



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno VI - N. 2, 2014

ISSN 2039-8360

L'iperuricemia cronica è la "culla"
dell'ipertensione?

Pressione brachiale e pressione centrale:
come influenzano la scelta dei farmaci

Automisurazione pressoria, uno strumento
prezioso per il coinvolgimento attivo
del paziente

Esperienza relativa al percorso
diagnostico-terapeutico ed alla presa
in carico condivisa ospedale-territorio
del paziente affetto da scompenso cardiaco

Il rene come target della terapia nel DM2
Meccanismo d'azione e razionale
per l'uso dei farmaci SGLT2 inibitori

Artrite Reumatoide novello e indipendente
fattore di rischio cardiovascolare

L'iperuricemia cronica è la "culla" dell'ipertensione? <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	5
Pressione brachiale e pressione centrale: come influenzano la scelta dei farmaci <i>Massimo Salvetti, Anna Pains, Claudia Agabiti Rosei, Fabio Bertacchini, Giulia Maruelli, Efre Colonetti, Maria Lorenza Muiesan</i>	13
Automisurazione pressoria, uno strumento prezioso per il coinvolgimento attivo del paziente <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	17
Esperienza relativa al percorso diagnostico-terapeutico ed alla presa in carico condivisa ospedale-territorio del paziente affetto da scompenso cardiaco <i>Virna Bui, Marinella Gasperoni</i>	22
Il rene come target della terapia nel DM2 Meccanismo d'azione e rationale per l'uso dei farmaci SGLT2 inibitori (estratto da "Beyond Glycemia - n. 2, 2014") <i>Agostino Consoli</i>	27
Artrite Reumatoide novello e indipendente fattore di rischio cardiovascolare <i>Crescenzo Bentivenga</i>	33

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Elisa Rebecca Rinaldi
Martina Rosticci

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2014 SINERGIE S.r.l.

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

L'iperuricemia cronica è la "culla" dell'ipertensione?

Giovambattista Desideri**, Claudio Borghi**

* Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

** Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

Un numero crescente di evidenze derivanti da studi nell'animale da esperimento e nell'uomo stanno, infatti, delineando l'interessante prospettiva che l'acido urico, quando presente in circolo a concentrazioni anche solo moderatamente aumentate, possa innescare numerosi meccanismi ipertensivanti

*L'aterosclerosi è l'ultima strofa di un canto
che inizia nella culla
Boyd 1967*

L'alba del nuovo millennio ha portato la diffusione epidemica di quelle condizioni che decenni di ricerca epidemiologica hanno definitivamente inquadrato come tessere centrali del complesso mosaico del rischio cardiovascolare quali l'obesità, l'ipertensione ed il diabete mellito e che ormai interessano ampi settori della popolazione in tutte le fasce di età (1-3). Il dato più interessante dal punto di vista culturale e più allarmante dal punto di vista clinico e socio-sanitario è il progressivo coinvolgimento in questa problematica delle fasce di età più giovani della popolazione. La diffusione a macchia d'olio dell'obesità nelle età pediatrica ed adolescenziale, frutto dello stile di vita predominante improntato all'iperalimentazione e alla sedentarietà, sta infatti determinando una enorme diffusione di quelle condizioni cliniche un tempo estranee alla popolazione giovanile quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito di tipo 2, la sindrome metabolica e la steatosi epatica non alcolica (4-6). L'Italia è ampiamente interessata da questa problematica perché detiene il triste primato del tasso di obesità infantile più alto d'Europa, con percentuali che arrivano al 36-40% in alcune regioni del Sud. Da un punto di vista puramente speculativo, è evidente che la comparsa dei fattori di rischio cardiovascolare in giovane età fornisce l'opportunità di studiarne i possibili determinanti fisiopatologici in un contesto sostanzialmente libero da potenziali fattori di confondimento. A questo riguardo, nel corso degli ultimi anni la ricerca scien-

tifica ha rivolto particolare interesse al possibile coinvolgimento fisiopatologico dell'aumento persistente dei livelli circolanti di acido urico nella genesi dell'ipertensione arteriosa, come pure di altri fattori di rischio cardiovascolare quali l'obesità, l'insulino-resistenza ed il diabete mellito (7). Un numero crescente di evidenze derivanti da studi nell'animale da esperimento e nell'uomo stanno, infatti, delineando l'interessante prospettiva che l'acido urico, quando presente in circolo a concentrazioni anche solo moderatamente aumentate, possa innescare numerosi meccanismi ipertensivanti (8). Il naturale derivato di questa intrigante ipotesi fisiopatologica è rappresentato dalla possibilità che il controllo dell'iperuricemia possa configurarsi come uno strumento efficace per un migliore controllo dei livelli di pressione arteriosa (7,8). Se è vero che, come diceva Benedetto Croce, *"la storia è sempre contemporanea"* appare doveroso ricordare che il convincimento di un possibile coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico nell'ipertensione arteriosa era già ben saldo nella mente di alcuni eminenti scienziati quali Frederick Mahomed, Alexander Haig e Nathan Smith Davis che, senza disporre delle moderne risorse tecnologiche, ben oltre un secolo fa avevano intuito le potenzialità ipertensivanti di questo prodotto del metabolismo purinico. Nel suo discorso presiden-

L'Italia è ampiamente interessata da questa problematica perché detiene il triste primato del tasso di obesità infantile più alto d'Europa, con percentuali che arrivano al 36-40% in alcune regioni del Sud.

ziale all'American Medical Association Nathan Smith Davis scriveva al riguardo "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" (9). Ovviamente questa pionieristica intuizione non potè trovare conferma in quegli anni per l'indisponibilità di farmaci efficaci nel ridurre i livelli circolanti di acido urico. Rivisitate alla luce delle conoscenze attuali queste parole ci fanno ben comprendere la genialità dei maestri del passato.

Evidenze sperimentali

Nell'animale da esperimento l'aumento dei livelli circolanti di acido urico ottenuto con la somministrazione di acido ossonico, inibitore dell'enzima uricasi che trasforma l'acido urico in allantoina, più solubile e facilmente eliminabile a livello renale, è associato ad un aumento della pressione arteriosa (10) (Fig. 1). Parallelamente si sviluppano quelle alterazioni emodinamiche che tipicamente si osservano nell'ipertensione arteriosa tra cui una vasocostrizione dell'arteriola afferente con riduzione del flusso ematico renale ed un parallelo incremento della frazione di filtrazione che consente di mantenere sostanzialmente invariato il filtrato glomerulare (11). Anche le alterazioni istopatologiche che si sviluppano a livello renale nell'animale da esperimento a seguito dell'induzione di una condizione di ipericemia sono simili a quelle che si osservano nell'ipertensione arteriosa con ispessimento della parete arteriolare, danno fibrotico tubulo-interstiziale ed infiammazione (10,12). E' interessante notare come il controllo della pressione arteriosa ottenuta in

Dal punto di vista fisiopatologico l'acido urico ha tutte le potenzialità per promuovere l'aumento dei valori pressori grazie alla sua capacità di favorire il riassorbimento di sodio a livello renale e di penetrare all'interno delle cellule.

Acido urico ha anche la capacità di up-regolare il recettore AT1 dell'angiotensina II esponendo le cellule agli effetti vasocostrittore, proinfiammatorio ed aterogeno di questo peptide.

questo modello sperimentale con la somministrazione di un diuretico non è in grado di impedire lo sviluppo del danno arteriolare che viene invece prevenuto con la somministrazione di un inibitore della xantina ossidasi (Fig. 2) (13). Ovviamente in questi modelli sperimentali va considerata la possibilità che l'aumento della pressione arteriosa indotto dall'inibizione della xantina ossidasi possa dipendere anche da altri effetti legati alla somministrazione di acido ossonico (14) anche se la riduzione della pressione arteriosa che si osserva nei medesimi modelli con la somministrazione di farmaci ipouricemizzanti che agiscono con meccanismo diverso, rispettivamente inibitori della xantina ossidasi ed uricosurici, suggerisce che l'effetto ipertensivante dell'acido ossonico sia mediato principalmente dall'acido urico (10,13,15). Dal punto di vista fisiopatologico l'acido urico ha tutte le potenzialità per promuovere l'aumento dei valori pressori

grazie alla sua capacità di favorire il riassorbimento di sodio a livello renale e di penetrare all'interno delle cellule attraverso specifici recettori per poi attivare una serie di segnali biochimici che determinano potenti effetti vasocostrittore, proinfiammatorio, proliferativo e proossidante (7,8,14). Acido urico ha anche la capacità di up-regolare il recettore AT1 dell'angiotensina II esponendo le cellule agli effetti vasocostrittore, proinfiammatorio ed aterogeno di questo peptide (9,14,16,17). E' interessante notare che la capacità di acido urico, quando presente in circolo a concentrazioni aumentate, di innalzare i livelli pressori è stato proposto come potenziale vantaggio evolutivo che sarebbe derivato per i primati superiori dal silenziamento genico dell'uricasi, probabilmente verificatosi nel Miocene, in un periodo quindi compreso fra 10 e 20 milioni di anni fa (18). In un momento in cui i primati, che si alimentavano con cibi vegetali e quindi poveri di sale, stavano assu-

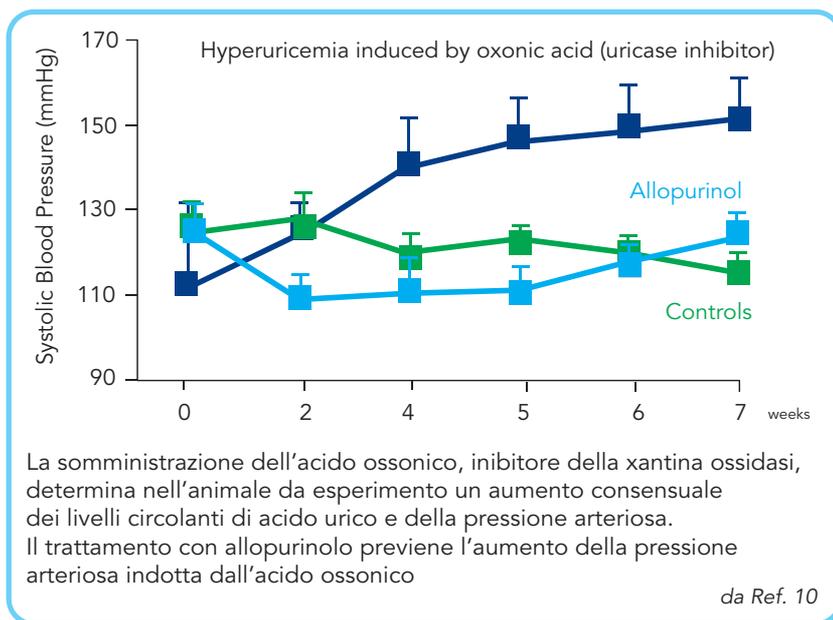
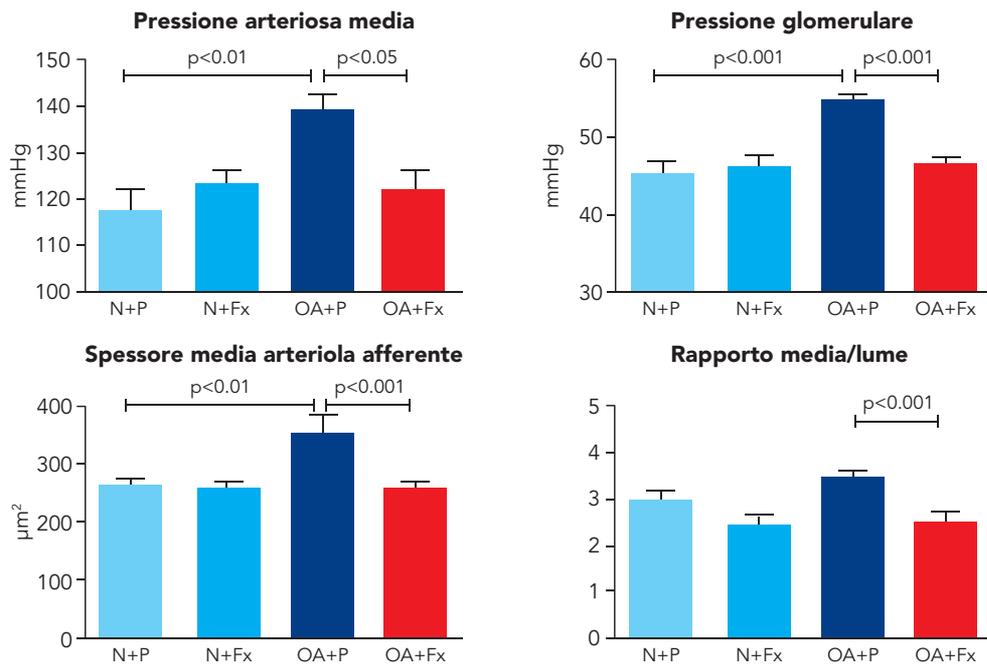


Figura 1



N: normali; P: placebo; Fx: febuxostat; OA: acido ossonico

Riduzione della pressione arteriosa in corso di trattamento con allopurinolo in adolescenti con ipertensione essenziale di grado 1 di recente diagnosi

da Ref. 70

Figura 2

mendo la posizione eretta, l'aumento dell'uricemia conseguente alla scomparsa dell'uricasi avrebbe compensato l'iponatremia favorendo il mantenimento o l'innalzamento della pressione arteriosa rendendola quindi più adeguata all'ortostatismo (19). Invero, quello che inizialmente poteva rappresentare un vantaggio evolutivo si è trasformato in un potenziale elemento di danno nel momento in cui l'evoluzione genetica è entrata in rotta di collisione con l'evoluzione sociale allorché le mutate abitudini alimentari hanno portato nei tempi moderni ad un progressivo incremento dei livelli circolanti di acido urico e della prevalenza dell'iperuricemia nelle popolazioni occidentali. Il percorso fisiopatologico che genera ipertensione nell'animale da esperimento reso iperuricemico si articola probabilmente in due fasi (14). L'iniziale aumento della pressione arteriosa legata all'aumento dei livelli circolanti di acido urico è mediato essenzialmente da meccanismi funzionali quali la riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico a livello endoteliale, lo sbilanciamento dell'equilibrio ossidoriduttivo a favore dello stress ossidativo e l'attivazione del sistema renina-angiotensina (10,12,13,20). Questi meccanismi sono potenzialmente reversibili, e quindi suscettibili di correzione, attraverso la riduzione dei livelli circolanti di acido urico (10). Con il pas-

sare del tempo la comparsa di alterazione strutturali a livello microvascolare renale e tubolointerstiziale svincola l'ipertensione dai livelli circolanti di acido urico e la rende soprattutto dipendente dal danno renale e dall'introito salino (21).

Evidenze cliniche

Le evidenze della letteratura scientifica sono unanimemente concordi nell'identificare i livelli circolanti di acido urico come predittore indipendente dello sviluppo di ipertensione sia nell'adulto che nel giovane (22-46) (Tab. 1). L'aumento dei livelli circolanti di acido urico nel bambino, inoltre, è un predittore indipendente dello sviluppo di ipertensione nell'adulto (33). Di fatto, il livello di concordanza tra le diverse evidenze scientifiche sul potere predittivo dei livelli circolanti di acido urico nei riguardi dello sviluppo di ipertensione è tale da non lasciare dubbi. Un aumento dei livelli circolanti di acido urico è piuttosto frequente nei sog-

Le evidenze della letteratura scientifica sono unanimemente concordi nell'identificare i livelli circolanti di acido urico come predittore indipendente dello sviluppo di ipertensione sia nell'adulto che nel giovane.

Acido urico come predittore di ipertensione arteriosa

Study	Population	Follow-up, y	Independent	Year	Reference
Israeli Heart Study	10 000 male participants	5	Not done	1972	23
Kaiser Permanente	2062 subjects	6	Yes	1990	24
University of Utah	1482 adults	7	Yes	1991	25
Olivetti Heart Study	619 male participants	12	Yes	1994	26
CARDIA study	5115 adults	10	Yes	1999	27
Osaka Health Survey	6356 males	10	Yes	2001	28
Hawaii-Los Angeles-Hiroshima	140 male participants	15	Yes	2001	29
Osaka Factory Study	433 male participants	5	Yes	2003	30
Osaka Health Survey	2310 male participants	6	Yes	2003	31
Okinawa	4489 adults	13	Yes	2004	32
Bogalusa Heart	679 children	11	Yes	2005	33
Framingham	3329 adults	4	Yes	2005	34
Normative Aging Study	2062 male participants	21	Yes	2006	35
ARIC	9104 adults	9	Yes	2006	36
Beaver Dam	2520 adults	10	Yes	2006	37
MRFIT	3073 men	6	Yes	2007	38
Health Professional Follow-up	750 men	18	No	2007	39
Nurses Health Study	1500 women	5	Yes	2009	40
China	7220 adults	4	Yes	2009	41
US	141 children	3	Yes	2009	42
Italy	1410 young adults	20	Yes	2010	43
GOCADAN	1078 adults	6	Yes	2012	44
NHANES Continuous	6036 adolescents	8	Yes	2012	45
Cardia	4752 adults	20	Men	2012	46

da Ref. 14

Tabella 1

getti con preipertensione (47-49), nei soggetti con ipertensione di recente insorgenza (50) o ormai stabile (51) e nell'ipertensione gestazionale (52). Uno studio condotto in adolescenti ha dimostrato la presenza di livelli circolanti di acido urico >5.5 mg/dL in circa il 90% dei soggetti con ipertensione essenziale ma non nei soggetti con ipertensione secondaria (49). Numerosi altri studi hanno evidenziato una associazione tra iperuricemia ed ipertensione negli adolescenti (53-55). Più recentemente uno studio condotto in oltre 6 mila adolescenti inclusi in National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2006) ha evidenziato

E' interessante notare come l'associazione tra ipertensione ed uricemia tende a ridursi nell'età geriatrica per scomparire nei soggetti di età >90 anni.

che la presenza di livelli circolanti di acido urico >5.5 mg/dL era associata ad un aumento di 2 volte del rischio di essere ipertensi ed un aumento del 38% del rischio di ipertensione per ogni 0.1 mg/dL di variazione dei livelli circolanti di acido urico (45). E' interessante notare come l'associazione tra ipertensione ed uricemia tende a ridursi nell'età geriatrica per scomparire nei soggetti di età >90 anni (56). Tuttavia, non tutte le evidenze nell'uomo sembrano essere completamente in linea con i dati fortemente suggestivi di un possibile, se non probabile, coinvolgimento fisiopatologico dell'iperuricemia nell'ipertensione arteriosa. Nei soggetti con un polimorfismo genico dei meccanismi di trasporto dell'acido urico associato ad un aumento dei livelli circolanti di acido urico, ad esempio, si osserva un aumentato rischio di sviluppare gotta ma non ipertensione (57,58) ad indicare la possibilità che l'acido urico per se non

sia in grado di esercitare un effetto ipertensivo. In realtà i polimorfismi genici primariamente associati ad elevati livelli circolanti di acido urico riguardano soprattutto i meccanismi di trasporto che aumentano l'estrusione dell'acido urico dal comparto intracellulare all'ambiente extracellulare (57). Da un punto di vista fisiopatologico è plausibile che questi polimorfismi possano maggiormente condizionare la precipitazione o meno di questo metabolita in forma di cristalli di urato monosodico a livello articolare e quindi l'eventuale comparsa di manifestazioni gottose piuttosto che la comparsa di ipertensione arteriosa in cui i meccanismi ipoteticamente coinvolti sono principalmente legati agli effetti vasocostrittore e proinfiammatorio esercitati soprattutto a livello intracellulare (7-9,14,16,17). Anche il miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente che si osserva nell'uomo in corso di infusione acuta di acido urico (59) è verosimilmente riconducibile ad effetto antiossidante esercitato nel comparto extracellulare. L'ipotetico ruolo ipertensivante di acido urico nell'uomo si adatta bene anche al concetto di "programmazione fetale" che prevede la possibilità che modificazioni adattative che si producono nel periodo fetale possano determinare una aumentata suscettibilità a sviluppare ipertensione nel corso della vita (14). Acido urico, infatti, essendo una molecola di piccole dimensioni, attraversa liberamente la barriera placentare (60) e in ragione della sua capacità di interferire con la proliferazione e la funzione delle cellule endoteliali (61-63) potrebbe in qualche misura interferire con la crescita fetale e con lo sviluppo del rene (14). In linea con questa ipotesi è l'evidenza che donne iperuricemiche, anche se normotese, presentano un aumentato rischio di microsomia fetale (64) e con la dimostrazione che elevati livelli di acido urico nel liquido amniotico nel secondo trimestre di gestazione sono associati ad un basso peso alla nascita (65). È interessante notare che nei bambini con basso peso alla nascita spesso si osservano elevati livelli circolanti di acido urico che persistono durante l'infanzia (66-69). In questi bambini gli elevati livelli circolanti di acido urico sono spesso associati a disfunzione endoteliale ed aumentati livelli (66-69). Alla luce di quanto sopra esposto appare evidente che i dati della letteratura forniscono un solido supporto all'ipotesi che l'iperuricemia possa rappresentare uno dei più importanti

L'ipotesi di una relazione patogenetica tra aumentati livelli circolanti di acido urico ed ipertensione fornisce l'interessante prospettiva che la terapia ipouricemizzante possa configurarsi come un possibile strumento terapeutico utile per migliorare il controllo della pressione arteriosa.

determinanti fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa, almeno nell'età giovanile.

Prospettive terapeutiche

L'ipotesi di una relazione patogenetica tra aumentati livelli circolanti di acido urico ed ipertensione fornisce l'interessante prospettiva che la terapia ipouricemizzante possa configurarsi come un possibile strumento terapeutico utile per migliorare il controllo della pressione arteriosa, prospettiva invero supportata da robuste evidenze scientifiche. Uno studio Soletsky e Feig (70) condotto in adolescenti obesi iperuricemici e con pre-ipertensione, ha dimostrato che la riduzione dei livelli circolanti di acido urico ottenuta con un inibitore della xantina ossidasi o con un agente uricosurico è associata ad una significativa riduzione della pressione ambulatoria sistolica (decremento medio pari a 9.2 e 8.9 mmHg, rispettivamente, $p < 0.004$) e diastolica (decremento

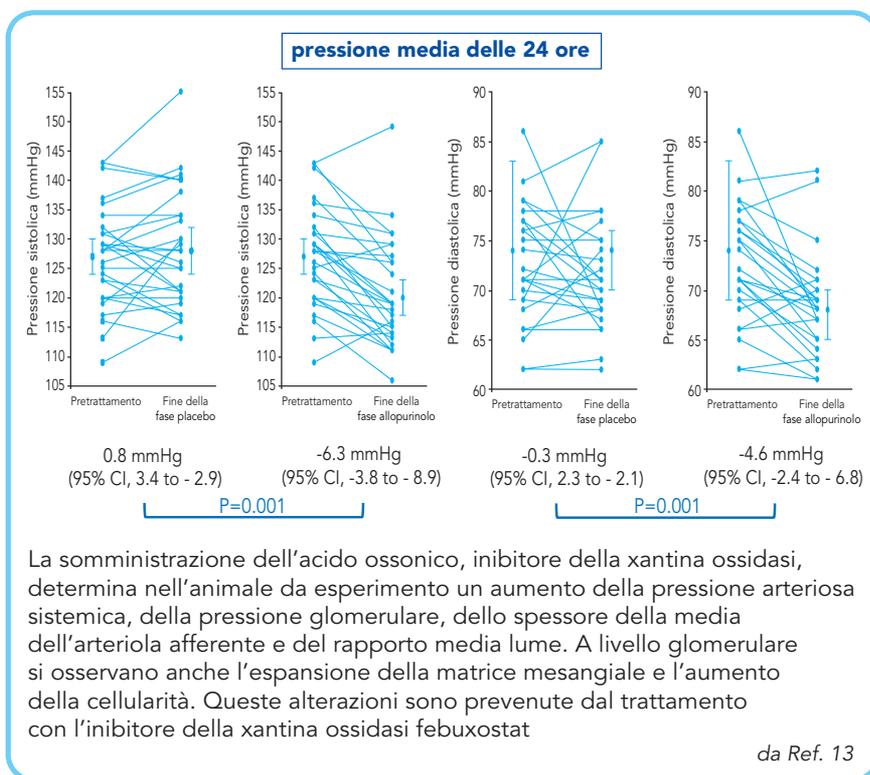


Figura 3

In linea con questa ipotesi sono le numerose evidenze di un miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente in corso di trattamento con gli inibitori della xantina ossidasi mentre non sempre questo effetto è stato osservato in corso di trattamento con farmaci uricosurici.

I soggetti con iperuricemia asintomatica, anche in assenza di altre alterazioni metaboliche o di altri fattori predisponenti, presentano un aumentato rischio di sviluppare ipertensione.

medio di 6.1 e 7.3 mmHg, rispettivamente, $p < 0.007$). Analogamente, in uno studio condotto in 30 adolescenti con ipertensione essenziale di grado 1 di recente diagnosi il trattamento ipouricemizzante ha portato alla normalizzazione della pressione arteriosa in 21 individui su 30 (71) (Fig. 3). Considerando che soltanto 2 dei 9 pazienti non responders in termini di riduzione pressoria hanno raggiunto livelli circolanti di acido urico < 5.5 mg/dL è evidente che la normalizzazione dei livelli circolanti di acido urico ha portato alla normalizzazione della pressione arteriosa in 21 su 23 soggetti, ossia in circa il 91% dei soggetti (71). Risultati simili sono stati osservati anche negli adulti con iperuricemia asintomatica (72,73) ma nella generalità dei casi l'effetto ipotensivante della terapia ipouricemizzante è stato sempre più evidente nei soggetti più giovani rispetto agli adulti. Invero la riduzione pressoria che è stata osservata in corso di trattamento con inibitori della xantina ossidasi potrebbe essere riconducibile al blocco di questo enzima più che alla riduzione dell'uricemia. Gli inibitori della xantina ossidasi, infatti, oltre a ridurre i livelli circolanti di acido urico bloccano anche la produzione delle specie reattive dell'ossigeno che vengono generate consensualmente all'acido urico ed aumentano i livelli dei precursori dell'acido urico, ipoxantina e xantina, che potrebbero avere per se specifici effetti biologici (14). In linea con questa ipotesi sono le numerose evidenze di un miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente in corso di trattamento con gli inibitori della xantina ossidasi mentre non sempre questo effetto è stato osservato in corso di trattamento con farmaci uricosurici (74). Peraltro il polimorfismo genico della xantina ossidasi associato ad una aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno è anche associato ad un aumentato rischio di sviluppare ipertensione arteriosa (75). Invero, le evidenze che acido urico è in grado di esercitare una potente azione vasocostrittrice ed proinfiammatoria in numerose linee cellulari (7-9,14,16,17) e

che la riduzione dell'uricemia ottenuta con un'uricosurico probenecid è associata ad una riduzione della pressione arteriosa in obesi adolescenti con preipertensione (70) forniscono un valido sostegno all'ipotesi di un ruolo fisiopatologico di questo metabolita delle purine nell'ipertensione arteriosa. Peraltro la superiore efficacia degli inibitori della xantina ossidasi nel ridurre la pressione arteriosa rispetto ai farmaci uricosurici potrebbe dipendere sia da una più spiccata riduzione dei livelli intracellulari di acido urico che da una concomitante riduzione anche della produzione di specie reattive dell'ossigeno (14). Non tutti i soggetti ipertesi, comunque, sono iperuricemici ad indicare che l'aumento dei livelli di acido urico può contribuire all'insorgenza dell'ipertensione arteriosa ma non rappresenta, ovviamente, la causa prima di tutti i casi di ipertensione arteriosa. Peraltro, molti soggetti iperuricemici non sono ipertesi probabilmente in ragione della presenza di meccanismi di difesa particolarmente efficienti nei confronti delle potenzialità lesive di acido urico. Nel ratto reso iperuricemico, infatti, la somministrazione del precursore dell'ossido nitrico L-arginina previene la comparsa di ipertensione arteriosa (20,76). Resta il fatto che i soggetti con iperuricemia asintomatica, anche in assenza di altre alterazioni metaboliche o di altri fattori predisponenti, presentano un aumentato rischio di sviluppare ipertensione (14).

Conclusioni

Nella patologie umane il riconoscimento di un nesso di causalità tra un ipotetico agente determinante e una determinata patologia passa necessariamente attraverso la dimostrazione di una serie di evidenze che richiamano molto da vicini i postulati di Henle-Koch originariamente destinati a stabilire la relazione di causa-effetto che lega un microrganismo ad una malattia. Nel caso delle malattie cardiovascolari il riconoscimento di un nuovo potenziale determinante fisiopatologico prevede necessariamente solide evidenze epidemiologiche di una associazione tra le due condizioni, una plausibilità biologica che sostenga l'ipotesi di un nesso di causalità e la dimostrazione che la prevenzione o il trattamento dell'ipotetico agente causale prevenga o curi la malattia. Nel caso della relazione tra acido urico ed ipertensione arteriosa tutti e tre i requisiti sembrano pienamente soddisfatti a supportare l'ipotesi di un nesso patogenetico. Le evidenze preliminari, ma molto convincenti, di una riduzione della pressione arteriosa in corso di terapia ipouricemizzante, ove confermate da trial di più ampie dimensioni disegnati ad hoc, potrebbero aprire quindi le porte ad una terapia eziologica dell'ipertensione arteriosa.

Bibliografia

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.
2. Danaei G, Friedman AB, Oza S, et al. Diabetes prevalence and diagnosis in US states: analysis of health surveys. *Popul Health Metr* 2009;7:16.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303:235-41.
4. Gupta N, Goel K, Shah P, et al. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev* 2012;33:48-70.
5. Pacifico L, Nobili V, Anania C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011;17:3082-91.
6. Nadeau KJ, Maahs DM, Daniels SR, et al. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:513-25.
7. Borghi C, Desideri G, Grassi G, et al. Progetto CRISTAL (Considerazioni Razionali Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare). Evidenze, aspetti controversi e prospettive future. *Sinergie Edizioni Scientifiche* 2012.
8. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-21.
9. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA* 1897;29:261-2.
10. 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;38:1101-6.
11. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol* 2002;283:F1105-10.
12. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002;282:F991-7.
13. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricemia. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1179-85.
14. Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr*. 2013;162(5):896-902.
15. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67:237-47.
16. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26:269-75.
17. Yu MA, Sanchez-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* 2010;28:1234-42.
18. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992;34:78-84.
19. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? *J Comp Physiol B*. 2009;179(1):67-76.
20. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol* 2007;292:F1238-44.
21. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
22. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:102-10.
23. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, et al. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel Ischemic Heart Disease Study. *Am Heart J* 1972;84:171-82.
24. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131:1017-27.
25. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, et al. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension* 1991;17:969-76.
26. Jossa F, Farinano E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens* 1994;8:677-81.
27. Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. *J Hum Hypertens* 1999;13:13-21.
28. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001;19:1209-15.
29. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001;24:531-6.
30. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42: 474-80.
31. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
32. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:835-41.
33. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34-8.
34. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33.
35. Perlestein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006;48:1031-6.
36. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts

incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2006;48:1037-42.

37. Shankar A, Klein R, Klein BE, et al. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population based cohort study. *J Hum Hypertens* 2006;20:937-45.

38. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.

39. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-92.

40. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169:155-62.

41. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem* 2009;55:2026-34.

42. Jones DP, Richey PA, Alpert BS. Comparison of ambulatory blood pressure reference standards in children evaluated for hypertension. *Blood Press Monit* 2009;14:103-7.

43. Leite ML. Uric acid and fibrinogen: age-modulated relationships with blood pressure components. *J Hum Hypertens* 2011;25:476-83.

44. Jolly SE, Mete M, Wang H, et al. Uric acid, hypertension, and chronic kidney disease among Alaska Eskimos: the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:71-7.

45. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension* 2012;59:811-7.

46. Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sijsma F, et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Annals Rheum Dis* 2013;72(8):1321-7.

47. Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006;47:962-7.

48. Liang J, Xue Y, Zou C, Zhang T, et al. Serum uric acid and prehypertension among Chinese adults. *J Hypertens* 2009;27:1761-5.

49. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007;25:1583-9.

50. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.

51. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966;275:457-64.

52. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:160.

53. Gruskin AB. The adolescent with essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1985;6:86-90.

54. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, et al. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr* 2009;154:807-13.

55. Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S, et al. Association between serum uric acid levels and cardiometabolic risk factors among Japanese junior high school students. *Circ J* 2010; 74:1570-7.

56. Lu Z, Dong B, Wu H, et al. Serum uric acid level in primary hypertension among Chinese nonagenarians/centenarians. *J Hum Hypertens* 2009;23:113-21

57. Yang Q, Kottgen A, Dehghan A, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:523-30.

58. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008;5:e197.

59. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, et al. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006;55:3127-32.

60. Chang FM, Chow SN, Huang HC, et al. The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancies and gestosis. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1987;8:35-9.

61. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553-62.

62. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.

63. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004;66:281-7

64. Akahori Y, Masuyama H, Hiramatsu Y. The correlation of maternal uric acid concentration with small-for-gestational-age fetuses in normotensive pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:162-7.

65. Gao T, Zablith NR, Burns DH, Skinner CD, Koski KG. Second trimester amniotic fluid transferrin and uric acid predict infant birth outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28:810-4.

66. Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, et al. Birthweight and risk factors for cardiovascular diseases in Japanese school children. *Pediatr Int* 2007;49:138-43.

67. Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, et al. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006;48:45-50.

68. Park B, Park E, Cho SJ, et al. The association between fetal and postnatal growth status and serum levels of uric acid in children at 3 years of age. *Am J Hypertens* 2009;22:403-8.

69. Basioti M, Giapros V, Kostoula A, et al. Growth restriction at birth and kidney function during childhood. *Am J Kidney Dis* 2009;54:850-8.

70. Soletsky B, Feig D. Uric acid reduction rectifies pre-hypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012;60:1148-56.

71. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008;300:922-30.

72. Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1887-94.

73. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1227-33.

74. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.

75. Chaves FJ, Corella D, Blesa S, et al. Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels. *Pharmacogenet Genom* 2007;17:589-96.

76. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol* 2007;292:F1238-44.

Pressione brachiale e pressione centrale: come influenzano la scelta dei farmaci

Massimo Salvetti, Anna Paini, Claudia Agabiti Rosei, Fabio Bertacchini, Giulia Maruelli, Efrem Colonetti, Maria Lorenza Muiesan
Clinica Medica, Università di Brescia

Nel corso degli ultimi anni si sono andati accumulando nella letteratura scientifica sempre più dati a supporto di un valore prognostico indipendente, rispetto alla pressione brachiale, sia della PA centrale che dell' "Augmentation Index", un indice di riflessione dell'onda dalla periferia il cui aumento si associa ad un significativo incremento della pressione sistolica centrale

Le attuali Linee Guida internazionali (1) raccomandano che la diagnosi di ipertensione arteriosa sia basata sulla misurazione dei valori di pressione arteriosa con metodica sfigmomanometrica a livello dell'arteria brachiale. Infatti, dopo l'introduzione nella pratica clinica, più di 100 anni fa, dello sfigmomanometro da parte del medico torinese Scipione Riva Rocci, questo tipo di misurazione è sempre rimasto il cardine per la diagnosi di ipertensione arteriosa. Mediante l'approccio sfigmomanometrico è stato dimostrato che la riduzione dei valori pressori si associa ad una significativa riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare. Per questi motivi, la misurazione della pressione arteriosa con metodica convenzionale rappresenta una procedura di routine nel corso di ogni visita medica.

tano progressivamente dall'aorta alle arterie periferiche (fenomeno della "pulse pressure amplification"). La differenza fra i valori pressori brachiali e centrali è importante per svariati motivi. Innanzitutto essa varia considerevolmente da soggetto a soggetto (Fig. 2) (3), in relazione all'età (i giovani hanno una maggiore differenza di pressione fra centro e periferia), ai fattori di rischio cardiovascolare e, in ultima analisi, alle caratteristiche dell'albero vascolare arterioso. Ciò significa che le informazioni derivate dalla misurazione della pressione arteriosa a livello brachiale in alcuni soggetti possono fornire una stima poco accurata del carico pressorio a cui sono sottoposti gli organi "bersaglio" dell'ipertensione arteriosa. Si tratta di un aspetto che può avere notevole rilevanza, se si pensa che la pressione centrale rappresenta assai fedelmente il carico emodinamico a

Pressione brachiale e pressione centrale

È importante tenere in adeguata considerazione il fatto che i valori di pressione arteriosa rilevati a livello brachiale non coincidono con quelli vigenti a livello centrale (aortico). Infatti, esiste una fisiologica differenza fra i valori di pressione arteriosa osservabili a livello dell'aorta rispetto a quelli rilevabili in periferia (Fig. 1), per effetto dell'interazione fra onda sfingica anterograda (in movimento dal cuore verso la periferia) ed onda sfingica riflessa (in movimento dalla periferia verso il cuore) (2). Per tale motivo, la pressione sistolica e differenziale aumen-

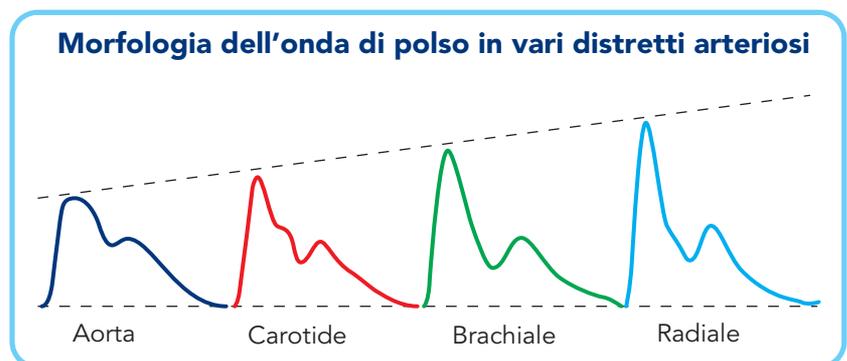
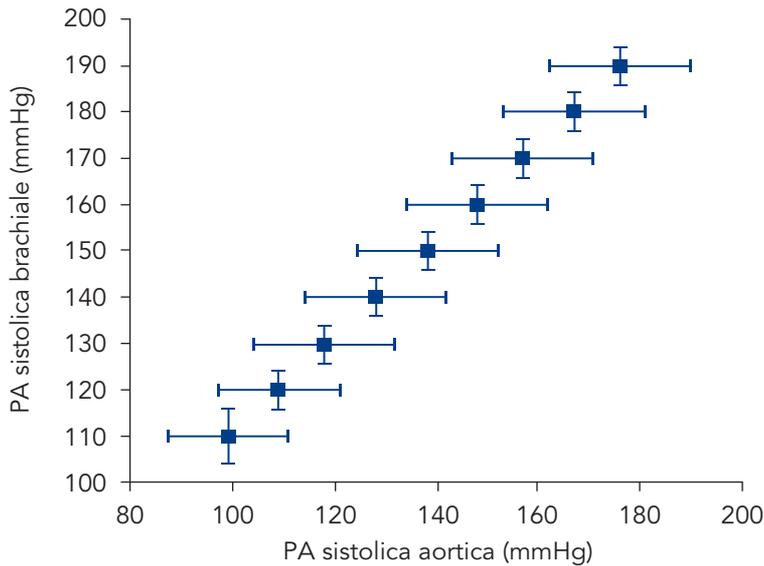


Figura 1

Relazione fra i valori di PA sistolica brachiale e centrale



In questo studio più del 70% dei soggetti con PA brachiale normale-alta mostravano valori di PA centrale analoghi a quelli degli ipertesi grado 1

mod. da Ref. 3

Figura 2

cui sono esposti il cuore, i reni, i grossi vasi arteriosi, il cervello; è interessante osservare che alcuni studi hanno evidenziato che la PA centrale è correlata più strettamente allo spessore miointimale carotideo ed all'indice di massa VS rispetto alla PA brachiale (2,4,5). Inoltre, dati preliminari suggeriscono che la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e l'evoluzione nel tempo dello spessore miointimale carotideo siano più strettamente correlati alle modificazioni della PA centrale che a quelle della PA brachiale (6). Infine, nel corso degli ultimi anni si sono andati accumulando nella letteratura scientifica sempre più dati a supporto di un valore prognostico indipendente, rispetto alla pressione brachiale, sia della PA centrale che dell' "Augmentation Index" (7-10), un indice di riflessione dell'onda dalla periferia il cui aumento si associa ad un significativo incremento della pressione sistolica centrale.

Effetto della terapia antiipertensiva sulla pressione arteriosa centrale

E' comunemente accettato che la riduzione della pressione arteriosa per se sia responsabile della maggior parte del beneficio della terapia antiipertensiva. Alcuni studi hanno tuttavia evidenziato anche che alcune classi di farmaci od alcune associazioni di molecole possono conferire in alcuni

gruppi di pazienti una maggior protezione nei confronti degli eventi cardiovascolari rispetto ad altre, a parità di riduzione della pressione arteriosa brachiale. Fra i meccanismi chiamati in causa può essere annoverato a pieno diritto l'effetto dei diversi farmaci sulla PA centrale (2,8,9). Alcune molecole si sono infatti dimostrate particolarmente efficaci nel ridurre preferenzialmente la PA centrale: utilizzando un approccio invasivo, all'inizio degli anni '90 Kelly aveva descritto come il notevole effetto della nitroglicerina sulla PA centrale (-22 mmHg in media) fosse assai meno evidente a livello brachiale (-12 mmHg) (11). Lo studio dell'effetto del trattamento sulla PA centrale ha acquisito maggior vigore molti anni più tardi, quando si sono rese disponibili metodiche non invasive e validate in grado di offrire una stima sufficientemente accurata dei valori di pressione arteriosa aortica, basate sull'impiego di un tonometro posto su un'arteria periferica e sull'applicazione di una funzione di trasferimento ("transfer function", ovvero una formula matematica) (2). I risultati ottenuti in tali studi hanno evidenziato differenze significative fra le varie classi di farmaci. Infatti i beta bloccanti convenzionali sono risultati meno efficaci nel ridurre la PA sistolica centrale ed anche i diuretici non

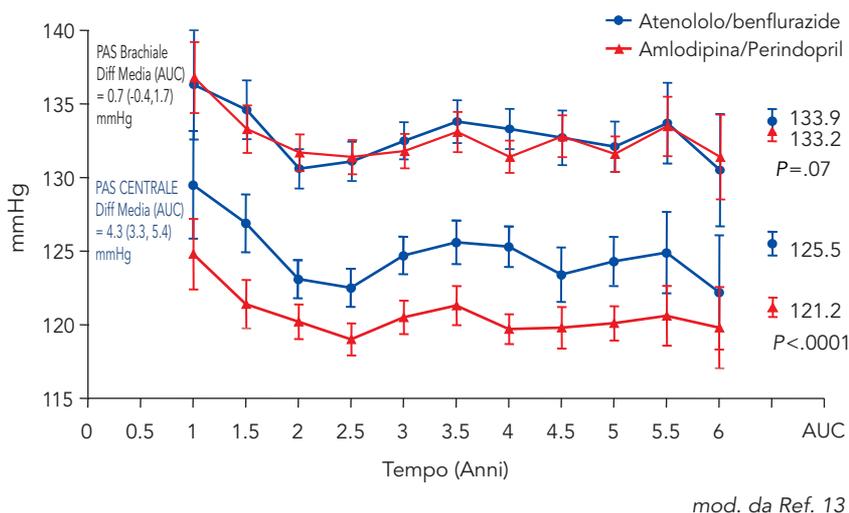
sembrano particolarmente efficaci sotto questo aspetto, mentre le evidenze disponibili sembrano supportare l'efficacia degli antagonisti dell'angiotensina II, dei calcio antagonisti diidropiridinici e soprattutto degli ACE inibitori (Tab. 1) (4,5,12,13). Per questi ultimi le evidenze riguardo la capacità di ridurre la PA centrale sono più numerose e paiono particolarmente convincenti, essendo risultate associate ad una riduzione degli eventi cardiovascolari. A tal proposito sono indubbiamente assai rilevanti i risultati dello studio CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) (13), un sottostudio dell'ASCOT

Effetto dei farmaci antiipertensivi e dei nitroderivati sulla pressione arteriosa centrale

Classe farmacologica	PAS Centrale
Beta bloccanti	↑↑
Beta bloccanti (di ultima generazione)	↓ ↔
Diuretici	↔
ACE-inibitori	↓
Antagonisti Angiotensina II	↓ ↔
Calcio antagonisti	↓ ↔
Nitroderivati	↓↓

Tabella 1

Effetto del trattamento con amlodipina/perindopril o con atenololo/benflurazide sulla PA sistolica brachiale e centrale nello studio CAFÉ



mod. da Ref. 13

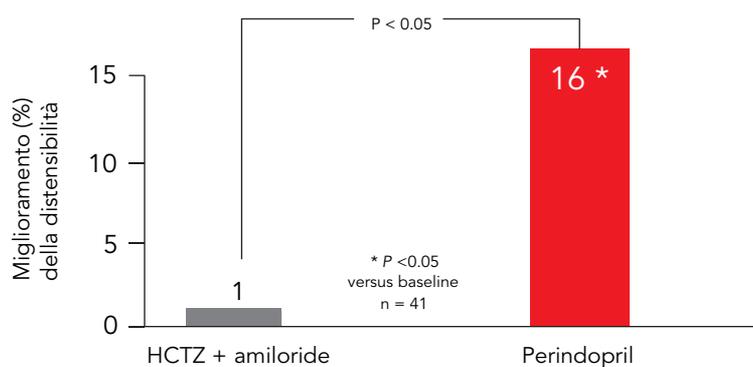
Figura 3

(14) in cui sono stati inclusi oltre 2000 pazienti, tutti sottoposti ad analisi non invasiva dell'onda di polso e della pressione centrale. A fronte di riduzioni sostanzialmente sovrapponibili della pressione arteriosa brachiale ($\Delta = 0.7$ mmHg, $p = n.s.$), la pressione arteriosa sistolica centrale è stata ridotta in maniera assai più spiccata dal trattamento basato su perindopri/amlodipina rispetto a quello basato su atenololo/benflurazide

(differenza PA sistolica centrale: 4.3 mmHg, $p < 0.0001$; differenza PA differenziale centrale: 3.0 mmHg, $p < 0.0001$) (Fig. 3). Un diverso effetto sui valori di PA centrale potrebbe dunque spiegare, almeno in parte, il significativo beneficio in termini di riduzione della mortalità associato alla terapia con perindopri/amlodipina nello studio ASCOT (ictus fatale e non -23% $p = 0.0003$; mortalità CV -24% $p = 0.0010$); infatti nello studio CAFE la PA differenziale centrale è risultata un predittore indipendente, all'analisi multivariata di Cox, di un endpoint composto costituito da eventi CV, procedure CV e sviluppo di insufficienza renale. È interessante anche osservare che l'efficacia dell'associazione perindopril/amlodipina sui valori di PA centrale potrebbe essere attribuibile in larga parte agli effetti delle due molecole sulla struttura e sulla funzione dell'albero vascolare arterioso. Esiste un'ampia mole di dati in letteratura che evidenzia come perindopril sia in grado di migliorare in maniera significativa l'elasticità delle arterie di grosso calibro (Fig. 4) (15) e come, sia perindopril che amlodipina, siano particolarmente efficaci nel favorire la regressione delle alterazioni strutturali del microcircolo nei pazienti ipertesi (Fig. 5) (16,17). Un albero vascolare con arterie più elastiche e preservata struttura del microcircolo può costituire infatti uno dei presupposti per mantenere la fisiologica differenza di pressione differenziale fra il centro e la periferia, attraverso la modulazione del timing e dell'intensità delle onde riflesse dalla periferia verso il centro (13,18).

Esiste un'ampia mole di dati in letteratura che evidenzia come perindopril sia in grado di migliorare in maniera significativa l'elasticità delle arterie di grosso calibro (Fig. 4) (15) e come, sia perindopril che amlodipina, siano particolarmente efficaci nel favorire la regressione delle alterazioni strutturali del microcircolo nei pazienti ipertesi (Fig. 5) (16,17). Un albero vascolare con arterie più elastiche e preservata struttura del microcircolo può costituire infatti uno dei presupposti per mantenere la fisiologica differenza di pressione differenziale fra il centro e la periferia, attraverso la modulazione del timing e dell'intensità delle onde riflesse dalla periferia verso il centro (13,18).

Miglioramento della distensibilità carotidea durante trattamento con perindopril



mod. da Ref. 15

Figura 4

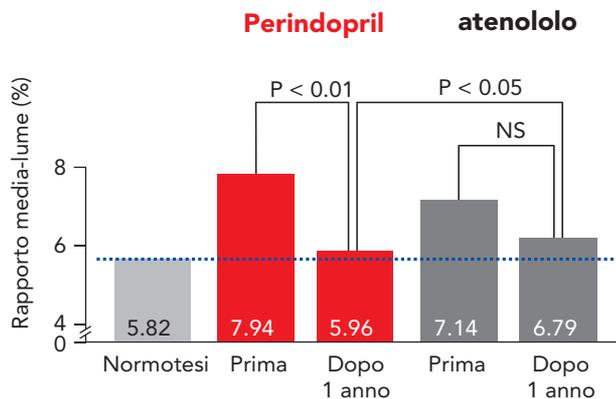
Conclusioni

La disponibilità di metodiche non invasive, poco costose e riproducibili ha reso relativamente semplice la valutazione della pressione centrale. I dati disponibili evidenziano differenze significative fra le diverse classi di farmaci per quanto riguarda la capacità di ridurre la pressione arteriosa centrale, e ciò potrebbe spiegare le differenze fra differenti associazioni di farmaci in termini di eventi cardio-

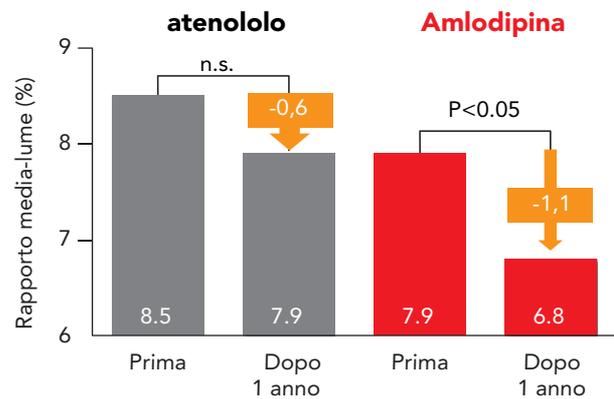
È interessante anche osservare che l'efficacia dell'associazione perindopril/ amlodipina sui valori di PA centrale potrebbe essere attribuibile in larga parte agli effetti delle due molecole sulla struttura e sulla funzione dell'albero vascolare arterioso.

Regressione delle alterazioni strutturali del microcircolo durante trattamento con perindopril e con amlodipina

Perindopril normalizza il rapporto media/lume delle arterie di resistenza in pazienti ipertesi



Amlodipina migliora il rapporto media/lume delle arteriole di resistenza in pazienti ipertesi



Identico controllo della pressione in entrambi i gruppi di pazienti ipertesi

mod. da Ref. 16

mod. da Ref. 17

Figura 5

vascolari e mortalità osservate, a parità di riduzione della PA brachiale, in alcuni studi. Per questo motivo l'utilizzo di molecole in grado di ridurre in maniera efficace la PA centrale può costituire un importante presupposto per la massima protezione cardiovascolare nei pazienti ipertesi.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-2605.
3. McEniery CM1, Yasmin, McDonnell B, et al.; Anglo-Cardiff Collaborative Trial Investigators. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension.* 2008 Jun;51(6):1476-82.
4. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014 Jan 23.
5. JE Sharman and S Laurent. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? *Journal of Human Hypertension* (2013) 27, 405-411.
6. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens.* 2004 Aug;17(8):660-7.
7. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197-203.

8. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-738.
9. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2432-2439.
10. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31:1865-1871.
11. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, et al. Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J* 1990; 11(2): 138-144.
12. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des.* 2009;15(3):272-89.
13. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113:1213-1225.
14. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.
15. Kool MJ, Struijker Boudier HA, Van Bortel LM. *J Hypertens.* 1995; 13: 839-848.
16. Mulvany MJ. et al. *Hypertension.* 1995; 25: 474-481.
17. Schiffrin E. et al., *AJH-February 2002-VOL. 15, NO. 2, Part 1.*
18. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients. *Hypertension.* 2013 Jan;61(1):130-6.

Automisurazione pressoria, uno strumento prezioso per il coinvolgimento attivo del paziente

Giovambattista Desideri*, Claudio Borghi**

* *Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila*

** *Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna*

La Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa ha pianificato una strategia operativa volta a migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia con l'obiettivo di portare a target una percentuale di pazienti ipertesi prossima al 70% entro il 2015 attraverso la realizzazione, diffusione e condivisione di una serie di azioni anche concertate con la Medicina Generale

Numerosi studi clinici osservazionali dimostrano come la percentuale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa in trattamento che raggiunga gli obiettivi pressori raccomandati dalle Linee Guida nel nostro Paese non superi il 30-40% (1). Di contro, studi clinici di intervento dimostrano come sia possibile raggiungere un controllo dei valori pressori entro i limiti raccomandati in una percentuale pari al 70-80% dei pazienti con ipertensione arteriosa (2-4). Al fine di colmare il gap tra il controllo pressorio attuale e quello auspicato e per conseguire una più efficace prevenzione cardiovascolare, la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa ha pianificato una strategia operativa volta a migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia con l'obiettivo di portare a target una percentuale di pazienti ipertesi prossima al 70% entro il 2015 attraverso la realizzazione, diffusione e condivisione di una serie di azioni anche concertate con la Medicina Generale (5). Questo obiettivo, ambizioso ma certamente realizzabile, può essere raggiunto mediante un uso razionale dei presidi attualmente disponibili e prevedendo la partecipazione attiva e fattiva del paziente nel programma di gestione della propria condizione clinica. Un approccio centrato sul paziente nella cura dell'ipertensione si fonda sul coinvolgimento motivato e collaborativo tra paziente e operatori che ovviamente non può essere

esclusivamente pragmatico del fare o meno alcune prescrizioni e finalizzato alla cura o alla salute di tutti gli aspetti della malattia, ma indirizzato all'ottimizzazione del trattamento (6). E' evidente che l'implementazione della motivazione del paziente è di importanza cruciale ai fini del raggiungimento del target pressorio. A questo riguardo è certamente efficace la negoziazione medico-paziente basata sull'incoraggiamento di quest'ultimo ad essere il più attivo possibile nel prendere decisioni relative al cambiamento dei comportamenti nel campo della salute. Il paziente, infatti, è portato ad ottenere risultati migliori quando viene incoraggiato ad essere partecipativo e a stabilire specifici obiettivi per il cambiamento (6). A differenza dei tentativi di persuasione diretta che rinforzano nel paziente la resistenza al cambiamento stesso, con il coinvolgimento attivo il medico incoraggia il paziente a trovare il proprio personale modo di gestire il cambiamento richiesto dal trattamento e può quindi attivare ulteriori motivazioni favorevoli al trattamento stesso (6). Alla luce di quanto sopra esposto è evidente che la sensibiliz-

E' evidente che l'implementazione della motivazione del paziente è di importanza cruciale ai fini del raggiungimento del target pressorio.

zazione del paziente nei confronti della rilevanza clinica dell'aumento dei valori pressori, il suo coinvolgimento nel percorso gestionale e, last but not least, la sua fidelizzazione nei riguardi dei programmi di intervento di volta in volta più opportuni rappresentano elementi indispensabili per il successo di ogni strategia terapeutica. A questo riguardo l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta uno strumento ideale per incoraggiare il paziente a partecipare attivamente al trattamento, e quindi ad essere aderente, favorendo l'instaurarsi di una relazione medico-paziente caratterizzata da un buon grado di condivisione delle scelte terapeutiche (6).

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

Le Linee Guida per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa emanate dalla Società Europea dell'Ipertensione arteriosa (ESH) e dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) sottolineano l'importanza dell'automisurazione della pressione arteriosa che si viene sempre più configurando come tecnica d'elezione in campo ipertensivologico in quanto rappresenta uno strumento funzionale al miglioramento del controllo pressorio dell'iperteso trattato (7). Inizialmente descritta nel 1930 l'automisurazione della pressione arteriosa ha dovuto attendere alcuni decenni per trovare ampia diffusione grazie all'immissione in commercio dei primi apparecchi sufficientemente affidabili nella registrazione pressoria e facili da utilizzare. Lo sviluppo tecnologico ha reso oggi disponibili sofisticate tecniche che offrono al paziente la possibilità di misurarsi facilmente la pressione arteriosa a casa propria. Gli apparecchi elettronici utilizzati per questo scopo sono completamente automatici e permettono la misurazione della pressione arteriosa brachiale mediante la semplice pressione di un tasto. La grande diffusione di questi apparecchi è dovuta all'accuratezza con la quale rilevano la pressione arteriosa, alla facilità d'uso ed ai costi attualmente piuttosto contenuti. Un'ulteriore diffusione della metodica dell'automisurazione della pressione è prevedibile con la progressiva integrazione di questi apparecchi nei servizi di telemedicina tale da consentire la trasmissione telefonica o via web dei valori pressori al fine di renderli immediatamente disponibili per decisioni diagnostiche o terapeutiche. A questo riguardo alcune evidenze preliminari suggeriscono come la trasmissione elettronica dei valori di pressione arteriosa

Le Linee Guida ESH ed ESC sottolineano l'importanza dell'automisurazione della pressione arteriosa che si viene sempre più configurando come tecnica d'elezione in campo ipertensivologico in quanto rappresenta uno strumento funzionale al miglioramento del controllo pressorio dell'iperteso.

automisurata a livello domiciliare possa portare ad una migliore aderenza al trattamento e ad un controllo più efficace della pressione arteriosa (8-11).

Aspetti metodologici dell'automisurazione pressoria

Come tutte le metodiche di impiego medico, anche l'automisurazione pressoria è stata oggetto di Linee Guida elaborate dal Gruppo di Lavoro della Società Europea dell'Ipertensione sul Monitoraggio della pressione arteriosa che ne hanno delineato le modalità d'impiego, i limiti e i vantaggi rispetto ad altre metodiche nonché le principali applicazioni cliniche (12). Un certo numero di requisiti metodologici devono essere soddisfatti al fine di massimizzare il valore clinico delle informazioni ottenute con l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa (12-14). Le condizioni di misurazione dovrebbero essere standardizzate e dovrebbero essere utilizzati solo misuratori oscillometrici completamente automatizzati, con manicotto adeguatamente dimensionato rispetto al braccio del paziente. La tecnica auscultatoria non è raccomandata per l'automisurazione pressoria perché è difficile da applicare per i pazienti ed è associata a problemi di precisione da parte del dispositivo, soprattutto nel caso di apparecchi aneroidi, o del paziente che talora può trovare difficoltà nel percepire distintamente i toni di Korotkoff. L'impiego di dispositivi completamente automatici per l'automisurazione ha un'unica controindicazione nella eventuale presenza di aritmie importanti non adeguatamente controllate, quale ad esempio la fibrillazione atriale, in cui la tecnica oscillometrica può risultare imprecisa. Gli strumenti che vengono applicati al polso non sono al momento raccomandati, ma il loro impiego può essere giustificato in casi selezionati ove non sia possibile una corretta misurazione al braccio (ad esempio, soggetti obesi, soggetti con conformazione del braccio non adeguata - quale il braccio di forma conica - o di dimensioni tali da non consentire un corretto posizionamento del

bracciale, soggetti anziani o affetti da disabilità motoria), anche se il loro uso di routine non è raccomandato (12-14). Per la valutazione diagnostica la pressione arteriosa dovrebbe essere misurata quotidianamente per almeno 3-4 giorni e preferibilmente per 7 giorni consecutivi, al mattino e alla sera. La pressione arteriosa dovrebbe essere misurata in una stanza tranquilla, con il paziente seduto con la schiena appoggiata e braccio supportato, dopo 5 minuti di riposo registrando la media di due misurazioni, intervallate da 1-2 minuti; i risultati dovrebbero essere riportati su un diario immediatamente dopo ogni misurazione (7,12,13). La pressione domiciliare è la media delle misurazioni rilevate con l'esclusione dei valori del primo giorno. In realtà, i valori di pressione arteriosa riportati dai pazienti possono non essere sempre affidabili, ma tale limite può essere superato interrogando la memoria di un apparecchio predisposto. L'impiego di telemonitor e di applicazioni per smartphone per il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa può essere di ulteriore aiuto (8-11). E' bene ricordare che il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa deve essere sempre eseguito sotto la supervisione del medico a cui compete l'interpretazione dei risultati al fine di valutare l'opportunità di una eventuale rimodulazione della terapia in atto. All'opposto l'auto-modificazione del trattamento da parte dei pazienti sulla base della pressione misurata al domicilio senza guida da parte del medico dovrebbe essere decisamente scoraggiata (12,13).

Vantaggi e limiti dell'automisurazione pressoria

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa offre indubbiamente molti vantaggi rispetto alla misurazione in ambiente clinico e può contribuire a migliorare notevolmente la gestione del paziente affetto da ipertensione arteriosa (Tab. 1) (12,15-17). Un primo elemento di vantaggio è rappresentato dal fatto che questa procedura consente di ottenere una valutazione accurata del reale

Un primo elemento di vantaggio dell'automisurazione è rappresentato dal fatto che questa procedura consente di ottenere una valutazione accurata del reale carico pressorio giornaliero di un dato paziente in quanto la metodica è scevra dalla cosiddetta "reazione d'allarme" o reazione "da camice bianco" che provoca un incremento pressorio.

Vantaggi e svantaggi della misurazione domiciliare della pressione arteriosa

Vantaggi
Assenza dell'effetto "camice bianco"
Possibilità di numerose misurazioni nel tempo
Possibilità di verificare l'andamento pressorio durante il giorno
Valutazione degli effetti della terapia durante il giorno
Facile utilizzo
Basso costo
Possibilità di memorizzare i valori misurati
Possibilità di stampa delle misurazioni
Possibilità di teletrasmissione delle misurazioni ai centri di riferimento
Svantaggi
Uso di apparecchi a volte non validati o imprecisi
Necessità di un addestramento da parte del medico o del personale sanitario
Errori nella misurazione per problemi tecnici
Possibilità che vengano riferiti intenzionalmente al medico valori non veritieri
"Nevrosi" da misurazione
Incertezza su quale sia la pressione normale
Mancanza di indicazioni chiare sui valori da raggiungere in terapia

da Ref. 14

Tabella 1

carico pressorio giornaliero di un dato paziente in quanto la metodica è scevra dalla cosiddetta "reazione d'allarme" o reazione "da camice bianco" che provoca un incremento pressorio. Per questo motivo la pressione arteriosa misurata al domicilio tende ad essere più bassa rispetto a quella misurata in ambiente clinico. Sulla base dei dati derivanti da studi epidemiologici i valori soglia per porre diagnosi di ipertensione arteriosa comunemente accettati per la pressione arteriosa domiciliare sono di 135/85 mmHg, analoghi ai valori soglia per la pressione arteriosa media diurna ottenuti mediante monitoraggio dinamico della pressione arteriosa nelle 24 ore e, quindi, più bassi rispetto ai valori di riferimento di 140/90 mmHg codificati per la misurazione clinica (12,15-17). Non necessariamente le informazioni relative alla sussistenza o meno di

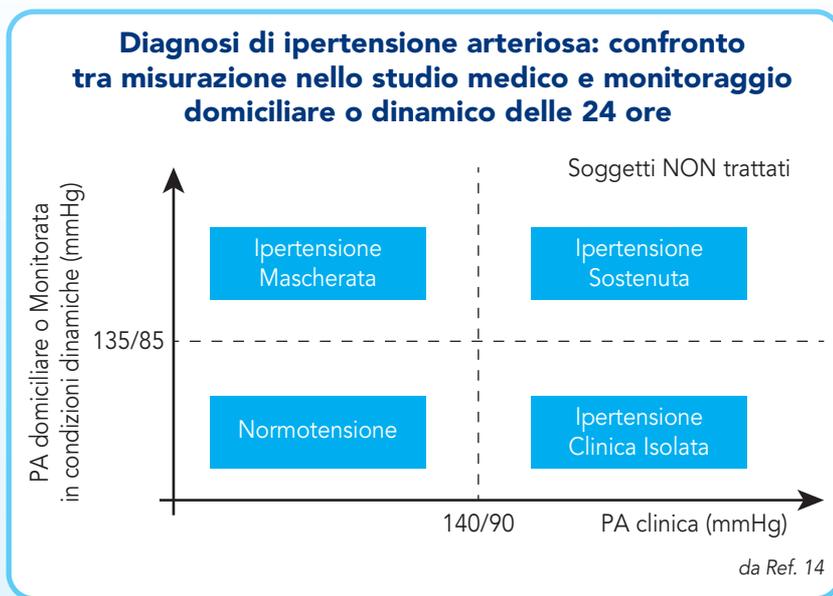


Figura 1

una condizione ipertensiva fornite dalla misurazione clinica o dall'automisurazione della pressione arteriosa coincidono. Considerando contemporaneamente le misurazioni ottenute nello studio medico ed al di fuori di esso è, infatti, possibile classificare i soggetti ipertesi in quattro categorie pressorie (Fig. 1): "normotesi veri" con una pressione arteriosa normale sia in ambiente clinico sia con l'automisurazione (o con il monitoraggio dinamico); pazienti con "ipertensione arteriosa sostenuta", con una pressione arteriosa elevata sia in ambiente clinico che a domicilio (o al monitoraggio dinamico); pazienti con "ipertensione clinica isolata" o "ipertensione da camice bianco" con una pressione arteriosa elevata in ambiente clinico, ma normale con l'automisurazione (o al monitoraggio dinamico); pazienti con "ipertensione mascherata" con una pressione arteriosa normale in ambiente clinico ma elevata con l'automisurazione domiciliare (o al monitoraggio dinamico). Questa distinzione ha una sua rilevanza clinica non trascurabile perché le evidenze derivanti da numerosi studi indicano che la presenza di "ipertensione clinica isolata" determina un aumento moderato del rischio cardiovascolare rispetto ai soggetti normotesi, mentre la pre-

In accordo con le evidenze sopra riportate, numerosi studi hanno evidenziato come la pressione domiciliare rappresenti un predittore di rischio migliore della pressione arteriosa rilevata in ambiente clinico.

senza di "ipertensione mascherata" è associata ad un rischio cardiovascolare più vicino a quello dei pazienti con ipertensione arteriosa sostenuta (18-20). In accordo con le evidenze sopra riportate, numerosi studi hanno evidenziato come la pressione domiciliare rappresenti un predittore di rischio migliore della pressione arteriosa rilevata in ambiente clinico (18,19,21,22). La possibilità di numerose misurazioni nel tempo, la possibilità di verificare l'andamento pressorio durante il giorno, la valutazione degli effetti della terapia durante il giorno, il facile utilizzo, il basso costo, la possibilità di memorizzare i valori misurati, la possibilità di stampa delle misurazioni e la possibilità di teletrasmissione delle misurazioni ai centri di riferimento sono ulteriori vantaggi derivanti

dall'automisurazione della pressione arteriosa (Tab. 1) (12,15-17). I potenziali svantaggi sono sostanzialmente da ricondurre a procedure di misurazione non adeguate o all'uso di strumenti imprecisi (Tab. 1) (12,15-17). Per ciò che attiene il primo aspetto è evidente che si tratta di una criticità agevolmente superabile prevedendo un minimo di training per il paziente da parte del medico o di altro personale sanitario. Per quanto riguarda invece gli errori che potrebbero derivare dall'uso di strumenti imprecisi è bene che il paziente utilizzi sempre apparecchi validati in base a protocolli internazionalmente riconosciuti. Sono attualmente disponibili elenchi dei dispositivi validati su siti internet dedicati (ad esempio, www.dableducational.org oppure www.ipertensionearteriosa.net) (14). Altri potenziali limiti dell'uso dell'automisurazione della pressione arteriosa possono derivare da eventuali errori nella misurazione per problemi tecnici, dalla possibilità che vengano riferiti intenzionalmente al medico valori non veritieri o che il paziente sviluppi un atteggiamento nevrotico che porti ad una eccessiva frequenza di autorilevazioni pressorie (12,15-17).

Conclusioni

Portare a target la pressione arteriosa nella larga maggioranza dei pazienti ipertesi è un obiettivo realisticamente perseguibile. La corretta stratificazione del profilo di rischio, la precisa caratterizzazione del target pressorio e l'identificazione dell'approccio terapeutico più opportuno rappresentano gli obiettivi che il clinico deve prefig-

Il coinvolgimento attivo e convinto del paziente iperteso nella gestione della sua condizione clinica è un momento critico ai fini del raggiungimento del controllo pressorio.

gersi nell'approcciare alla gestione degli elevati livelli pressori. Il coinvolgimento attivo e convinto del paziente iperteso nella gestione della sua condizione clinica è un momento critico ai fini del raggiungimento del controllo pressorio. L'automisurazione della pressione arteriosa rappresenta un prezioso strumento per favorire questo coinvolgimento del paziente nella gestione della propria condizione ipertensiva. Quando il medico consiglia o prescrive al paziente l'automisurazione della pressione, deve indicare al paziente le caratteristiche che l'apparecchio dovrebbe avere (validazione clinica, facilità d'uso, possibilità di memorizzare i valori, ecc.), ma soprattutto deve prescriverne l'uso secondo le modalità più adeguate al fine di evitare un cattivo e controproducente utilizzo della metodica.

Bibliografia

1. Tocci G, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065-74.
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
5. Volpe M, Ambrosioni E, Borghi C et al. Strategie per migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia: dalla stratificazione del rischio cardiovascolare globale alla terapia di combinazione. Documento di Indirizzo 2012 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA). *Ipertensione Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare*. Ottobre-Dicembre 2012;19(4):187-196.
6. Lukolic L. La partecipazione del paziente iperteso al suo trattamento: il ruolo delle emozioni nell'automonitoraggio pressorio. *Patients & Cardiovascular Risk*. 2011;1:39-42.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
8. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:163-172.
9. Morak J, Kumpusch H, Hayn D, et al. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. *IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2012;16:17
10. Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27:198-203.
11. Neumann CL, Menne J, Rieken EM, et al. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25: 732-738.
12. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Guidelines for blood pressure monitoring at home. *J Hypertens* 2008;26:1505-1526.
13. Parati G, Palatini P, Rizzoni et al. Linee Guida della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa sulla misurazione convenzionale ed automatica della pressione arteriosa nello studio medico, a domicilio e nelle 24 ore. *Ipertensione Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare*. 2008(giugno):63-115.
14. Parati G, Palatini P, Ferrucci A. Misurazione della pressione arteriosa a domicilio. *Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare*. 2012;19(4):197-200
15. Parati G, Krakoff LR, Verdecchia P. Methods of measurements: home and ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2010;15(2):100-5.
16. Pickering TG, White WB, Giles TD, Black HR, Izzo JL, Materson BJ, et al. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(2):56-61.
17. Pickering TG, White WB. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(3):119-24.
18. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47(5):846-53.
19. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens* 2007;25(8):1590-6.
20. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26(9):1715-25.
21. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004;22(6):1099-104.
22. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19(10):801-7.

Esperienza relativa al percorso diagnostico-terapeutico ed alla presa in carico condivisa ospedale-territorio del paziente affetto da scompenso cardiaco

Virna Bui*, Marinella Gasperoni**

* Infermiera Case Manager, Poliambulatorio Albertoni, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

** Coordinatore Infermieristico, Poliambulatorio Albertoni, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Lo scompenso cardiaco costituisce un rilevante problema sanitario in considerazione della sua alta prevalenza, della frequenza delle riospedalizzazioni e della grave disabilità che provoca spesso alti costi sociali

Background

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica complessa, causata da anomalie strutturali o disordini funzionali che compromettono la capacità cardiaca e di conseguenza la qualità di vita della persona affetta da questa patologia.

Lo SC costituisce un rilevante problema sanitario in considerazione della sua alta prevalenza, della frequenza delle riospedalizzazioni e della grave disabilità che provoca spesso alti costi sociali.

La prevalenza dello scompenso cardiaco in Europa interessa il 2-3% della popolazione generale ed aumenta con l'età attestandosi sul 10-20% nei soggetti con età >75 anni, senza differenze significative tra i due sessi (1,2). Dai dati desunti dai principali studi epidemiologici si evidenzia un'incidenza variabile tra 1 e 3 casi per 1000 individui per anno, con un aumento esponenziale relato all'avanzare dell'età (3,4); si tratta di una patologia che progredisce nel tempo dando luogo a frequenti destabilizzazioni del quadro clinico. Si correla ad una alta morbilità e mortalità, quest'ultima pari al 25%-30% dopo 1 anno dalla diagnosi (5,6). Secondo i dati del Ministero della Salute (2003), in Italia, i ricoveri per scompenso rappresentano la prima causa di ospedalizzazione, con un tasso grezzo di

3.340 ricoveri per milione di abitanti. Le aree ospedaliere che ospitano i pazienti con SC sono nella maggioranza dei casi (in proporzione crescente con l'età) le Medicine. Il ricovero nel 44% dei casi avviene per un episodio acuto come esordio della patologia, mentre nel 56% dei casi avviene per destabilizzazione di scompenso cronico. Il 30-40% dei pazienti, dopo il primo episodio di scompenso, incorre in almeno un ricovero successivo entro un anno dalla diagnosi per lo stesso motivo. Inoltre, per quanto si assista ad una lieve flessione della durata della degenza media, l'aumento continuo del numero totale dei ricoveri determina una crescita globale dell'occupazione dei posti letto per scompenso cardiaco (<http://www.salute.gov.it/>).

Dal punto di vista della spesa sanitaria, si stima che l'1-2% della spesa sanitaria totale sia riferita a questa patologia (2/3 di questi costi sono relativi ai ricoveri ospedalieri), nonostante molti studi abbiano dimostrato l'alta per-

Il 30-40% dei pazienti, dopo il primo episodio di scompenso, incorre in almeno un ricovero successivo entro un anno dalla diagnosi per lo stesso motivo.

centuale di inappropriately dei ricoveri per SC (Agenzia Sanitaria Regionale - Commissione Cardiologia Cardiochirurgia Regionale Emilia Romagna, 2005).

In Emilia Romagna si è registrata una stabilità negli anni dell'incidenza dello SC, associata ad un aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da questa patologia, considerando che l'età media è rimasta pressoché invariata negli anni (79 anni la media e 80 la mediana).

Nell'Azienda Universitario-Ospedaliera di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi il tasso grezzo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco congestizio è di 1,20 casi ogni 1000 residenti nel comune di Bologna (Area Governo Clinico-ASSR, 2012).

Negli ultimi anni si è assistito a numerosi tentativi di promuovere modelli assistenziali innovativi per la gestione dello scompenso cardiaco finalizzati ad un approccio proattivo e preventivo, a differenza del modello tradizionale che enfatizza solo la gestione ospedaliera della fase acuta. Sebbene non vi siano dati conclusivi su quale modello sia più vantaggioso (7), l'applicazione di modelli di cura che riducano le ospedalizzazioni inappropriate e promuovano una migliore gestione ambulatoriale/territoriale dei pazienti, sulla base anche del loro profilo di rischio di destabilizzazioni, sembra rappresentare, un interessante strada da seguire (8).

Presso alcuni Centri Cardiologici italiani che si occupano di Insufficienza cardiaca afferiscono oggi pazienti con scompenso cardiaco di grado I-III NYHA (Classe di New York di riferimento per ciò che riguarda la compromissione della qualità di vita e la sintomatologia presente nel paziente) che vengono attualmente seguiti secondo il programma operativo di gestione ambulatoriale/Day Service. La provenienza di tali pazienti è rappresentata da pazienti ricoverati con la diagnosi di insufficienza cardiaca presso la U.O. cui il centro afferisce e, in maniera saltuaria, anche presso altre U.O. In aggiunta, una quota non trascurabile e progressivamente crescente di pazienti proviene direttamente dall'area della Medicina Generale.

L'esperienza del Policlinico S. Orsola - Malpighi

La nostra esperienza prevede, prima della dimissione, una valutazione del paziente da parte del medico di riferimento e dell'infermiere case manager di reparto; quest'ultimo contatta l'infermiere case manager di percorso (Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale Scompenso Cardiaco) il quale provvede a fissare un primo appuntamento per una visita specialistica; ad una settimana dalla dimissione il paziente viene visitato c/o il Centro di riferimento dal cardiologo/internista e dall'infermiere che verificano la compliance al trattamento e la comprensione dello schema terapeutico da parte dell'utente o del caregiver. L'espletazione della prima visita diviene un punto di primo contatto dell'ICM (Infermiere Case Manager) e del medico

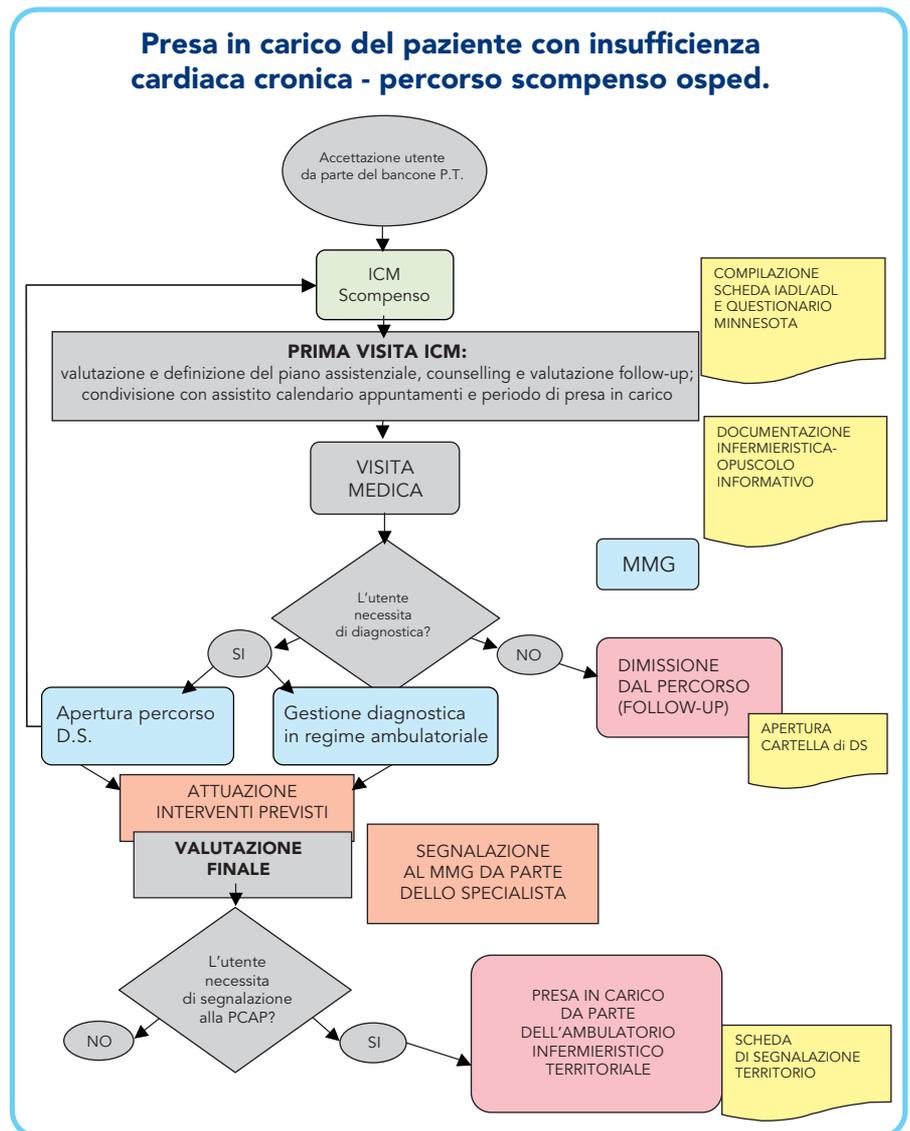


Figura 1

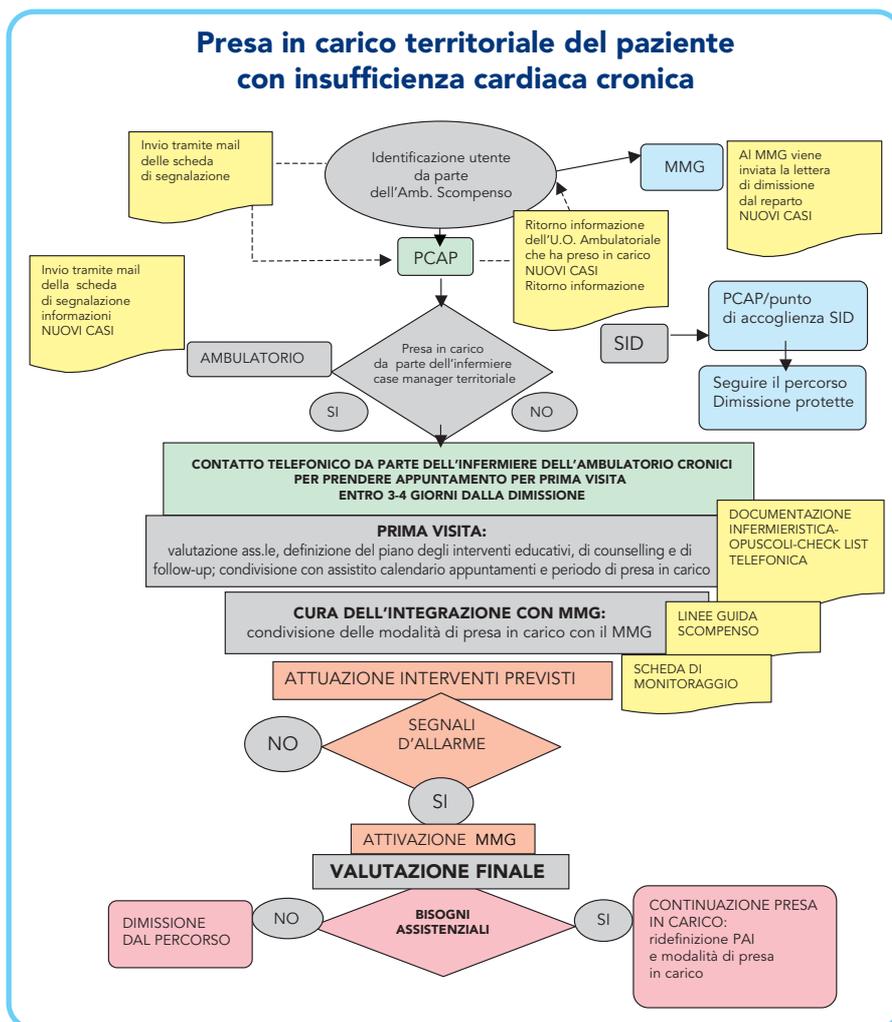


Figura 2

specialista con l'utente, il che permette ai due professionisti di presentarsi al paziente e di spiegare quanto sia indispensabile instaurare fin dal primo momento un rapporto di fiducia professionisti/malato, considerato che tale rapporto (in caso il paziente lo ritenga opportuno e valido) dovrà avere un'emivita duratura e costante.

L'infermiere, inoltre, valuta il paziente attraverso il riconoscimento dei segni e sintomi di aggravamento del quadro di scompenso e svolge l'importante funzione di counselling allo scopo di sensibilizzare la persona all'individuazione precoce dei sintomi di peggioramento dello stato clinico ed alla conoscenza della sua terapia farmacologia, corredando le informazioni fornite con materiale informativo cartaceo ed un diario clinico da utilizzarsi al domicilio. L'ICM valuta anche il contesto familiare e la presenza o meno di un familiare di riferimento o di un caregiver che

possa fungere da sostegno per il paziente; nel caso tale figura non sia identificabile, si propone per attivare l'assistenza domiciliare (in caso di malato non completamente autosufficiente) e/o i servizi sociali nel caso che il paziente richieda aiuto per le attività di vita quotidiane (scala IADL).

Gli utenti contattano telefonicamente nel follow-up dall'infermiere case manager al bisogno e comunque all'insorgere della minima variazione del quadro clinico e, qualora ve ne sia la necessità, vengono sottoposti a visita di controllo.

Gli effetti di un programma di case management e counselling telefonico consentono una efficace comunicazione con i pazienti e le famiglie, una efficiente educazione del malato e/o del care giver, una pronta identificazione dei bisogni di assistenza del paziente, una più accurata attenzione alle destabilizzazioni cliniche del paziente con assistenza individuale efficace ed efficiente, in quanto adeguata al livello cognitivo del malato stesso.

Lo scenario internazionale

Tutti i risultati degli studi hanno evidenziato riscontri positivi da parte dei pazienti con

SC rispetto all'utilizzo di una tipologia di intervento che preveda il coinvolgimento dell'infermiere case manager esperto in SC. Kutzleb e Reiner (9) hanno registrato un aumento significativo della qualità di vita dei pazienti con SC applicando un piano che comporta chiamate telefoniche settimanali effettuate da un infermiere esperto, e Benatar et al. (10) e Whellan et al. (11) hanno riscontrato una riduzione dei ricoveri e quindi dei costi nel caso che un infermiere case manager esperto in SC abbia lavorato in collaborazione con

L'infermiere, inoltre, valuta il paziente attraverso il riconoscimento dei segni e sintomi di aggravamento del quadro di scompenso e svolge l'importante funzione di counselling allo scopo di sensibilizzare la persona all'individuazione precoce dei sintomi di peggioramento dello stato clinico ed alla conoscenza della sua terapia farmacologia.

un cardiologo nell'applicazione di un programma di telemonitoraggio. Benatar et al. evidenziano con i risultati presentati nel loro studio anche il miglioramento della qualità di vita. Riegel et al. (12) hanno utilizzato un intervento motivazionale che include una media di tre visite a domicilio e una telefonata nell'arco di tre mesi di follow-up da parte dell'infermiere esperto in SC, intervento che genera un aumento nel campione dei comportamenti di auto-cura del 80%. Gorski e Johnson (13) ha attuato un programma di gestione della malattia guidata dall'infermiere case manager esperto che include follow-up telefonico con il paziente e di coordinamento con l'assistenza domiciliare "al bisogno" che ha portato a ridurre le riammissioni in ospedale e il migliorare la soddisfazione ed i comportamenti di auto-cura dei pazienti con SC. Dahl e Penque (14) dimostrano anche una significativa riduzione della durata del ricovero ospedaliero nel caso di utilizzo per il follow-up di un intervento con infermiere case manager "guida" il quale utilizza il contatto telefonico come mezzo di comunicazione con il paziente.

L'intervento gestito dall'infermiere esperto con utilizzo di counselling telefonico ed educazione terapeutica ha sempre avuto esiti positivi. Tutte e sette gli studi che hanno valutato questo tipo di intervento hanno evidenziato risultati positivi, mentre la gestione attraverso follow-up classico non ha rivelato miglioramenti significativi nei risultati dei pazienti in tre dei 13 studi esaminati (15,16). Solo alcuni studi hanno riportato risultati positivi per i pazienti con SC trattati con interventi telefonici di pratica infermieristica non avanzata, mentre interventi telefonici guidati da infermiere case manager esperto rivisti per questo studio hanno senza alcun dubbio ottenuto risultati promettenti. Il ruolo unico dell'ICM è progettato per l'applicazione delle specifiche competenze quali l'educazione, il counselling, la pianificazione e lo svolgimento delle attività assistenziali a beneficio del paziente con SC. Anche se l'utilizzo dell'ICM può essere più costoso dell'infermiere generalista, è importante riconoscere che l'ICM esperto in SC genera un impatto significativo sui risultati della gestione dei pazienti con SC (17).

La contestualizzazione del modello organizzativo

Nella nostra realtà, al fine di garantire gli standard definiti, i professionisti del team multidisciplinare si incontrano con cadenza settimanale, discutono i singoli casi per valutare e predisporre il programma terapeutico-assistenziale per ogni paziente; stabiliscono modalità di comunicazio-

Il ruolo unico dell'ICM è progettato per l'applicazione delle specifiche competenze quali l'educazione, il counselling, la pianificazione e lo svolgimento delle attività assistenziali a beneficio del paziente con scompenso cardiaco.

Gli incontri del team hanno lo scopo di assicurare prestazioni di elevata qualità ed appropriatezza nella diagnosi e nella cura dell'insufficienza cardiaca, assicurare la continuità ed il coordinamento delle prestazioni e del servizio erogati, assicurare un'adeguata informazione al paziente sulla malattia, sulle procedure diagnostiche e sulle opzioni terapeutiche, monitorare e verificare periodicamente il livello di assistenza erogata attraverso indicatori di risultato prefissati.

ne con gli altri professionisti coinvolti nell'assistenza al malato, compreso il MMG (Medico di Medicina Generale), il quale viene costantemente aggiornato relativamente all'evoluzione della situazione; definiscono il professionista di riferimento da affiancare al paziente nelle diverse fasi della malattia; aggiornano periodicamente i protocolli terapeutico-assistenziali alla luce delle nuove evidenze scientifiche; valutano trimestralmente la qualità dell'assistenza attraverso il monitoraggio dei dati di attività e l'elaborazione degli indicatori predefiniti.

Gli incontri del team hanno lo scopo di assicurare prestazioni di elevata qualità ed appropriatezza nella diagnosi e nella cura dell'insufficienza cardiaca, assicurare la continuità ed il coordinamento delle prestazioni e del servizio erogati, assicurare un'adeguata informazione al paziente sulla malattia, sulle procedure diagnostiche e sulle opzioni terapeutiche, monitorare e verificare periodicamente il livello di assistenza erogata attraverso indicatori di risultato prefissati.

Il paziente viene sottoposto a controlli di routine secondo quanto previsto dal percorso; i controlli prevedono esami strumentali ed una visita medica: una volta terminata la visita, il medico rinvia l'utente all'ICM che, sulla base di quanto è emerso dalla valutazione multidisciplinare, provvede ad attivare il supporto dei Servizi Territoriali tramite invio al PCAP (Punto Coordinamento Assistenza Primaria) di zona della segnalazione di presa in carico del paziente da parte del Poliambulatorio dell'area di residenza, segnalazione inviata via e-mail accompagnata da copia del referto ambulatoriale.

La gestione multidisciplinare applicata al paziente scompensato ha mostrato di ridurre in modo significativo il tasso di riospedalizzazioni di questi pazienti.

L'ICM del territorio di residenza dell'utente prenderà contatto con il MMG che ha in carico l'utente e fornirà ai colleghi dei Servizi Territoriali i dati necessari per la presa in carico da parte dell'assistenza territoriale (soprattutto per i pazienti che evidenziano problemi di compliance o di cattiva gestione della malattia). A questo scopo all'ICM del territorio di pertinenza è stato fornito elenco completo dei MMG dell'area metropolitana di Bologna e dei professionisti ICM operanti c/o i Distretti dell'Area Vasta di Bologna e provincia.

Gli eventuali contatti dell'ICM della struttura ospedaliera con i MMG avverranno tramite e-mail e telefonicamente o via fax per comunicare con gli ICM dei Servizi Territoriali (invio della documentazione di quanto svolto c/o l'Ambulatorio Scompenso). I continui contatti tra l'ICM dei Servizi territoriali e l'ICM dell'ambulatorio SC ospedaliero permettono di monitorare la situazione clinica del paziente e di sorvegliare l'andamento della malattia per una individuazione precoce delle stabilizzazioni cliniche, con drastica diminuzione degli accessi in Pronto Soccorso e di conseguenza le riospedalizzazioni.

La gestione multidisciplinare applicata al paziente scompensato ha mostrato di ridurre in modo significativo il tasso di riospedalizzazioni di questi pazienti. Questo sistema integrato, qualora esista un buon grado di integrazione ospedale-territorio, può portare a vantaggi importanti in termini di miglioramento della qualità di vita del paziente e di aderenza terapeutica, oltre a innegabili vantaggi di tipo professionale per gli operatori coinvolti. In considerazione del crescente numero di anziani cui viene fatta diagnosi di SC e di conseguenza ospedalizzati, i risparmi che possono scaturire dall'applicazione di questo sistema di cura messo in pratica da un ICM esperto in SC sia in ambito ospedaliero che sul territorio, sono in grado di compensare l'investimento necessario ad impiegare un figura professionale "avanzata".

Bibliografia

1. American College of Cardiology (ACC) /American Heart Association (AHA). (2005). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Retrieved June 30, 2007 from <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/112/12/e154>.

2. American Heart Association. (2006). Heart failure. Retrieved March 8, 2007 from <http://www.heart.org/presenter.jhtml?identifier=1486>.
3. Kannel WB. Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiology Clinics* 1989; 7: 1-9.
4. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344-50.
5. Cowie MR, Wood DA, Coats AS, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
6. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL et al. Long term trends in incidence and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1397-402.
7. Taylor SJC, Bestall JC, Cotter S, Falshaw M, Hood SG, Parsons S, Wood L, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002752. DOI: 10.1002/14651858.CD002752.pub2
8. Gonseth J, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1570-95.
9. Kutzleb, J., & Reiner, D. (2006). The impact of nurse-directed patient education on quality of life and functional capacity in people with heart failure. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 18, 116-123.
10. Benatar NT, Magnan M, Sloan M & Lange MP. (2002). Self-care behaviors among patients with heart failure. *Heart & Lung*, 31(3), 161-172.
11. Whellan, D. J., Gauden, L, Gattis, W. A., Granger, B., Russell, S., Blazing, M. A., Cuffe, M. S., et al. (2001). The benefit of implementing of heart failure disease management program. *Archives of Internal Medicine*, 161(18), 2223-2228.
12. Riegel, B., Dickson, V. V., Hoke, L., McMahon, J. P., Reis, B. F., & Sayers, S. (2006). A motivational counseling approach to improving heart failure self-care. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 21(3), 232-241.
13. Gorski, L. A., & Johnson, K. (2003). A disease management program for heart failure: Collaboration between a home care agency and a care management organization. *Lippincott's Case Management*, 8(6), 265-273.
14. Dahl J. & Penque S. (2001). The effects of an advanced practice nurse-directed heart failure program. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 20(5), 20-28.
15. Laramée, A. S., Levinsky, S. K., Sargent, J., Ross, C., & Callas, P. (2003). Case management in heterogeneous congestive heart failure population: A randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 163(7), 809-817.
16. Debusk, R. F., Miller, N. H., Parker, K. M., Bandura, A., Kraemer, H. C., Cher, D. J., et al. (2004). Care management for low-risk patients with heart failure. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 18, 154-160.
17. Delgado-Passler, P., & McCaffrey, R. (2006). The influences of postdischarge management by nurse practitioners on hospital readmission for heart failure. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 18(4), 154-160.
18. Chiari P, Santullo A, L'infermiere case manager. Dalla teoria alla prassi. McGraw-Hill; Milano 2010.

Il rene come target della terapia nel DM2

Meccanismo d'azione e razionale per l'uso dei farmaci SGLT2 inibitori

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 2, 2014

Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti

Recentemente si è rivolta una maggiore attenzione all'emuntorio renale ed il rene comincia ad essere considerato come un target privilegiato per favorire lo "svuotamento" del sistema dal glucosio in eccesso.

Introduzione

Il diabete mellito è caratterizzato dalla presenza di iperglicemia ed a tutte le terapie "anti-diabete" è richiesto in primis di ridurre (e possibilmente normalizzare) i livelli glicemici. Nel diabete di tipo 2 in particolare nella maggior parte dei pazienti alterazioni di grado variabile della azione insulinica (insulino-resistenza) coesistono con diversi gradi di insufficienza, o meglio di inadeguatezza, di secrezione insulinica (1). Un numero sempre maggiore di terapie, che hanno come target diversi meccanismi fisiopatologici putativamente implicati nello sviluppo di diabete mellito di tipo 2, sono state sviluppate e sono attualmente a disposizione del clinico. L'effetto ultimo di queste terapie è di stimolare/migliorare la secrezione di insulina e/o migliorare l'azione periferica dell'ormone e/o modulare il metabolismo (in particolare epatico e molecolare) perché venga migliorato il "milieu metabolico", sicuramente alterato nel diabete mellito di tipo 2, assicurando grazie a ciò una migliore risposta beta-cellulare ed una riduzione della insulino-resistenza. Tutti questi interventi terapeutici (realizzabili oggi grazie all'impiego di metformina, sulfoniluree, pioglitazone, DPP-IV inibitori e GLP-1 agonisti) mirano quindi sostanzialmente a correggere eventualmente alcuni dei difetti metabolici caratteristici del diabete mellito di tipo 2 ed ambirebbero (specialmente quelli divenuti più recentemente disponibili) a modificare o quantomeno a rallentare la progressione della malattia. Tutti questi interventi risulterebbero alla fine in una maggiore "azione insulinica", vuoi perché l'ormo-

ne è secreto in maniera più efficiente, vuoi perché in virtù del trattamento funziona meglio o per entrambe le ragioni.

Occorre tuttavia considerare che la iperglicemia di per se stessa esercita azioni negative sia sulla secrezione insulinica sia sulla sensibilità all'ormone: quindi "svuotare" il sistema dal glucosio in eccesso o impedendo al glucosio di entrare o favorendone l'uscita attraverso l'emuntorio renale rappresentano teoricamente un approccio insulino-indipendente alla riduzione della glicemia che ha poi di riflesso anche conseguenze indirette sui meccanismi patogenetici della malattia. L'approccio di far entrare meno glucosio nel sistema è stato tentato ed è ancor oggi in uso attraverso la utilizzazione degli inibitori delle alfa-glucosidasi (acarbiosio): è però di efficacia non soddisfacente visto che è solo l'accesso al circolo del glucosio esogeno introdotto con la dieta che viene limitato e visto che anche questo viene poi ridotto in misura non superiore al 10-15%. Recentemente quindi si è rivolta una maggiore attenzione all'emuntorio renale ed il rene comincia ad

L'approccio di far entrare meno glucosio nel sistema è stato tentato ed è ancor oggi in uso attraverso la utilizzazione degli inibitori delle alfa-glucosidasi (acarbiosio): è però di efficacia non soddisfacente visto che è solo l'accesso al circolo del glucosio esogeno introdotto con la dieta che viene limitato e visto che anche questo viene poi ridotto in misura non superiore al 10-15%.

essere considerato come un target privilegiato per favorire lo "svuotamento" del sistema dal glucosio in eccesso.

Ruolo del rene nella omeostasi glicidica

Il rene è coinvolto nella regolazione della omeostasi glicidica attraverso 3 meccanismi: rilascio di glucosio in circolo (gluconeogenesi), captazione di glucosio dal circolo per soddisfare i propri bisogni energetici e riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare (2). Il rene esprime il corredo di enzimi necessario per realizzare la gluconeogenesi ed è di fatto l'unico tessuto, oltre al fegato, in cui sia espressa la glucosio-6-fosfatasi: questo rende il rene capace di contribuire glucosio al circolo. Tuttavia, con l'eccezione delle condizioni di digiuno prolungato, il contributo renale di glucosio al circolo sistemico è modesto e generalmente molto simile alla quantità di glucosio che l'organo estrae dal circolo: di conseguenza, il bilancio netto di glucosio a cavallo del tessuto renale è generalmente prossimo a zero e la gluconeogenesi renale non può, nella maggioranza delle condizioni fisiologiche, essere considerata un importante driver della omeostasi glicidica (3).

Molto diverso ed assai più importante è invece il contributo alla omeostasi glicidica della filtrazione e del riassorbimento renale del glucosio in virtù dei quali il rene gioca un ruolo unico nel mantenimento della omeostasi glicidica. In condizioni normali, considerando che il filtrato glomerulare ammonta in genere a 180 litri nelle 24 ore e che la concentrazione media di glucosio si aggira intorno ad 1 g/L, il rene filtra circa 180 g di glucosio al giorno. In condizioni fisiologiche tutto il glucosio presente nel filtrato viene completamente riassorbito, e questo rappresenta un importante meccanismo di conservazione dell'energia da parte dell'organismo. Parafrasando Homer William Smith " ...ogni giorno circa 200 g. di glucosio devono essere salvati dal perdersi attraverso le urine per cui alla fine, nel determinismo dell'omeostasi del glucosio, più di quello che la bocca ingerisce conta quello che il rene trattiene...." (4). Le membrane cellulari, formate da uno strato lipidico, non sono liberamente permeabili a composti polari come il glucosio: quindi il trasporto di glucosio attraverso le membrane cellulari deve essere facilitato da proteine carrier. Nel tubulo renale queste proteine carrier appartengono alla famiglia dei co-transportatori sodio-glucosio (SGLT) che facilitano il passaggio del glucosio attraverso la porzione apicale (o luminale) della membrana cellulare delle cellule epiteliali del tubulo prossimale e che accoppiano il riassorbimento del glucosio a quello del sodio (Fig. 1) (5).

Gli SGLT che provvedono al trasporto (e quindi al riassorbimento) del glucosio nel tubulo renale sono il SGLT1 ed il SGLT2. Il primo è un trasportatore a bassa capacità ed

alta affinità che è responsabile di non più del 10% del riassorbimento del glucosio nel tubulo renale. Il secondo (SGLT2) è principalmente espresso nel segmento S1 del tubulo convoluto prossimale, è un trasportatore ad alta capacità e bassa affinità ed è responsabile per oltre il 90% del riassorbimento tubulare del glucosio. Siccome il glucosio è liberamente filtrato, la sua concentrazione nel filtrato glomerulare sarà uguale alla concentrazione plasmatica e ad un aumento di quest'ultima conseguirà un lineare incremento del riassorbimento tubulare. Questo fino a che la capacità massima dei trasportatori SGLT (soglia renale per il riassorbimento del glucosio) non viene saturata. A quel punto il riassorbimento sarà massimo e resterà costante anche per successivi aumenti della concentrazione di glucosio nel plasma (e quindi nel filtrato) che saranno accompagnati quindi da permanenza nel tubulo del glucosio non riassorbito con conseguente perdita di glucosio nelle urine. Questa perdita che sarà tanto maggiore quanto più alta è la glicemia. In genere la concentrazione plasmatica di glucosio alla quale la soglia renale viene raggiunta è, negli individui adulti sani, intorno ai 200 mg/dl (che corrispondono ad una filtrazione di glucosio di circa 260 - 350 mg/min) ma è abbastanza variabile da individuo ad individuo oltre ad essere modestamente variabile nello stesso individuo in diverse condizioni (6).

Nel soggetto diabetico in fase di scompenso glicemico la soglia renale per il riassorbimento del glucosio è facilmente ecceduta ed in questi individui compare la glicosuria (in realtà proprio la glicosuria era l'elemento che consentiva nell'antichità di fare diagnosi di diabete mellito e che ha dato il

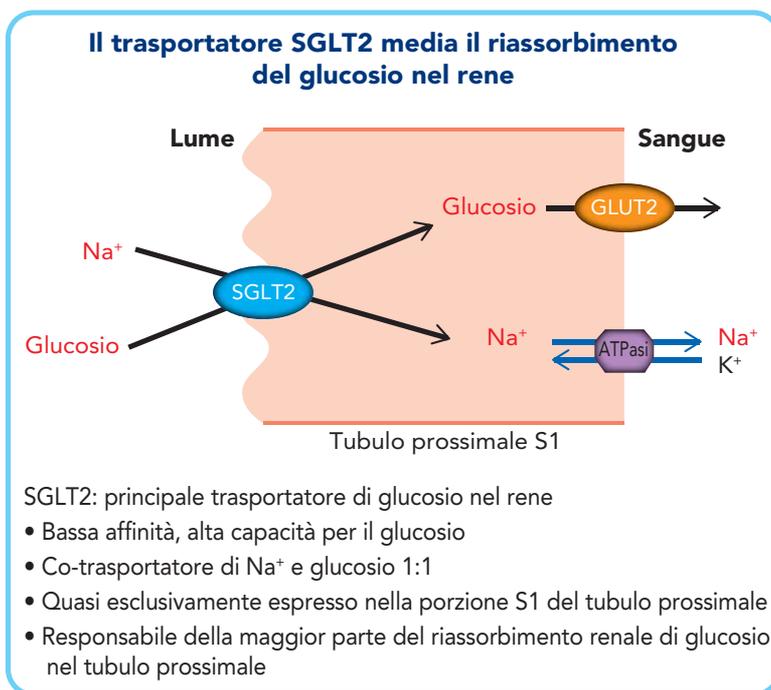
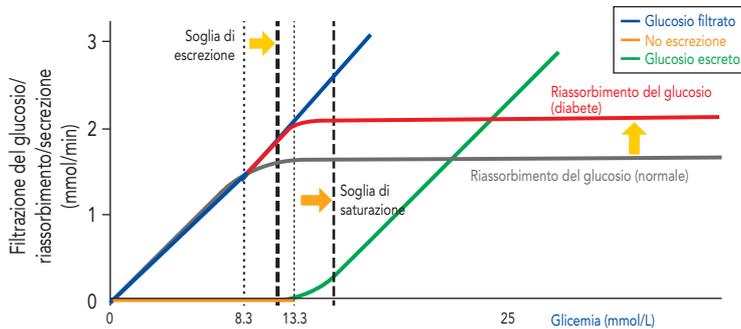


Figura 1

Relazione tra filtrazione glomerulare, riassorbimento ed escrezione di glucosio nel rene in funzione della concentrazione plasmatica di glucosio nei soggetti di controllo e nei soggetti diabetici

I trasportatori SGLT2 continuano a riassorbire il glucosio in maniera insulino-indipendente, anche in presenza di iperglicemia



Nel paziente diabetico, anche in presenza di iperglicemia, continua il riassorbimento del glucosio che sostiene ulteriormente l'iperglicemia

Figura 2

nome alla malattia, visto che l'etimologia della malattia può essere ricondotta ad una espressione in greco antico traducibile con: "emissione di copiose urine dolci". Tuttavia, nel diabetico, i meccanismi adattativi renali invece di favorire la escrezione di glucosio sembra che, al contrario, tendano a limitarla. Almeno 2 studi (uno di vecchia data che risale al 1951 (7), ed uno di circa venti anni dopo (8)) hanno dimostrato che nel diabete la soglia renale per il riassorbimento del glucosio è aumentata. Questo sembrerebbe essere legato ad una maggiore espressione e ad una maggiore attività di SGLT2 ed SGLT1 dimostrata in cellule epiteliali tubulari umane (9) e da studi in roditori che hanno dimostrato una maggiore espressione di questi trasportatori in reni di animali in cui era stato indotto il diabete (10). Questa aumentata efficienza del riassorbimento tubulare di glucosio nel diabete sembrerebbe essere secondaria ed indotta dalla iperglicemia cronica e potrebbe essere interpretata come un meccanismo adattativo teso a limitare la perdita di calorie. Di fatto, tuttavia, il meccanismo diventa maladattativo e contribuisce a perpetuare una condizione di iperglicemia plasmatica.

Le relazioni fisiologiche tra filtrazione, riassorbimento ed escrezione di glucosio a seconda della glicemia prevalente e della soglia renale sono illustrate in Fig. 2.

Il riassorbimento renale del glucosio come target di terapia

Da quanto finora discusso si evince che se fosse possibile abbassare la soglia renale per il riassorbimento del glucosio nei diabetici verrebbe magnificata la glicosuria, con conseguente maggiore perdita di glucosio dal sistema circolatorio che verrebbe in questo modo "svuotato" della molecola. Si

realizzerebbe, di fatto una sorta di dialisi selettiva per il glucosio. Nel 1835 un chimico francese isolava dalla corteccia di un melo un principio attivo, la florizina, che cominciava empiricamente ad essere usata per il trattamento della malaria. Qualche decennio più tardi, nel 1886, il fisiologo Van Mering osservava che il composto induceva glicosuria nel cane e la florizina continuò ad essere usata come strumento di analisi fisiologiche per i successivi 150 anni (11). Nel 1975 DeFronzo et al. dimostrarono che l'infusione di florizina nel cane aumentava la estrazione frazionale del glucosio del 60% pur restando inalterate la filtrazione glomerulare ed il flusso plasmatico renale (12). Infine, negli anni '80, Rossetti et al., lavorando su un modello animale di diabete di tipo 2, dimostravano che la profonda riduzione della glicemia ottenuta inducendo glicosuria massiva con florizina era in grado di migliorare profondamente la

risposta insulinica allo stimolo glicidico e di ridurre sensibilmente la insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici, introducendo così il concetto di "glucotoxicity" (13). Si dimostrava cioè con solidi esperimenti che la riduzione del glucosio plasmatico, ottenuta anche senza modificare il metabolismo ma semplicemente "svuotando la vasca" attraverso la apertura del "rubinetto renale", aveva profonde implicazioni positive per il metabolismo glicidico.

La florizina tuttavia non può trovare applicazione terapeutica nell'uomo per una serie di ragioni: non è un inibitore selettivo di SGLT2 ma blocca anche efficacemente SGLT1 (che è il trasportatore responsabile dell'assorbimento di glucosio da parte dell'intestino) e può provocare quindi profondo malassorbimento di glucosio e galattosio e diarrea (14), e può inoltre essere nell'intestino idrolizzata a floretina, una molecola capace di bloccare GLUT1 e quindi potenzialmente capace di interferire con la captazione di glucosio nei tessuti periferici (15). Queste problematiche hanno stimolato la ricerca di molecole che potessero superare gli ostacoli all'uso clinico presentate dalla florizina e che fossero in primis più selettive verso SGLT2 ma che presentassero anche una maggiore stabilità ed una maggiore biodisponibilità dopo assunzione orale. Sono stati sviluppati quindi composti della classe delle gliflozine.

Le prime gliflozine, sergliflozina e remogliflozina, avevano

Questa aumentata efficienza del riassorbimento tubulare di glucosio nel diabete sembrerebbe essere secondaria ed indotta dalla iperglicemia cronica e potrebbe essere interpretata come un meccanismo adattativo teso a limitare la perdita di calorie.

maggior potenza e selettività rispetto a florizina, ma presentavano legame O-glicosidici che le rendevano suscettibili ad una rapida degradazione da parte delle β -glicosidasi del tratto gastro-intestinale e ne riducevano quindi la bio-disponibilità. Inoltre studi pre-clinici non ne supportavano la piena tollerabilità ed il loro ulteriore sviluppo veniva quindi abbandonato. Gli SGLT2 inibitori che hanno invece conosciuto uno sviluppo clinico completo e sono stati o stanno per essere approvati per l'uso clinico, hanno aggirato l'ostacolo della degradazione intestinale sostituendo il legame O-glicosidico con un legame C-arylico. Alle gliflozine di questa classe appartengono composti come Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin che hanno completato lo sviluppo clinico e che sono stati approvati dalle autorità regolatorie degli USA (Canagliflozin), dell'Europa (Dapagliflozin ed Empagliflozin) e del Giappone (Ipragliflozin) o che sono in Fase 3 di sviluppo (Ertugliflozin) o in fasi ancora precedenti. Gli SGLT2 inibitori sono tra loro simili per farmacocinetica e si prestano alla monosomministrazione giornaliera, avendo un tempo di dimezzamento in circolo che va dalle 10 alle 17 ore. Il trattamento con questi farmaci comporta la eliminazione giornaliera di circa 60-80 grammi di glucosio attraverso l'emuntorio renale. La quantità di glucosio che viene escreta rappresenta quindi circa un terzo della quantità totale filtrata. Piccole differenze nella quantità di glicosuria indotta possono essere in relazione al dosaggio dell'inibitore ed alle sue caratteristiche di farmacocinetica e di affinità per il recettore: l'inibizione del riassorbimento non è tuttavia mai totale. Siccome però il riassorbimento renale del glucosio non è insulino-dipendente, né è insulino-dipendente la inibizione della attività di SGLT2 e siccome entrambi i meccanismi non risentono quindi del progressivo declino della funzione β -cellulare, l'inibizione di SGLT2 dovrebbe risultare efficace nel migliorare il controllo della glicemia in tutti i diversi momenti di progressione della malattia diabetica e dovrebbe risultare efficace non solo in monoterapia, ma anche in aggiunta a qualunque altro trattamento ipoglicemizzante in uso (15, 16).

Efficacia clinica e vantaggi della terapia con SGLT2 inibitori

I diversi trial registrativi effettuati con SGLT2 inibitori hanno documentato che questi farmaci inducono una rapida e durevole diminuzione della glicemia, con conseguente riduzione della HbA1c. Non esiste ancora una sistematica meta-analisi di tutti gli studi condotti con tutti gli SGLT2 inibitori, ma l'impressione generale è che la riduzione della glicata (sottratto il placebo) oscilla da 0,5 a 1,0 punti percentuali (15-19). L'efficacia clinica dei farmaci di questa classe sembra quindi decisamente non inferiore rispetto ad altri farmaci orali (sulfoniluree, pioglitazone, DPP-IV inibitori) e sembra avvicinarsi ad alcuni farmaci iniettivi, come gli agonisti del

GLP-1. Inoltre, la diminuzione della glicemia è molto rapida ed in una ampia maggioranza di pazienti sostanziali miglioramenti della glicemia a digiuno o del profilo glicemico giornaliero sono già osservabili nelle primissime settimane o addirittura nei primi giorni del trattamento.

Un ulteriore vantaggio della terapia con SGLT2 inibitori è relativo al fatto che il trattamento con questi farmaci si è dimostrato associato ad una significativa perdita di peso. La perdita di peso sembra legata alla dispersione di calorie nelle urine sotto forma di glucosio, anche se nei primi giorni di trattamento una parte del calo ponderale va ricondotta ad una perdita di fluidi. La perdita di peso è tuttavia duratura nel tempo ed associata ad una significativa riduzione della massa grassa. L'entità della perdita di peso varia ovviamente nei diversi studi, ma studi con durata tra le 24 e le 52 settimane hanno consistentemente dimostrato una perdita di peso rispetto a placebo che va da 1,5 a 3,0 Kg (17-19). È dubbio che una perdita di peso di simile entità possa avere un indiscutibile significato clinico: tuttavia nel contesto del trattamento di pazienti per i quali nella stragrande maggioranza il calo ponderale è tra i principali obiettivi da raggiungere, l'uso di farmaci con un documentato effetto positivo sul peso corporeo sarà sicuramente un fattore facilitante la compliance ed utile nel conseguimento dell' "empowerment" del paziente nei confronti della sua malattia.

Dal momento che la inibizione di SGLT2 aumenta la concentrazione di glucosio nelle porzioni distali del nefrone e che questo comporta necessariamente un richiamo di acqua con aumento della diuresi, sotto certi aspetti gli SGLT2 inibitori si comportano come diuretici osmotici. Non è quindi sorprendente che un altro effetto della terapia con questi farmaci consistentemente osservato nei trial sia quello di una riduzione della pressione arteriosa. La riduzione della pressione arteriosa va dai 3 ai 5 mmHg per la sistolica ed appare essere tra 1,5 e 2,5 mmHg per la diastolica (15). Si tratta è vero di una riduzione di entità apparentemente modesta. Occorre però considerare che da un lato importanti trial di intervento sulla pressione arteriosa hanno dimostrato un effetto positivo ai fini del rischio cardiovascolare per decrementi pressori di entità anche minore (20) rispetto a quanto osservato nei trial con SGLT2 inibitori. Dall'altro lato, considerata la prevalenza della ipertensione arteriosa nei soggetti con diabete di tipo 2, l'effetto di riduzione della pressione arteriosa può essere considerato un vantaggio in più della terapia con SGLT2 inibitori.

Infine, visto il meccanismo di azione attraverso il quale l'ini-

I diversi trial registrativi effettuati con SGLT2 inibitori hanno documentato che questi farmaci inducono una rapida e durevole diminuzione della glicemia, con conseguente riduzione della HbA1c.

Numero di episodi di ipoglicemia (empagliflozin vs placebo) in una metanalisi di 10 studi registrativi (18)

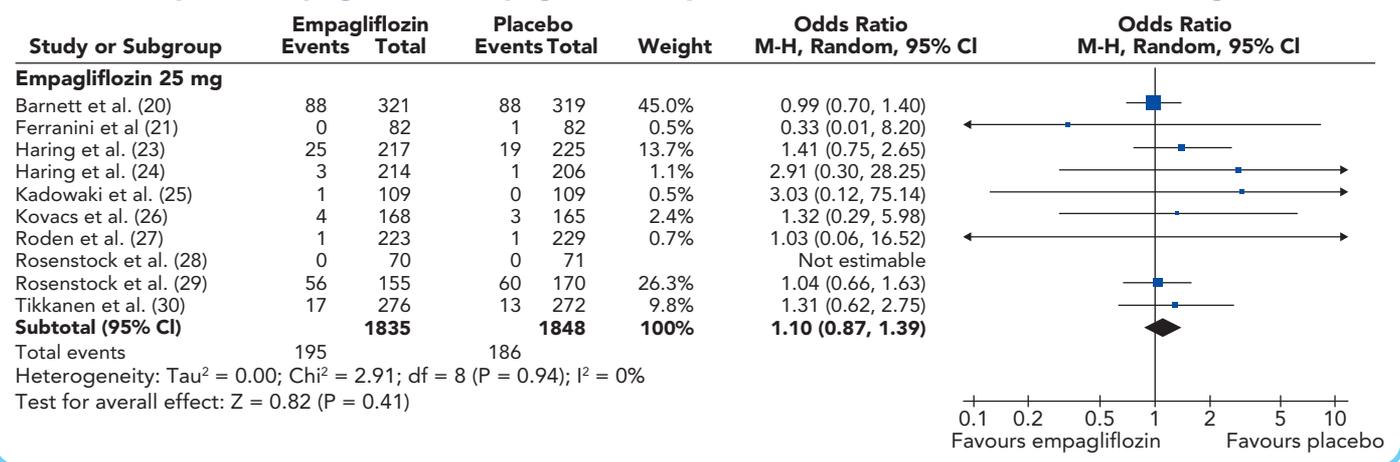


Figura 3

bizione degli SGLT2 è in grado di ridurre la glicemia e visto che la quantità di glucosio filtrato dal rene è comunque direttamente proporzionale alla concentrazione plasmatica del glucosio stesso, l'uso degli SGLT2 inibitori in terapia non sarà associato con un significativo aumento del rischio di ipoglicemia. Come si può osservare in Fig. 3, in una metanalisi di studi condotti con empagliflozin [18] il rischio di ipoglicemia non appare diverso nei pazienti esposti ad empagliflozin verso pazienti esposti a placebo. Ovviamente il rischio di ipoglicemia può aumentare quando questi farmaci sono somministrati in associazione a sulfoniluree o insulina: in questo caso tuttavia non è la aumentata escrezione renale di glucosio a predisporre alla ipoglicemia, bensì il fatto che farmaci sicuramente ipoglicemizzanti (sulfoniluree o insulina) si trovano ad agire in un contesto in cui la glicemia media è decisamente più bassa. Il ridotto (o quasi nullo) rischio di ipoglicemia rappresenta un altro apprezzabile vantaggio della terapia con SGLT2 inibitori, che aggiunge un ulteriore elemento di sicurezza alla terapia con questi farmaci e che contribuisce anch'esso a favorire la compliance dei pazienti.

Svantaggi ed effetti collaterali della terapia con SGLT2 inibitori

A giudicare dalla trialistica disponibile, gli SGLT2 inibitori sono farmaci molto ben tollerati e la incidenza di eventi avversi gravi sembra, nei diversi studi, sovrapponibile a quella osservata nei pazienti esposti a placebo. Ovviamente il meccanismo di azione presuppone una funzionalità renale discretamente conservata e questi farmaci non troverebbero indicazione in soggetti con GFR < 60 ml/min, non per problemi di tossicità, ma per una significativa riduzione della efficacia. La aumentata escrezione urinaria di glucosio susseguente

alla inibizione di SGLT2 potrebbe teoricamente comportare un aumento delle infezioni urinarie e genitali, mentre la deplezione di fluidi indotta dalla diuresi osmotica potrebbe teoricamente causare ipovolemia, ipotensione e disidratazione. Questi sono dunque i principali effetti collaterali attesi della terapia con SGLT2 inibitori.

Una serie di trial pubblicati relativi allo sviluppo clinico di questi farmaci documenta in effetti una incidenza circa doppia di infezioni genitali (15-19). Queste erano in numero maggiore nelle donne, ma molto inferiori nei maschi ed in particolare nei maschi circoncisi. Le infezioni genitali risultavano inoltre più prevalenti in soggetti che avevano avuto episodi anche prima del trattamento e per la maggior parte regredivano in seguito ad auto-trattamento da parte del paziente o rispondevano bene ad interventi anti-micotici convenzionali. La frequenza di queste infezioni tendeva a diminuire nel corso dei trial e la recidiva appariva molto rara. Per quello che riguarda le infezioni urinarie, la frequenza sembra aumentare di un 20-30% rispetto al trattamento con placebo, ma i trial differiscono molto nei risultati e con alcune delle molecole si potrebbero avere prevalenze inferiori rispetto ad altre. Inoltre le infezioni riportate rispondevano comunque bene al trattamento ed il rischio di infezioni severe (pielonefriti) non risultava aumentato in alcun trial (15).

Ipoovolemia, ipotensione e disidratazione sono stati osservati sporadicamente e raramente nel corso dei trial. Del resto, individui affetti glicosuria renale familiare (un disordine genetico autosomico legato ad una mutazione del gene che codifica per SGLT2), caratterizzato dalla permanente escrezione urinaria di quantità di glucosio che vanno dai 20 ai 120 g. al giorno, hanno una normale aspettativa di vita e solo molto raramente lamentano ipovolemia (21).

I farmaci inibitori di SGLT2, riducendo il riassorbimento renale del glucosio, riducono la iperglicemia nei pazienti diabetici attraverso un meccanismo insulino-indipendente: al contempo favoriscono la perdita di peso ed aiutano il controllo della ipertensione arteriosa.

In generale quindi un modesto aumento di infezioni genitali di facile trattamento e non ricorrenti, tipicamente nelle donne, potrebbe essere considerato l'unico effetto collaterale della terapia con SGLT2 inibitori.

Conclusioni

Il riassorbimento renale del glucosio è oggi un interessantissimo target del trattamento farmacologico in soggetti affetti da diabete mellito. I farmaci inibitori di SGLT2, riducendo il riassorbimento renale del glucosio, riducono la iperglicemia nei pazienti diabetici attraverso un meccanismo insulino-indipendente: al contempo favoriscono la perdita di peso ed aiutano il controllo della ipertensione arteriosa. Il loro originale meccanismo d'azione rende il trattamento con questi farmaci vantaggioso in tutti gli stadi della evoluzione della malattia diabetica, provvisto, ovviamente, che la filtrazione renale sia adeguatamente conservata.

Il meccanismo d'azione dei SGLT2 inibitori non è mirato specificamente (come il trattamento con farmaci di altre classi) a tentare di correggere le principali alterazioni fisiopatologiche che caratterizzano il diabete mellito di tipo 2 (se non lo scarsamente documentato eventuale modesto aumento paradossale del riassorbimento renale del glucosio nel diabete suggerito da alcune evidenze sperimentali e cliniche). Tuttavia, la riduzione della glucotossicità assicurata dalla diminuzione della iperglicemia ha di per se stessa un effetto positivo su dette alterazioni fisiopatologiche, limitando i danni indotti direttamente dall'elevato glucosio sulla azione insulinica, sulla funzione β -cellulare e sulle strutture vascolari.

Il bassissimo rischio di ipoglicemia associato all'uso dei farmaci di questa classe nonché la buona tollerabilità di essi li rende sicuramente maneggevoli e ne permette una utilizzazione facile in una ampia popolazione di pazienti.

L'unico svantaggio della terapia con SGLT2 inibitori appare per ora legato ad un modesto incremento delle infezioni genitali e, forse, ad un ancor più modesto incremento delle infezioni urinarie minori. Ulteriori confronti tra questi farmaci e farmaci di altre classi saranno comunque necessari per definire più compiutamente il loro posto nelle strategie di trattamento del diabete di tipo 2. Dette strategie appaiono sempre più orientate verso combinazioni efficaci ed intelligenti di farmaci con diverso meccanismo di azione, ma i dati pre-clinici ed i dati dai trial regolatori fanno pensare che gli

SGLT2 inibitori troveranno un posto non secondario negli algoritmi terapeutici del diabete mellito.

Bibliografia

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95.
2. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010 Feb;27(2):136-42.
3. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):382-91.
4. Smith H. The evolution of the kidney. Lectures on the kidney, Porter Lectures - Series IX, University of Kansas. 1943.
5. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011 Apr;91(2):733-94.
6. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007 Jan;261(1):32-43.
7. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest*. 1951 Feb;30(2):125-9.
8. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest*. 1971 Sep;28(1):101-9.
9. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec;54(12):3427-34.
10. Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, Aparecida Dos Santos R, Nunes MT, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol*. 2001 Jul 15;182(2):105-12.
11. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Jan-Feb;21(1):31-8.
12. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan;14(1):5-14.
13. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987 May;79(5):1510-5.
14. Wright EM. I. Glucose galactose malabsorption. *Am J Physiol*. 1998 Nov;275(5 Pt 1):G879-82.
15. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Oct;1(2):140-51.
16. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Mar 11.
17. Balakumar P, Sundram K, Dhanaraj SA. Dapagliflozin: Glucuretic action and beyond. *Pharmacol Res*. 2014 Apr;82C:34-9.
18. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Apr 26.
19. Cada DJ, Ingram KT, Levien TL, Baker DE. Canagliflozin. *Hosp Pharm*. 2013 Nov;48(10):855-67.
20. Leal J, Hayes AJ, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. Temporal validation of the UKPDS outcomes model using 10-year posttrial monitoring data. *Diabetes Care*. 2013 Jun;36(6):1541-6.
21. Chao EC. A paradigm shift in diabetes therapy--dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. *Discov Med*. 2011 Mar;11(58):255-63.

Artrite Reumatoide novello e indipendente fattore di rischio cardiovascolare

Crescenzo Bentivenga

Dirigente Medico di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi Bologna

L'artrite reumatoide 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

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica cronica autoimmune che colpisce selettivamente le articolazioni diartrodiali. La malattia ha modalità di esordio variabili potendo avere una primitiva manifestazione come forma simmetrica periferica interessando 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 piuttosto un prevalente interessamento sistemico (febbre, astenia miopericarditi etc.).

La prevalenza mondiale 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 reumatoide, indiretta espressione di vasculite; coinvolgimento oculare (cheratoconjuntivite, irite o episclerite), infiammazione delle ghiandole salivari; noduli-interstiziopatia-fibrosi polmonare, 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 dopo 10aa di malattia) e in circa il 10% dei casi con necessità assistenza continuativa e alti costi sociali oltreché di spesa sanitaria.

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 parallelamente alle migliori conoscenze sulla fisiopatologia, clinica, comorbidità e possibilità terapeutiche; tutto ciò ha comportato un migliore controllo e outcome della malattia infiammatoria non limitate al mero versante articolare.

Gli indici predittivi di severità della malattia sono rappresentati da fattori genetici (HLADR0401), durata della malattia, basso livello socio-economico, età precoce di esordio, attività clinica ed elevati indici di disabilità alla valutazione basale, ma anche alla positività e al titolo del fattore reumatoide (FR) che risulta strettamente correlato alle manifestazioni extra-articolari e ad un maggior rischio CV, così come la positività e il titolo degli 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.

Numerose sono le comorbidità che determinano un aumento del tasso di mortalità nei pazienti affetti da AR; negli ultimi

L'AR rappresenta infatti il prototipo della malattia infiammatoria associata ad un incremento degli eventi di origine cardiovascolare.

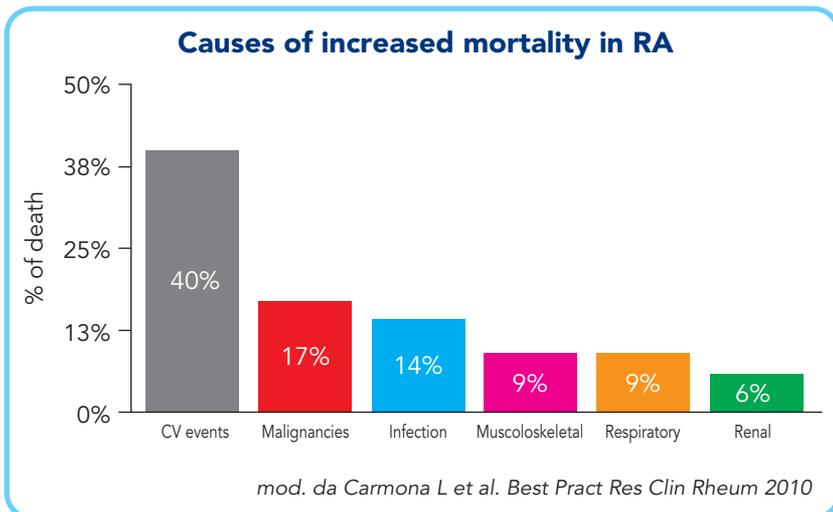


Figura 1

anni alle classiche osservazioni sul coinvolgimento del sistema cardiovascolare nelle malattie reumatiche e segnatamente nell'AR si è purtroppo documentato con clamorosa evidenza che i pazienti con AR hanno una minore aspettativa di vita; questa precoce mortalità è essenzialmente legata alla comparsa di eventi di natura cardiovascolare (CV) in particolare infarto, morte improvvisa, ictus e scompenso cardiaco. Ricordiamo inoltre il contributo delle infezioni, delle neoplasie o delle fratture su base osteoporotica che tanto incidono sull'aspettativa di vita e sul declino funzionale (Fig. 1).

L'AR rappresenta infatti il prototipo della malattia infiammatoria associata ad un incremento degli eventi di origine CV.

Infiammazione ed Aterosclerosi

Il quadro di infiammazione cronica articolare è simile nella fisiopatologia alle lesioni aterosclerotiche.

La dislipidemia osservata in AR si caratterizza per i bassi livelli di colesterolo totale/LDL e HDL e l'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).

L'ipotesi più accreditata e unificatrice per cercare di interpretare questo documentato eccesso del rischio CV postula che esso sareb-

be la conseguenza di una infiammazione "high grade" sistemica e dello stress ossidativo che comporterebbe un'aterosclerosi accelerata mediata da un incremento delle cellule di adesione, dalle citochine (TNF, IL1, IL6, IL17), da molecole come fibrinogeno, PCR, proteina amiloide, anticorpi circolanti e dal contributo non secondario dei classici e ampiamente riconosciuti fattori di rischio determinano, tutti insieme 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. 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 resistenza, 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 pare svolgano 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 i meccanismi di riparazione leggi cellule progenitrici endoteliale (EPC). L'attività di tali cellule infatti risulta essere più bassa in pazienti con AR attiva e inversamente proporzionale alla durata della malattia (Fig. 3).

Recenti studi dimostrano che l'aterosclerosi subclinica cor-

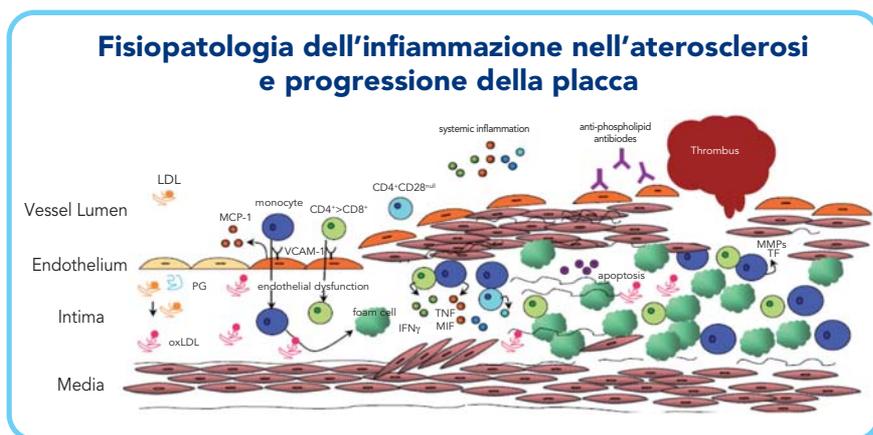


Figura 2

rela 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 Velocità (PWV) rappresenta, ormai da qualche anno, un robusto predittore di malattia cardiovascolare; un ruolo simile sembra incarnare anche l'Augmentation Index (AIx). Esiste 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 e dunque preludere a eventi cardiovascolari Fig. (4).

Una PCR elevata può ridurre i livelli di ossido nitrico (NO) che comporta un aumento della endotelina e vasocostrizione; favorendo 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-aldosterone (RAS).

L'ipertensione è di comune riscontro in soggetti con AR ma non sembra avere una prevalenza significativamente 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

Una PCR elevata può ridurre i livelli di ossido nitrico (NO) che comporta un aumento della endotelina e vasocostrizione; favorendo inoltre l'aggregazione piastrinica, lo stress ossidativo e la trombosi.

Molecole partecipanti aumento rischio eventi CV

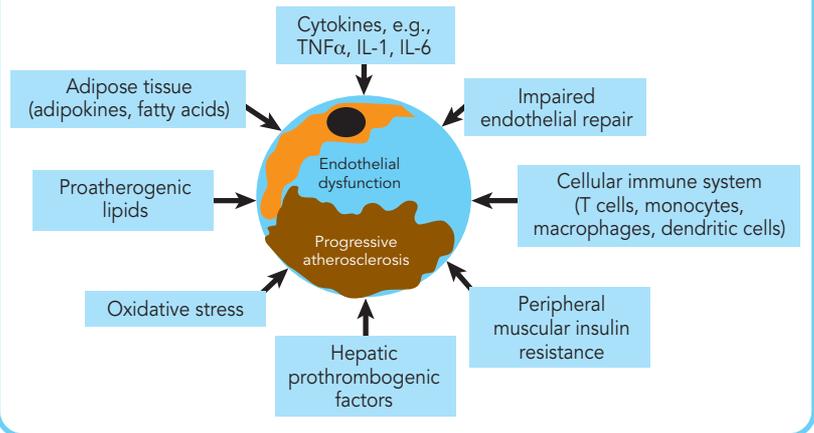


Figura 3

Overview delle valutazioni vascolari effettuate in diversi letti vascolari

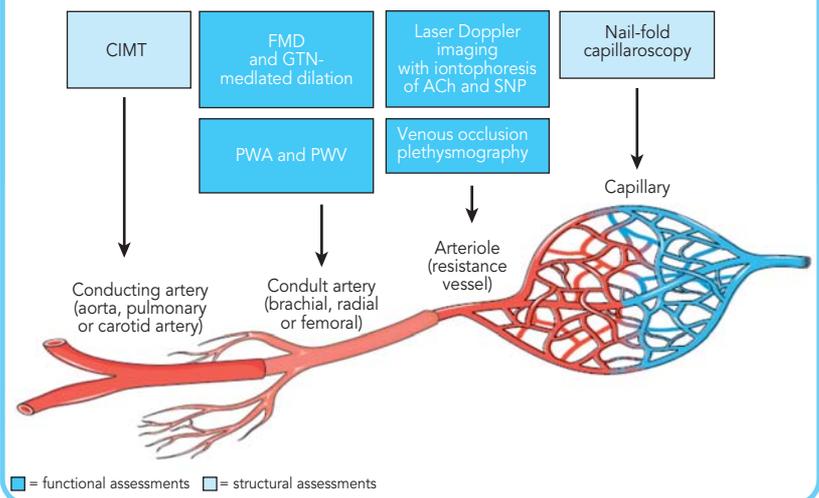


Figura 4

a profonde alterazioni della composizione della massa corporea con 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 reumatoidi, presenza di 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 pazien-

Numerose infatti e assolutamente indiscutibili sono le evidenze per cui i pazienti con AR presentano un notevole incremento di rischio CV maggiore del 50% nonché un eccesso di mortalità ascrivibile a cause CV di circa il 50% rispetto alla popolazione generale.

ti 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 familiare e personale rappresentano ulteriori moltiplicatori del rischio così anche fattori genetici (Shared epitope alleles). Un richiamo anche al ruolo dei Toll like receptors attori principali nel sistema della risposta immune innata la cui attivazione stimola la produzione di citochine, chemochine metalloproteinasi e dunque nella patogenesi dell'AR e dell'aterosclerosi.

Numerose infatti e assolutamente indiscutibili sono le evidenze per cui i pazienti con AR presentano un notevole incremento di rischio CV maggiore del 50% 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 10aa. Si è notato infatti che il rischio assoluto nei soggetti con AR era equivalente a persone con un'età anagrafica maggiore di 10aa. Molto comune è l'interessamento primitivo 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% rilievo post mortem). Altre manifestazioni cardiache comuni comprendono noduli o granulomi, aritmie fatali come importante causa di mortalità; valvulopatie (in particolare insufficienza mitralica) e soprattutto l'insufficienza cardiaca conseguente a malattia ischemica evento invero non raro nei pazienti con AR. L'infarto del miocardio può talora precedere la diagnosi di AR.

Grandi studi epidemiologici non hanno documentato un incremento sproporzionato 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 tale da giustificare questo eccesso di rischio CV.

La suddetta osservazione suggerisce che nei pazienti con AR le tavole di rischio come il Framingham Risk Score (FRS) o il Systematic Coronary Risk Evaluation Score (SCORE) basate sui classici fattori di rischio CV risultano chiaramente inadeguate, sottostimando il rischio CV reale; altri algoritmi utilizzati sono il Reynolds Risk Score (RRS) o piuttosto il QRisk II risk score.

IL FRS validato sulle coorti americane di pazienti esprime, completato con il General CV Risk Profile algorithm, il rischio CV fatale e non a 10 anni

Lo SCORE, validato in Europa, predice il rischio di eventi fatali CV a 10 anni; entrambi i calcolatori non considerano l'infiammazione "per se" fattore di rischio indipendente che conferisce dunque un rischio aggiuntivo nelle patologie reumatiche.

Una evoluzione dello SCORE adeguato secondo le raccomandazioni dell'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 (sierositi, sindrome di Felty, mono-polineuropatia, episcleriti, glomerulo nefriti vasculiti etc.). Ulteriori raccomandazioni non trascurabili dell'EULAR propongono una vaccinazione antinfluenza annualmente e anti pneumococcica ogni 5 anni, valutazioni del rischio cardiovascolare annualmente (Tab. 1).

Il RRS incorpora la proteina C reattiva ad alta sensibilità (PCR) che rappresenta il più sensibile marker dell'infiammazione (nella normale routine clinica) in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio, anche questo calcolatore non sembra comunque soddisfare appieno i criteri predittivi per una popolazione particolare come quella affetta da AR poiché è tarato su valo-

Una evoluzione dello SCORE adeguato secondo le raccomandazioni dell'EULAR ha proposto l'applicazione di un fattore correttivo per adeguare il documentato maggior rischio CV nell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante (AS) e artrite psoriasica alla realtà clinica adeguando lo score, moltiplicando x 1.5 il rischio calcolato con gli algoritmi standard.

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

Recommendations	Level of evidence	Strength 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 the inflammatory burden.	2b-3	B
2. Adequate control of disease activity is necessary to lower the CV risk.	2b-3	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 anti-rheumatic treatment has been changed.	3-4	C
4. Risk score models should be adapted for RA patients by introducing a 1.5 multiplication factor. This multiplication factor should be used when the RA patient 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 manifestations. 	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 risk factors.	2a-3	C
9. Corticosteroids: used the lowest dose possible.	3	C
10. Recommend smoking cessation.	3	C

Tabella 1

ri medi di PCR intorno a 2mg/l sensibilmente predittivi solo in una popolazione normale.

Recentemente è stata infine proposta una versione aggiornata dell'algoritmo QRisk da parte di Hippisley-Cox che include specificatamente l'AR come fattore di rischio indipendente ma anche la fibrillazione atriale, il diabete, la pressione arteriosa in trattamento, l'anamnesi positiva per CVD il body Mass Index (BMI), insufficienza renale cronica e Townsend deprivation score (che considera disoccupazione, auto o casa di proprietà, famiglie numerose).

Ancora più recentemente è stato pubblicato uno studio che valuta la predittività di seguenti algoritmi: FRS, SCORE, RRS e QRISK depurato della componente sociale.

I risultati indicano che almeno in una popolazione europea il QRisk sovrastima la possibilità di eventi CV che i rimanenti 3

calcolatori invece sottostimano comportando in quest'ultimo caso un trattamento assolutamente insufficiente dei tradizionali fattori di rischio.

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.

Recentemente anche lo studio COMORA, che si proponeva di valutare la prevalenza delle comorbidità in pazienti con AR, pur criticabile per i molteplici bias metodologici, conferma l'alta prevalenza di comorbidità nei pazienti con AR nonché la

considerevole variabilità delle stesse nelle varie popolazioni nazionali considerate e soprattutto che il management delle comorbidità risulta tutt'altro che ottimale.

Ad esemplificazione di tutto ciò risulta infatti, che l'abitudine al fumo si documenta nel 3% nei pazienti residenti in Marocco e di uno stratosferico 47.5% in Austria; è facilmente intuibile come la correzione di questo parametro possa influenzare non soltanto lo sviluppo e l'attività dell'AR ma anche direttamente e indirettamente la prognosi CV per gli effetti sulle malattie cardiovascolari o polmonari che rappresentano significative comorbidità di per se dell'AR.

A tutt'oggi non esistono dunque algoritmi validati chiaramente predittivi di eventi CV che possano render conto dello spread tra i classici predittori degli eventi CV e il rischio CV effettivo.

Emerge chiaramente che è necessaria una accurata stima del rischio CV con studi focalizzati su ciascun fattore di rischio CV nell'incrementare il rischio CV globale ciò avrebbe dirette riverberazioni sulle decisioni di intervento nella prevenzione primaria del rischio CV nei pazienti con AR

La doverosa notazione, tutt'altro che secondaria, riguarda l'osservazione che tali pazienti, così come in altre patologie croniche, con comorbidità CV risultano mediamente e frequentemente misconosciuti o sottostimati e non adeguatamente trattati (farmacologicamente e non) per le problematiche cardiovascolari.

È lapalissiano che nella precoce, aggressiva e complessa strategia terapeutica dell'AR mirata ad ottenere il controllo dell'attività di malattia e delle comorbidità a prognosi più infausta bisogna tenere nella giusta considerazione anche le potenziali conseguenze del o dei trattamenti proposti (rischio infettivo, tossicità epatica-renale-polmonare; effetti sul metabolismo, etc...).

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 poiché 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 un gravoso e determinante fattore di rischio. Le nuove strategie terapeutiche di ordine farmacologico sembrano prospetticamente efficaci nel ridurre il rischio di eventi CV oltreché un già acclarato controllo dell'attività di malattia articolare.

Molto promettenti infatti sono i risultati anche recentissimi di numerosi studi che utilizzando i cosiddetti farmaci biologici si propongono parallelamente al controllo dell'artrite come end point primario anche la riduzione degli eventi CV.

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, un costrittivo e continuativo controllo dell'attività articolare della malattia nonché un'alta sensibilità e predisposizione per le comorbidità anche passando attraverso ambulatori dedicati. In conclusione la sfida del reumatologo nel XXI secolo si articola nell'amministrazione della patologia reumatica nella sue complesse e problematiche manifestazioni non solamente d'organo ma globali, proponendo carismaticamente la sua professionalità e facendosi carico degli oneri di coordinamento nella diagnosi, terapia e monitoraggio di tali patologie sempre più drammaticamente emergenti e coinvolgenti.

Bibliografia essenziale

- E E A Arts, C Popa, A A den Broeder et al Performance of four current risk algorithms in prediction cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis Ann Rheum Disease 2014;0:1-7.
- Jette Primdhal, Joan Clausen et al. results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendation Ann Rheum Dis 2013, 72:1771-76.
- Maxime Dougados, Martin SOUBRIER et al Prevalence of comorbidities in RA and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) Ann Rheum Dis 2014; 73:62-68.
- George D Kitas, Sherine e Gabriel Cardiovascular disease in Rheumatoid Arthritis: state of art and future perspectives Ann Rheum Dis 2011; 70: 8-14.
- Amer Sandoo^{1,2}, Jet J. C. S. Veldhuijzen van Zanten Rheumatology 2011;50:2125_2139.
- VF panoulas GS Metsios et al Hypertension in Rheumatoid arthritis Rheumatology 2008;47: 1286-98.
- Te Toms, DP Symmons et al Dyslipidemia in RA: the role of inflammation, drugs lifestyle and genetic factors. Curr Vasc Pharmacol 2010;8:301-26.
- Stavropoulos-Kalinoglou A GS Metsios et al. Underweight and obese states both associate with worse disease activity and physical functions in patients with established Rheumatoid arthritis. Clin Rheum 2009;28.439-44.
- I Del Rincon, GL Freeman et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and RA clinical manifestations to atherosclerosis Arthritis Rheum 2005; 52: 3413-23.
- PA Bacon RJ Stevens et AL. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic disease Autoimmun Review 2002,1:338-47.
- RJ Stevens, KM Douglas et al. Inflammation and atherosclerosis in Rheumatoid arthritis. Expert Rev Mol Med 2005;7:1-24.
- V Pasceri, ETH Yeh A tale of two disease, atherosclerosis and RA Circulation 1999;100: 2124-26.
- PM Ridker CH Hennekens et al. C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-43.