottura della placca stessa e alla conclamazione dell'evento CV. Questa potrebbe rappresentare una spiegazione del paradosso epidemiologico in cui i fattori locali risulterebbe decisivi nel complicare e favorire/determinare la rottura della placca. Il livello circolante delle citochine riflette dunque l'attività della malattia articolare e dell'infiammazione sistemica attraverso i pleiotropici effetti oltrechè sulla infiammazione anche sull'efficienza muscolare, sulla insulino resi-

Confronto tra quadro articolare normale, infiammatorio-reumatoide e lesioni aterosclerotiche vasali

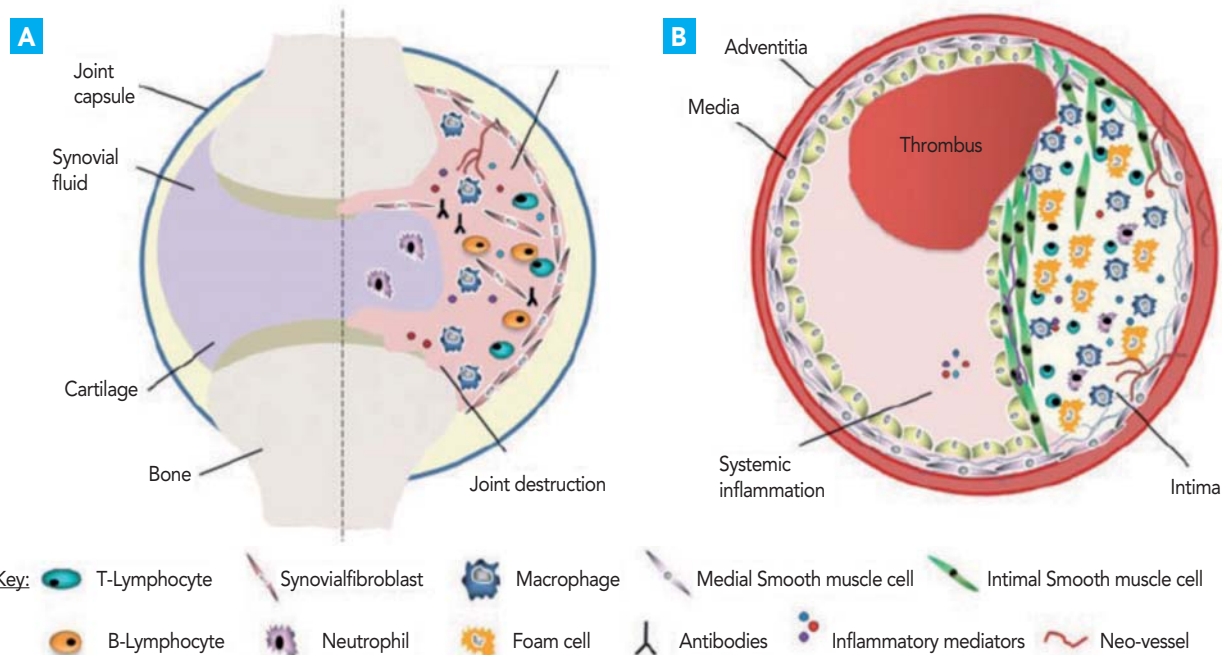


Figura 2

Fisiopatologia dell'infiammazione nell'aterosclerosi e progressione della placca

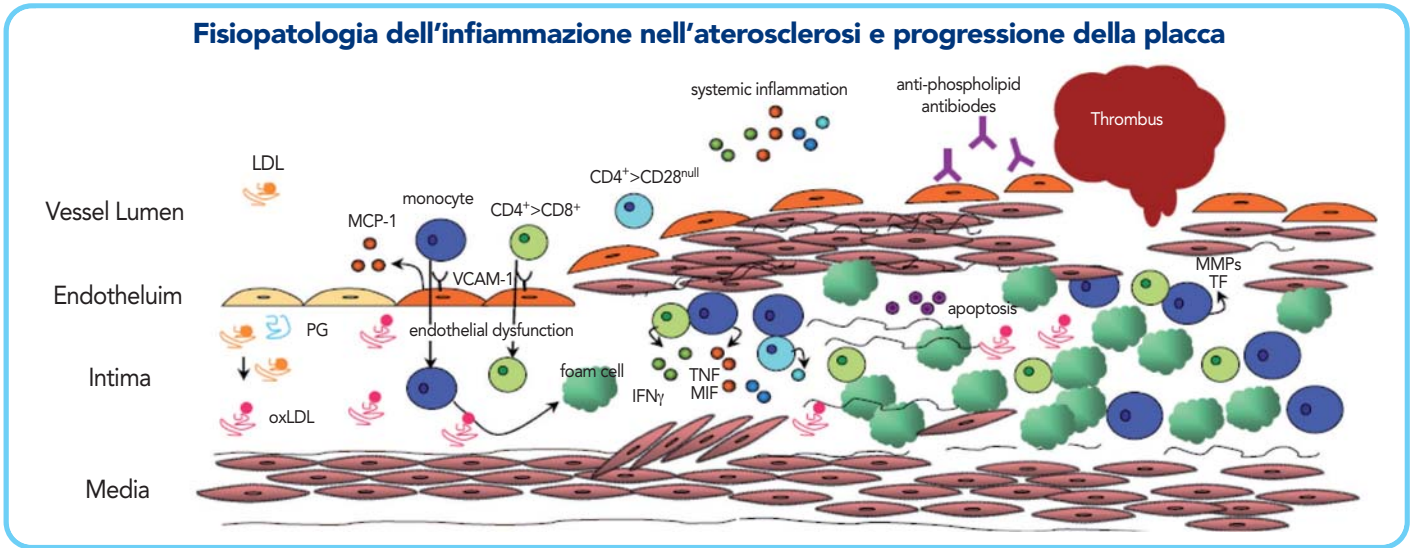


Figura 3

stenza, sull'alterazione del metabolismo lipidico, sul rilascio del plasminogeno e fibrinogeno, noti fattori pro-trombotici nonché sull'attivazione diretta del danno a carico dell'endotelio vascolare. La disfunzione endoteliale e l'aterosclerosi carotidea sembra essere conseguenza anche dell'azione delle cellule T (CD4+CD28) al contrario le beta cellule svolgono un ruolo protettivo nello sviluppo dell'aterosclerosi. E' verosimile inoltre che la disfunzione endoteliale e l'aterosclerosi possano essere condizionate da uno squilibrio tra il danno dell'endotelio vascolare e i meccanismi di riparazione delle cellule progenitrici endoteliali (EPC). L'attività di tali cellule infatti risulta essere più bassa in pazienti con AR attiva e inversamente proporzionale alla durata della malattia. Una ulteriore notazione riguarda l'osservazione che tali pazienti, così come in altre patologie croniche, con comorbidità CV risultano mediamente e frequentemente sotto trattati farmacologicamente. Recenti studi dimostrano che l'aterosclerosi subclinica correla con

misurazioni funzionali di disfunzione endoteliale o di rigidità arteriosa (compromessa la vasodilatazione NO mediata) anch'essa espressione di aterosclerosi; tali condizioni risultano assolutamente prevalenti nei soggetti con poliartrite cronica rispetto alla popolazione generale. L'ispessimento intima-media o la placca carotidea risultano essere forti predittori di eventi CV. Ancora molto suggestivo il quadro coronarografico con arterie precocemente ed estesamente calcificate rispetto alla popolazione non affetta. L'elevazione dei markers dell'infiammazione è un segnale sensibile ma poco specifico che riflette più il coinvolgimento infiammatorio articolare che quello vascolare; i migliori biomarkers della disfunzione endoteliale risultano le molecole di adesione mentre da un punto di vista funzionale la Flow mediated dilatation (FMD). La pulse wave velocity (PWV) rappresenta ormai da qualche anno un robusto predittore di malattia cardiovascolare; un ruolo simile sembra incarnare anche l'Augmentation Index (AIx). Esiste

comunque una stretta relazione tra elevati livelli di PCR e anormale PWV nei soggetti normali per cui si postula che uno status infiammatorio possa ulteriormente incrementare la rigidità arteriosa. Una PCR elevata può ridurre i livelli di ossido nitrico (NO) che comporta un aumento della endotelina e vasocostrizione; favorisce inoltre l'aggregazione piastrinica, lo stress ossidativo e la trombosi. Un ulteriore effetto si esplica inducendo l'espressione del recettore per l'angiotensina I e II influenzando il sistema renina-angiotensina (RAS).

L'ipertensione è di comune riscontro in soggetti con AR ma non sembra avere una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale.

Anche un basso peso corporeo, verosimile espressione di un inadeguato controllo della malattia, si associa ad un eccesso di mortalità CV anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio, questo probabilmente perché l'AR si associa a profonde alterazioni della composizione della massa corporea con

Molecole partecipanti aumento rischio eventi CV

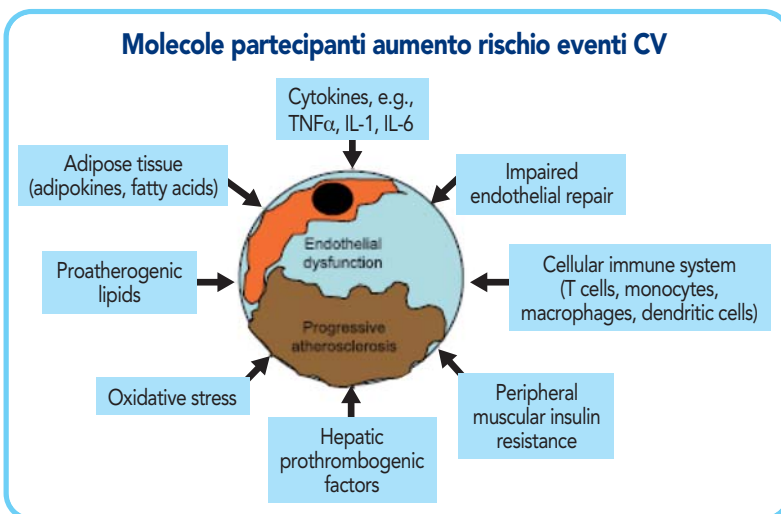


Figura 4

bassa massa muscolare e aumento della massa grassa (inattività/immuno-mediata) e un quadro di cachessia classico con riduzione consensuale della massa magra e grassa.

Altri predittori di mortalità ed eventi CV maggiori sono Il sesso maschile, età avanzata, basso livello socio-economico, attività e durata della malattia, disabilità, alta "Joint count" e presenza di noduli reumatoidei, FR e antiCCP.

La funzione sistolica all'ecocardiogramma è tipicamente conservata mentre risulta alterata quella diastolica raddoppiando il rischio di mortalità per scompenso cardiaco anche dopo aggiustamento per malattia ischemica soprattutto nei pazienti con positività del FR o antiCCP. L'esame istologico delle coronarie rileva nei pazienti con AR dei pattern con meno aterosclerosi ma con preminente e rilevante quadro infiammatorio.

L'insulino resistenza l'iperomocisteinemia la sindrome metabolica la storia famigliare e personale rappresentano ulteriori moltiplicatori del rischio così anche fattori genetici (Shared epitope alleles). Un ultimo richiamo al ruolo dei Toll like receptors attori principali nel sistema della risposta immunitaria innata la cui attivazione stimola la produzione di citochine, chemochine metalloproteinasi e dunque nella patogenesi dell'AR e dell'aterosclerosi.

Methotrexate

La pietra angolare della terapia per l'AR è rappresentata dal Methotrexate (MTX). Il MTX è largamente prescritto per il trattamento dell'AR sin dal 1980 e ancora oggi, le più aggiornate linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR) e dell'EULAR raccomandano il suo utilizzo in prima linea per l'AR sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci di fondo, steroidi o farmaci biologici.

Il MTX fu inizialmente impiegato come farmaco antineoplastico ma alle dosi utilizzate come antireumatico il meccanismo di azione sembra non consistere nella mera inibizione del metabolismo purinico e pirimidinico ma ha sicuramente un'azione antiproliferativa e immunosoppressiva incrementando l'apoptosi T cellulare e soprattutto esplica la sua azione principale sul rilascio dell'adenosina endogena prodotta da molte cellule in risposta a stress metabolici o fisici, essa modula la risposta antiinfiammatoria dei neutrofili, macrofagi, monociti, dei linfociti e delle molecole di adesione cellulare e delle cellule dendritiche implicate nella patogenesi dell'infiammazione e dello stress ossidativo. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che la biodisponibilità e l'efficacia del MTX è più alta quando viene somministrato per via parenterale piuttosto che per os. Il dosaggio varia tra i 7.5 mg e i 25 mg a settimana con la possibilità di switch verso la somministrazione sottocutanea in caso di risposta non soddisfacente. Vi è unanime consenso nel proporre precocemente (entro 3 mesi) il trattamento con MTX. I pazienti trattati mostrano una buona tolleranza al trattamento rispetto ad altri farmaci di fondo. Gli effetti collaterali più frequenti risultano a carico dell'apparato gastrointestinali (stomatite, nausea, conati di vomito, dispeptica, perdita di peso per interferenza con l'alimentazione) aumento delle transaminasi (effetto reversibile dopo

Recenti studi dimostrano che l'aterosclerosi subclinica correla con misurazioni funzionali di disfunzione endoteliale o di rigidità arteriosa (compromessa la vasodilatazione NO mediata) anch'essa espressione di aterosclerosi; tali condizioni risultano assolutamente prevalenti nei soggetti con poliartrite cronica rispetto alla popolazione generale.

La funzione sistolica all'ecocardiogramma è tipicamente conservata mentre risulta alterata quella diastolica raddoppiando il rischio di mortalità per scompenso cardiaco anche dopo aggiustamento per malattia ischemica soprattutto nei pazienti con positività del FR o antiCCP.

riduzione o discontinuazione della terapia). Eventi avversi più importanti includono pan-citopenia (anemia, leucopenia, trombocitopenia) l'aumento del MCV predice talora la tossicità, tossicità epatica e polmonare acuta e cronica (fibrosi polmonare) che richiedono talora la sospensione del trattamento. Ancora meno frequenti le segnalazioni per infezioni (5%) noduli sottocutanei (tipici dopo inizio del trattamento), cefalea, confusione e vertigini, nefrotossicità (rara), dermatiti, astenia, mialgie, febbre. Una contro misura, peraltro a costi trascurabili, da tutti adottata è la supplementazione con ac. Folinico il giorno successivo all'assunzione del MTX con benefici effetti nel metabolismo dell'omocisteina e dunque sulla prevenzione del rischio CV.

Si raccomanda inoltre di evitare o limitare il consumo di alcolici; l'esecuzione di uno screening preventivo per HIV epatite B e C emocromo, funzione epato-renale, profilo lipidico e glucidico, test di gravidanza es urine, RX torace. Dopo l'inizio del trattamento e ad ogni successivo incremento della dose controllare emocromo, transaminasi e creatinina ogni mese per 3 mesi e, se stabili, successivamente ogni 3 mesi. Qualora i valori delle transaminasi aumentino più di 3 volte il MTX deve essere sospeso ed eventualmente il trattamento può essere riproposto alla normalizzazione dei suddetti parametri a dosaggi più bassi. Il farmaco è teratogeno quindi controindicato l'uso sia nelle donne che negli uomini almeno 3 mesi prima della pianificazione di una gravidanza e durante l'allattamento.

Una sospensione transitoria del trattamento 1-2 settimane prima e dopo un intervento chirurgico o un episodio infettivo sembra essere un buon compromesso nella pratica clinica per prevenire una riattivazione della malattia e gli effetti immunomodulatori.

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che la biodisponibilità e l'efficacia del MTX è più alta quando viene somministrato per via parenterale piuttosto che per os. Il dosaggio varia tra i 7.5mg e i 25 mg a settimana con la possibilità di switch verso la somministrazione sottocutanea in caso di risposta non soddisfacente.

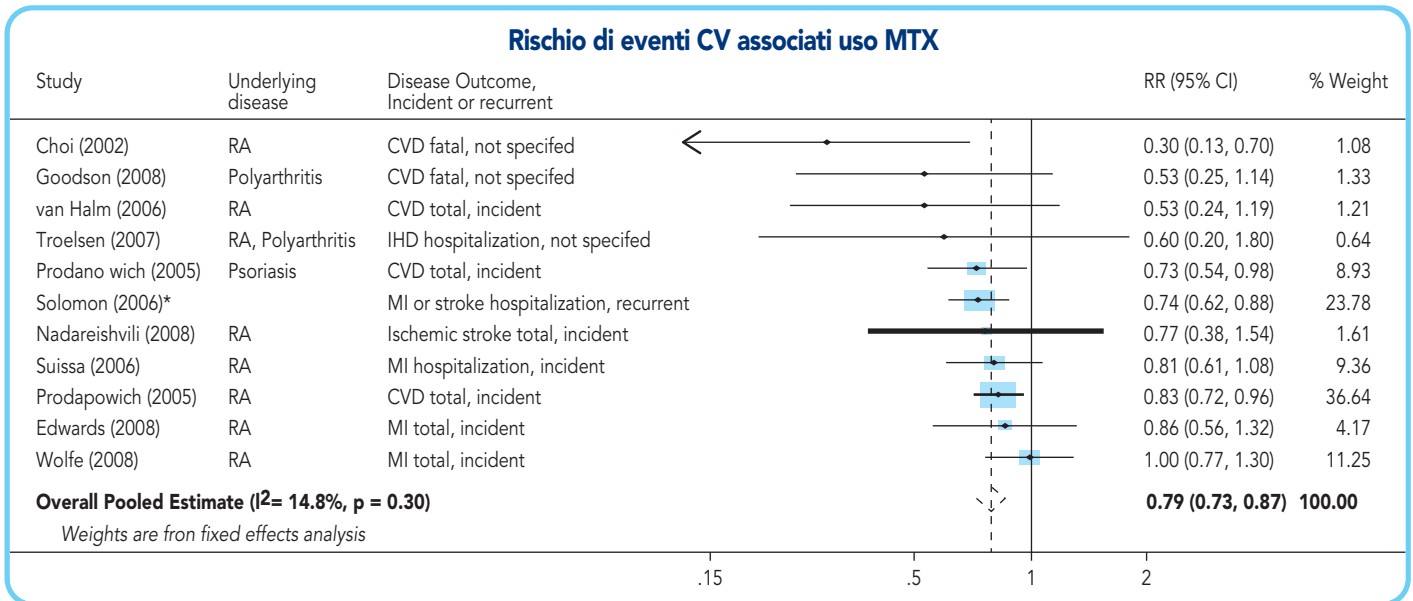


Figura 5

Dosaggi ridotti e stretto monitoraggio in pazienti con moderata insufficienza renale, non utilizzare nei dializzati.

I pazienti non dovrebbero ricevere vaccinazioni con vaccini vivi ma assolutamente consigliate le vaccinazioni routinarie (influenza, pneumococco, tetano, etc.). La terapia con MTX comporta un miglioramento del dolore riduce il numero delle articolazioni dolenti/tumefatte e migliora la funzionalità articolare.

Anche i farmaci biologici, se utilizzati da soli, risultano avere un'efficacia paragonabile al MTX.

I dati pubblicati indicano un sostanziale effetto protettivo sulle malattie CV come l'infarto del miocardio, ictus e scompenso cardiaco nei soggetti che utilizzano il MTX (Fig. 5) rispetto a quelli che utilizzano un diverso farmaco di fondo per l'artrite. Il trattamento con MTX sembra inoltre ridurre l'incidenza della sindrome metabolica considerato un cluster dei tradizionali fattori di rischio CV. Un effetto positivo sembra determinarsi anche a carico nello sviluppo dell'aterosclerosi come dal benefico effetto come evidenziato dalle misurazioni dell'ispessimento medio-intimale a livello carotideo se pur in associazione a cloroquina o steroidi.

Conclusioni

Le malattie CV rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità nei pazienti con AR. La complessità del problema rende assolutamente necessario un modello di calcolo dell'eccesso di rischio nelle popolazioni con AR poichè è sempre più evidente che l'AR rappresenta di per se stessa un fattore di rischio CV paragonabile come magnitudo al diabete mellito nella popolazione generale. Infatti la correzione dei tradizionali fattori di rischio non si riverbera positivamente sulla riduzione del rischio CV globale essendo l'infiammazione di per se stessa un gravoso e determinante fattore di rischio che sembra essere però ridotto

dalla terapia con MTX o dalla terapia di combinazione soprattutto con farmaci biologici. Molto promettenti infatti sono i risultati anche recentissimi (EULAR giugno 2012) derivanti dalle sperimentazioni con farmaci biologici essi dimostravano un miglioramento nell'outcome dell'IMA e dell'angina instabile non nell'ictus (breve follow up popolazione non ipertesa?) evidentemente non nello scompenso cardiaco data la selezione della popolazione. Si avverte una pressante necessità di rigorose metodologie di studio per valutare il profilo di sicurezza CV delle terapie per l'AR, studi mirati non solo dunque sull'efficacia, tenendo in considerazione gli eventuali Bias (breve durata, frequenti e precoci drop-out particolarmente nel braccio placebo etc.)

In ultimo la prevenzione delle malattie CV nei soggetti con AR richiede doverosamente un approccio combinato che contempli un rigoroso screening e monitoraggio dei fattori di rischio, uno costrittivo e continuativo controllo dell'attività articolare della malattia nonché un'alta sensibilità e predisposizione per le comorbidità anche passando attraverso ambulatori dedicati.

I dati pubblicati indicano un sostanziale effetto protettivo sulle malattie CV come l'infarto del miocardio, ictus e scompenso cardiaco nei soggetti che utilizzano il MTX rispetto a quelli che utilizzano un diverso farmaco di fondo per l'artrite. Il trattamento con MTX sembra inoltre ridurre l'incidenza della sindrome metabolica considerato un cluster dei tradizionali fattori di rischio CV.

Un effetto positivo sembra determinarsi anche a carico nello sviluppo dell'aterosclerosi come dal benefico effetto come evidenziato dalle misurazioni dell'ispessimento medio-intimale a livello carotideo.

Utilità dei livelli di BNP e non BPN

Maria Leonarda De Rosa

Cattedra di Cardiologia, Facoltà di Medicina, Università di Napoli Federico II

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno un consolidato ruolo nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, malattia coronarica, insufficienza cardiaca, disfunzione endoteliale, nefropatia diabetica e insulino-resistenza

Obiettivi. Abbiamo testato l'ipotesi che il sistema renina-angiotensina potrebbe convertire la disfunzione diastolica ventricolare sinistra nei pazienti con diabete di tipo 2.

Metodi e risultati. Cinquanta pazienti asintomatici affetti da diabete di tipo 2 sono stati reclutati in questo studio in doppio cieco cross-over di prova. La funzione diastolica ventricolare sinistra al basale è stata valutata con ecocardiografia Doppler. Inoltre, sono stati misurati i livelli di plasma peptide natriuretico del cervello (BNP). I pazienti hanno ricevuto in modo casuale o zofenopril (15mg/day), oppure telmisartan (40mg/day). **Conclusioni.** Sia telmisartan che zofenopril migliorano gli indici ecocardiografici diastolici ventricolari sinistri e riducono i livelli plasmatici di BNP in pazienti diabetici, la loro combinazione produce un ancora migliore effetto terapeutico.

Introduzione

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno un consolidato ruolo nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, malattia coronarica, insufficienza cardiaca, disfunzione endoteliale, nefropatia diabetica e insulino-resistenza. Pertanto il blocco del RAS da un ACE-inibitori e/o da un ARB può ritardare o addirittura far regredire la progressione di cardiomiopatia diabetica. Quindi, abbiamo condotto questo studio clinico, al fine di valutare la funzione diastolica del ventricolo sinistro in una popolazione diabetica.

Metodi

Popolazione dello studio Cinquanta pazienti (27 uomini e 23 donne) con diabete di tipo 2 sono stati reclutati in questo studio. Le caratteristiche di base sono mostrate nella Tabella 1. Nessun paziente ha avuto una storia di ipertensione, insuffi-

cienza cardiaca congestizia (CHF), alterata funzione sistolica ventricolare sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia significativa o CAD. Avevano tutti relativamente un diabete ben controllato (emoglobina glicata <8%) e un stress test negativo. I pazienti dovevano astenersi da ACE-inibitori o ARB per almeno 6 mesi prima l'inizio dello studio. Inoltre, altri farmaci antiipertensivi e statine non erano consentiti per tutta la durata dello studio. Protocollo di studio Lo studio è stato progettato come uno studio randomizzato in doppio cieco cross-over. L'anamnesi dettagliata è stata ottenuta ed un esame fisico completo e un elettrocardiogramma sono stati effettuati al basale. Una visita di follow-up per la valutazione clinica e un elettrocardiogramma è stato effettuato a ripetuto ogni mese. Tutti i soggetti hanno ricevuto casualmente 15 mg/day zofenopril o telmisartan 40 mg/day o la loro combinazione per 3 mesi. Successivamente, sono passati a regimi alternativi per ordine casuale. I prelievi di sangue e un ecocardiogramma Doppler sono stati ripetuti alla fine di ogni trimestre di trattamento. Tutti i partecipanti hanno dato un consenso informato scritto. Ecocardiografia Tutti i pazienti avevano un ecocardiogramma basale. Tutte le misure sono state ottenute dallo stesso operatore, che non era a conoscenza del braccio di trattamento di ogni soggetto, secondo le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia. Al fine di valutare la presenza di LVDD, sono stati utilizzati i criteri diagnostici pubblicati dal consenso canadese sulla disfun-

Tutti i soggetti hanno ricevuto casualmente 15mg/day zofenopril o telmisartan 40mg/day o la loro combinazione per 3 mesi. Successivamente, sono passati a regimi alternativi per ordine casuale.

**Caratteristiche cliniche basali
dei pazienti dello studio (n = 50)**

Età (anni)	53,2 ± 11,9
Uomini / donne	27/23
Indice di massa corporea (kg/m ²)	27,7 ± 3,3
Rapporto vita-fianchi	0,9 ± 0,07
Durata del diabete (anni)	8,1 ± 6,2
Diabete controllato di farmaci	70%
Trattamento con insulina	14%
Fumatori	22%
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	116 ± 14
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	75 ± 5

I valori sono espressi come numero di pazienti (per cento) o mezzi ± SDS

Tabella 1

zione diastolica mediante ecocardiografia. Tutti i soggetti sono stati esaminati in decubito laterale sinistro e utilizzando lo standard delle quattro camere, sono state visualizzate le seguenti misurazioni: il picco di velocità all'inizio del riempimento transmitralico (E) e il picco di velocità di riempimento transmitralico atriale (A) durante la diastole precoce e tardiva. Come anche, il flusso diretto superiore della vena polmonare è stato utilizzato per distinguere tra modello transmitralico normale e pseudonormale. Misure biochimiche: al basale e alla fine di ogni trimestre campioni di sangue sono state presi per misurare alcuni marcatori biochimici: come il BNP. Analisi statistica. E' stata effettuata con l'uso di 10,0 SPSS per Windows pacchetto statistico. I dati sono presentati come media ± SD per le variabili continue e come percentuale di pazienti con una caratteristica per le variabili categoriche. Test accoppiato Student t-test di Wilcoxon o è stato utilizzato per il confronto tra variabili continue seconda normalità di distribuzione A p-value <0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Un calo significativo della pressione arteriosa sistolica (>20 mmHg) associato a capogiri è stata osservata in 2 pazienti, uno

Al fine di valutare la presenza di LVDD, sono stati utilizzati i criteri diagnostici pubblicati dal consenso canadese sulla disfunzione diastolica mediante ecocardiografia.

durante il trattamento con zofenopril e l'altra durante il regime di combinazione. Essi non hanno completato lo studio e sono stati esclusi dalla successiva analisi. Nessuna riduzione della pressione sanguigna è stata notata tra gli altri partecipanti durante lo studio. Tre pazienti hanno avuto tosse con zofenopril (7,5%) e uno di loro ha dovuto interrompere il trattamento. I rimanenti 47 pazienti hanno completato lo studio, senza effetti negativi significativi. Parametri del profilo lipidico non sono cambiati coi trattamenti. L'unica eccezione a questo è stata una riduzione significativa (7%) dei livelli di apolipoproteina AI associato all'assunzione combinata di telmisartan e zofenopril rispetto ai valori basali (p = 0,018). La frazione di eiezione ventricolare sinistra, i livelli di glucosio nel plasma, emoglobina glicata, test di funzionalità renale e la microalbuminuria sono rimasti sostanzialmente inalterati nel corso dello studio. La tabella 2 mostra le caratteristiche cliniche ed i valori di alcuni parametri fondamentali biochimici dei soggetti e la funzione diastolica al basale. Venticinque pazienti (53%) hanno avuto un modello di compromissione a riposo e il resto 22 pazienti (47%) hanno avuto un normale modello di riempimento ventricolare. Nessun soggetto ha avuto un pattern pseudonormale o restrittivo. Rispetto ai pazienti con normale funzione diastolica, i pazienti con diagnosi di disfunzione diastolica erano più anziani (58,1 ± 7 vs 51,3 ± 10 anni, p = 0,027), hanno avuto una durata del diabete superiore (9,5 ± 4,8 vs 6,6 ± 4,7 anni, p = 0,097) e maggiore concentrazione plasmatica di BNP (29,4 ± 18 vs 15,8 ± 9,3, p = 0,038). Al contrario, non c'erano differenze, tra i 2 gruppi di pazienti che assumevano i singoli farmaci, di pressione sistolica, diastolica e la pressione arteriosa media, indice di BMI e rapporto vita-fianchi, il valore di glucosio a digiuno nel sangue, i livelli di emoglobina glicata, profilo lipidico e tasso di escrezione di albumina. Tutti e tre i regimi hanno migliorato gli indici ecocardiografici di funzione diastolica del ventricolo sinistro. In particolare, c'è stato un aumento del 29% del rapporto E/A con zofenopril, 25% con telmisartan e 36% con trattamento di combinazione, in confronto con basale (p <0,001). Inoltre, un aumento del 20% del rapporto VTIE / VTIA è stato notato con

Al basale e alla fine di ogni trimestre campioni di sangue sono state presi per misurare alcuni marcatori biochimici: come il BNP.

La frazione di eiezione ventricolare sinistra, i livelli di glucosio nel plasma, emoglobina glicata, test di funzionalità renale e la microalbuminuria sono rimasti sostanzialmente inalterati nel corso dello studio.

Caratteristiche dei 50 pazienti con diabete di tipo 2 sulla base di funzione diastolica ecocardiografica

	Normale	Rilassamento Impaired	p-Value
N	15	35	
Età (anni)	51,3 ± 10	58,1 ± 7	0,027
Durata del diabete (anni)	6,6 ± 4,7	9,5 ± 4,8	0,097
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 3,2	28 ± 3	0,703
Rapporto vita-fianchi	0,9 ± 0,004	0,9 ± 0,07	0,972
SBP (mmHg)	120 ± 9,5	125 ± 4,8	0,230
DBP (mmHg)	75 ± 5	76,1 ± 3,4	0,197
Glicemia a digiuno (mmol/l)	146 ± 12	148,4 ± 8,6	0,114
HbA1c	6,3 ± 1,5	6,2 ± 1,6	0,213
Microalbuminuria	8,7 ± 4	12 ± 8	0,276
BNP (pg/ml)	15,8 ± 9,3	29,4 ± 18	0,038

Tabella 2

zofenopril, il 23% con telmisartan e il 28% con la loro combinazione (p <0,001). La prevalenza di LVDD è scesa al 50% dopo 3 mesi di trattamento con zofenopril, il 43% dopo 3 mesi di telmisartan e il 36% con la terapia combinata. Entrambi i farmaci, nonché la loro combinazione, sono stati associati a una riduzione significativa dei livelli plasmatici di BNP (9% con benazepril, 25% con telmisartan e 36% con il trattamento combinato, p <0,001) (Tabella 3).

Discussione

Molti anni sono passati dalla termine cardiomiopatia diabetica, introdotto per giustificare i sintomi di CHF in pazienti affetti da diabete, ma non da ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra o CAD. In realtà, sembra che l'alterazione della funzione diastolica preceda il danno sistolico e rappresenti un segno precoce di DCM. La disfunzione diastolica e diabete mellito L'anormale funzione diastolica è un riscontro comune in diabetici animali ed umani, che mancano di qualsiasi altro fattore predisponente per la malattia di cuore. In un recente studio di Poirer LVDD era presente in 28 (60%) di 46 uomini con diabete di tipo 2, liberi da ipertensione, CAD, CHF o complicanze del diabete. La prevalenza di LVDD trovata in questo studio è concorde con

quella riportata in studi precedenti ed è quasi identica a quella riportata da Poirer. L'unica differenza è l'assenza di soggetti con pattern pseudonormale, probabilmente a causa della selezione dei pazienti alle prime fasi di DCM. Aumento della prevalenza di LVDD è stata anche riportata nei pazienti con diabete di tipo 1, anche se non è stata una constatazione universale in tutti gli studi. Inoltre, gli indici diastolici erano più gravi in pazienti con diabete di tipo 2 piuttosto che in pazienti diabetici di tipo 1, sia non affetti da ipertensione che da CAD, in studi che hanno coinvolto popolazione mista, il cui risultato è stato attribuito alla resistenza all'insulina che caratterizza la popolazione precedente. Patogenesi della cardiomiopatia diabetica. Lo sviluppo di DCM è probabilmente multifattoriale e il RAS sembra giocare un ruolo centrale in questo processo. Ruolo del sistema renina-angiotensina (RAS) Il diabete è una condizione di up-regolazione del RAS. L'angiotensina II, che agisce prevalentemente

attraverso i recettori di tipo 1, causa una vasta gamma di effetti negativi che in ultima analisi, favorisce lo sviluppo di DCM; aumentando lo stress ossidativo e l'infiammazione, la disfunzione endoteliale, l'ipertrofia e l'apoptosi dei cardiomiociti, la fibrosi miocardica, la vasocostrizione, trombosi, rottura parete e la produzione di insulino-resistenza. Sulla base di questa piattaforma teorica, l'inibizione di RAS da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o/e bloccante del di tipo 1 del recettore dell'angiotensina II, può prevenire o addirittura invertire questa situazione. BNP E' un ormone peptidico rilasciato principalmente dal ventricolo sinistro in risposta alla distensione dei miociti causata dall'espansione e dal

Risultati

	E/A	VTIE/VTIA	BNP (pg/ml)
Baseline	0,84 ± 0,06	0,92 ± 0,09	27,8 ± 21
Zofenopril	1,09 ± 0,28	1,10 ± 0,21	25,2 ± 19,9
Telmisartan	1,05 ± 0,15	1,13 ± 0,24	20,8 ± 19,5
Terapia combinata	1,15 ± 0,22	1,18 ± 0,35	17,9 ± 12,9
p-Value	<0,001	<0,001	<0,001

Nessuno dei regimi di cui sopra interferisce sulla pressione arteriosa e sui livelli di glucosio nel sangue nei nostri pazienti

Tabella 3

In particolare, c'è stato un aumento del 29% in rapporto E / A con zofenopril, 25% con telmisartan e 36% con trattamento di combinazione, in confronto con basale ($p < 0,001$).

Entrambi i farmaci, nonché la loro combinazione, sono stati associati a una riduzione significativa dei livelli plasmatici di BNP (9% con benazepril, 25% con telmisartan e 36% con il trattamento combinato, $p < 0,001$)

sovraccarico di volume e pressione. I livelli plasmatici di BNP nei soggetti sani sono estremamente bassi nel sangue venoso, ma sono invece aumentati in varie condizioni patologiche, quali CHF e disfunzione sistolica asintomatica o disfunzione ventricolare sinistra diastolica. I pazienti con diabete hanno livelli plasmatici più elevati di BNP, rispetto ai soggetti sani, in particolare il sottogruppo di pazienti con microalbuminuria. È stato proposto che il BNP potrebbe servire come un potenziale marker di scompenso cardiaco indipendentemente dalla presenza di disfunzione diastolica. In un altro studio, in pazienti con conservati indici sistolici di funzione ventricolare sinistra, i livelli di BNP in modo affidabile rilevavano la presenza di disfunzione diastolica ventricolare sinistra, indipendentemente dalla presenza di sintomi o meno. I pazienti di questo studio con un pattern di riempimento restrittivo presentavano significativamente più elevati livelli di BNP rispetto ai pazienti con compromissione della distensione, e pazienti con un pattern pseudonormale presentavano valori intermedi. Anche se una chiara connessione tra i livelli plasmatici di BNP e gli indici ecocardiografici di LVDD nei pazienti diabetici asintomatici non è stata stabilita da altri ricercatori, nel nostro studio i pazienti con anormale rilassamento del ventricolo sinistro avevano più alti livelli plasmatici di BNP rispetto ai pazienti con normale funzione diastolica ($29,4 \pm 18$ vs $15,8 \pm 9,3$, $p = 0,038$). Il BNP favorendo la vasodilatazione, la diuresi e la natriuresi, migliora l'emodinamica nei pazienti con disfunzione diastolica isolata ed elevati livelli di BNP possono effettivamente rappresentare una risposta compensatoria del cuore. In un altro studio che ha incluso 30 pazienti con ipertensione essenziale, la combinazione di un ACE-inibitore (perindopril in particolare) e un ARB (valsartan) ha prodotto un calo maggiore dei livelli plasmatici di BNP rispetto ai singoli trattamenti, quando usato in monoterapia. Al contrario, i dati simili nei pazienti con diabete di tipo 2 sono scarsi e, almeno a nostra conoscenza, come il nostro studio che confronta l'azione e valuta un possibile effetto additivo benefico di un ACE-inibitore e un ARB.

Sembra plausibile che l'inibizione precoce del RAS potrebbe offrire una maggiore cardioprotezione nei pazienti diabetici e che i livelli plasmatici di BNP potrebbero servire come marcatori affidabili di efficacia terapeutica.

Conclusioni

Sembra plausibile che in effetti l'inibizione precoce RAS potrebbe offrire cardioprotezione efficace nei pazienti diabetici e che i livelli plasmatici di BNP potrebbero servire come marcatori affidabili di efficacia terapeutica, più grandi studi clinici sono necessari ad ulteriore conforto dei nostri risultati nella pratica clinica.

Bibliografia

- Valle R., Bagolin E., Canali C., Giovinazzo P., Barro S., Aspromonte N. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Eur J Echocardiogr* May 7 2005.
- Wachtell K., Bella J.N., Rokkedal J., Palmieri V., Papademetriou V., Dahlöf B. Changes in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment – The LIFE Study. *Circulation* 2002;105:1071.
- Liu J.E., Robbins D.C., Palmieri V., Bella J.N., Roman M.J., Fabsitz R. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jun 4;41(11):2022-2028.
- Yamagishi S., Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR-gamma inducing property. *Med Hypotheses* 2005;64(3):476-478.

