



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno VII - N. 2, 2015

ISSN 2039-8360

UN PAZIENTE IPERTESO IN CURA
CON UNA TRIPLICE ASSOCIAZIONE ANTIIPERTENSIVA

PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE E PREVENZIONE
DELLA DEMENZA: PRENDERE DUE PICCIONI
CON UNA... ASPIRINA?

MISURAZIONE DELLA PRESSIONE
ARTERIOSA NELL'ANZIANO

SGLT2 INIBITORI: UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI
PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI
E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
TUTTE LE MOLECOLE SONO UGUALI?

MALATTIE AUTOIMMUNI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
PSORIASI ED ARTRITE PSORIASICA

Un paziente iperteso in cura con una triplice associazione antiipertensiva <i>Claudio Ferri</i>	4
Protezione cardiovascolare e prevenzione della demenza: prendere due piccioni con una... Aspirina? <i>Francesca Crosta, Raffaella Bocale, Antonio Camerota, Giovambattista Desideri</i>	10
Misurazione della pressione arteriosa nell'anziano <i>Andrea Ungar</i>	15
SGLT2 inibitori: una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete (estratto da "Beyond Glycemia - n. 2, 2015) <i>Anna Solini</i>	20
Farmaci antinfiammatori non steroidei e rischio cardiovascolare: tutte le molecole sono uguali? <i>Francesca Crosta, Pierpaolo D'Onofrio, Antonio Camerota, Angelo Raffaele</i>	27
Malattie autoimmuni e rischio cardiovascolare: psoriasi ed artrite psoriasica <i>Crescenzo Bentivenga</i>	31

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
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

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2015 SINERGIES.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Un paziente iperteso in cura con una tripla associazione antiipertensiva

Claudio Ferri

Università dell'Aquila - Dipartimento MeSVA - Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna
Ospedale San Salvatore - Divisione di Medicina Interna e Nefrologia

I diuretici hanno mostrato vantaggi rispetto alle altre classi di farmaci per quanto attiene la prevenzione dello scompenso cardiaco; i calcioantagonisti si sono dimostrati più efficaci di altre classi di farmaci antiipertensivi nel ridurre l'ictus cerebri e la mortalità per tutte le cause; gli ACE-inibitori si sono dimostrati migliori nella prevenzione della malattia coronarica

Premessa

Il clinico moderno chiede ad un trattamento antiipertensivo di ottenere la riduzione della pressione arteriosa al di sotto di valori sistolo-diastolici pari a 140/90 mmHg nella popolazione generale, 140/85 mmHg in quella diabetica e variabili tra questi e valori più cautelativi - con sistolica contenuta entro i 150 mmHg - nella popolazione anziana (1). Nelle nefropatie proteinuriche di qualsivoglia origine, inoltre, è auspicabile anche il raggiungimento di valori pressori più ridotti (1). Questo è il dettato delle Linee Guida, ma è ovvio come il buon senso debba governare sempre l'approccio al singolo paziente, non di rado ancor più delle Linee Guida stesse.

In una recente meta-analisi, la valutazione di 50 studi clinici randomizzati per un totale di 58 comparazioni tra diversi farmaci antiipertensivi (247.006 pazienti, pari a 1.029.768 pazienti/anno) ha mostrato come tutti i farmaci antiipertensivi siano in grado di ridurre il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (2). Pur tuttavia, soffermandoci solo sui vantaggi classe-specifici, i diuretici hanno mostrato vantaggi rispetto alle altre classi di farmaci per quanto attiene la prevenzione dello scompenso cardiaco; i calcioantagonisti si sono dimostrati più efficaci di altre classi di farmaci antiipertensivi nel ridurre l'ictus cerebri e la mortalità per tutte le cause; gli ACE-inibitori si sono dimostrati migliori nella prevenzione della malattia coronarica e, come gli ARB, lo scompenso cardiaco (2). In una altrettanto recente meta-analisi di tipo network, relativa per buona sostanza al diabete complicato da nefropatia (3), la riduzione pressoria operata

dall'ACE-inibitore ha dimostrato di ridurre la comparsa di insufficienza renale in fase terminale (odds ratio 0.62, intervallo di confidenza al 95% 0.43-0.90). Ciò anche meglio del pur efficace trattamento antiipertensivo indotto dal bloccante del recettore di tipo 1 per l'angiotensina II (odds ratio 0.77, intervallo di confidenza al 95% 0.65-0.92).

In considerazione di quanto sopra, appare evidente come il clinico possa contare da anni su molteplici classi di farmaci antiipertensivi, che non vanno considerate come tutte identiche, bensì come ognuna caratterizzata da suoi "propri" vantaggi (2). In aggiunta a questo, è anche evidente come il medesimo clinico ricorra ormai comunemente nella vita reale alla combinazione di più di due farmaci antiipertensivi (Fig. 1) (4). Ciò perché il buon controllo pressorio, per altro raggiunto ancora troppo raramente nella "vita reale", necessita frequentemente - vuoi per la entità dell'incremento pressorio, vuoi per le comorbidità presenti - dell'uso di almeno tre farmaci. L'uso di una **combinazione di tre farmaci**, d'altra parte, è anche quello che - nella ben nota meta-analisi di Law et al (5) come in tanti studi clinici controllati - ha dimostrato di essere particolarmente efficace nell'indurre non solo un

L'uso di una combinazione di tre farmaci ha dimostrato di essere particolarmente efficace nell'indurre una maggiore riduzione degli eventi cerebrovascolari e cardiaci rispetto a monoterapia ed a combinazione di due farmaci.

Un terzo dei pazienti ipertesi è trattato con tre farmaci. Ciò perchè l'uso di due farmaci può risultare insufficiente in molti pazienti

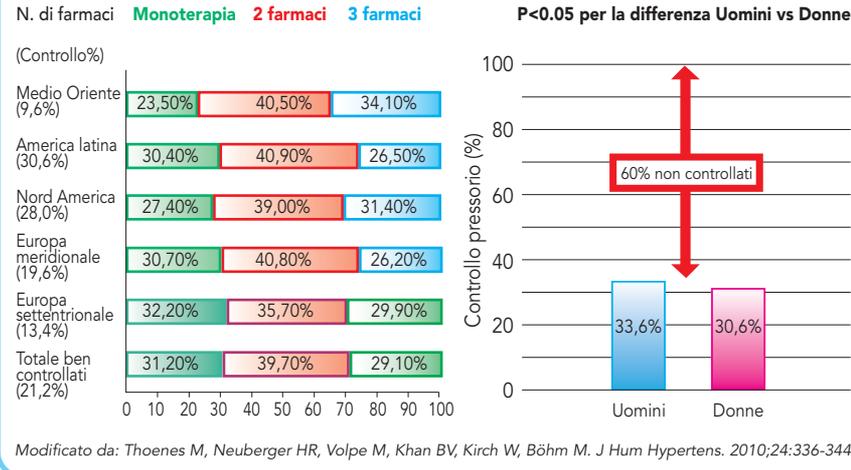


Figura 1

miglior controllo pressorio, bensì anche una maggiore riduzione degli eventi cerebrovascolari e cardiaci rispetto a monoterapia ed a combinazione di due farmaci (Fig. 2). Nel seguente caso clinico esplicativo, pertanto, ci proponiamo di mostrare come il buon controllo pressorio possa essere facilmente raggiunto dalla scelta oculata, fatta volta per volta in base alle necessità individuali del singolo paziente, tra monoterapia, combinazione fissa tra due farmaci oppure di tre farmaci.

Il nostro caso clinico

Il Signor Amilcare è un dirigente statale di 62 anni. Ha un carattere di tipo ansioso e svolge un lavoro stressante, dovendo dirigere tutto il settore manutenzione del Ministero da cui dipende, è sedentario e non particolarmente attento alla dieta. Riferisce di sentirsi sostanzialmente bene. E' in sovrappeso (circonferenza dell'addome 101 cm), ma non è diabetico, come dimostrato da una curva da carico orale effettuata l'anno scorso. Il Sig. Amilcare assume da 3 anni acido acetilsalicilico 100 mg e rosuvastatina 20 mg (entrambi: una compressa dopo cena) a causa di una elevazione del livello di LDL colesterolemia (171 mg/dL) e del reperto ultrasonografico di placche carotidee bilaterali, comprese tra il 10% ed il 15%, di aspetto fibroso. Anche per la non aderenza alla dieta, la risposta alla statina è stata incompleta

(tre mesi fa, LDL colesterolemia = 131 mg/dL). Gli altri esami del sangue sono invece sostanzialmente normali, senza compromissione della funzione renale (volume del filtrato glomerulare calcolato pari a 94 ml/min).

Un test da sforzo è risultato nel 2014 completamente negativo, ma non essendo il Signor Amilcare riuscito a pedalare con efficacia è stato completato con un eco-stress, risultato anch'esso totalmente negativo. E' presente incremento della massa ventricolare sinistra (rimodellamento concentrico senza dilatazione ventricolare) ed è evidente una consistente disfunzione diastolica.

La pressione arteriosa - automisurata dal Signor Amilcare usando l'apparecchio elettronico della moglie - era stata trovata casualmente, nel corso del 2012, stabilmente elevata,

con valori tensivi pari mediamente a 164/115 mmHg, in completa assenza di sintomi. Per questo, il curante aveva accuratamente escluso la possibile presenza di una ipertensione secondaria e prescritto immediatamente una terapia fondata sulla "tradizionale" combinazione tra ramipril 5 mg

L'uso di tre farmaci antiipertensivi garantisce un miglior controllo pressorio ed una maggiore riduzione degli eventi cerebrovascolari e cardiaci

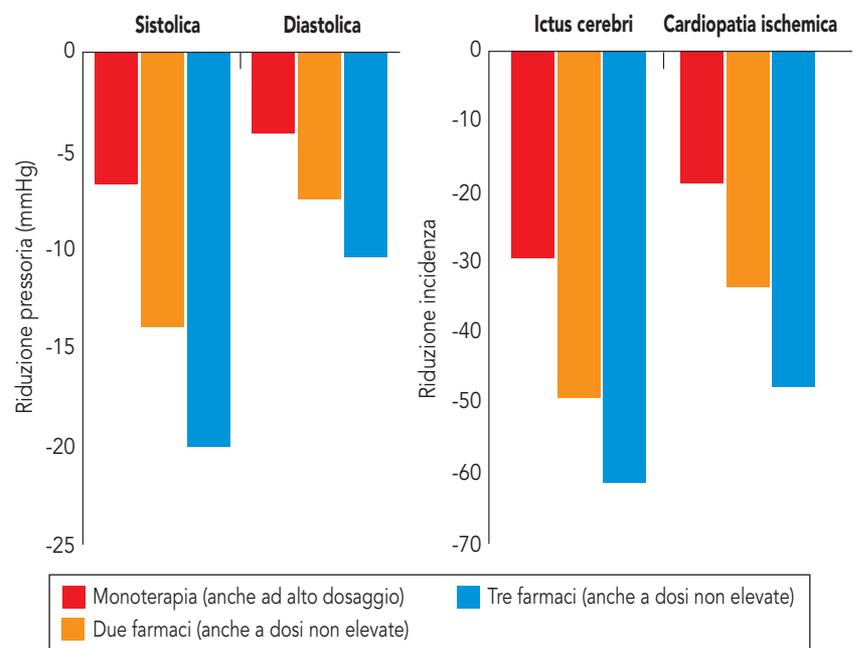


Figura 2

ed idroclorotiazide 12.5 mg. Ciò con evidente riduzione - ma non normalizzazione - della pressione arteriosa sistolica e diastolica, sempre valutata (trisettimanalmente) mediante automisurazione e confermata nell'ambulatorio dal medico in due occasioni (Fig. 3).

In virtù della non normalizzazione pressoria e dello stress professionale cui il Signor Amilcare afferma di essere quotidianamente esposto, il medico curante prescriveva un controllo della pressione arteriosa mediante monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore. Tale esame non mostrava però nulla a favore di una possibile ipertensione falsamente resistente, confermando una pressione arteriosa ancora elevata, in presenza di un normale ritmo circadiano. Pertanto, lo stesso medico curante rinforzava con il Signor Amilcare i consigli relativi alla dieta iposodica ed ipocalorica ed alla necessità di passeggiare ogni giorno per 40 minuti, aumentando simultaneamente il dosaggio della combinazione tra farmaci antiipertensivi fino a ramipril 10 mg + idroclorotiazide 25 mg.

L'aderenza del Sig. Amilcare nei confronti della dieta e dell'attività fisica era però modesta e, ne consegue, la riduzione pressoria indotta dall'aumento delle dosi di entrambe le componenti della combinazione prescelta certamente buona, ma ancora insufficiente (Fig. 3).

In considerazione di quanto sopra, il curante prescriveva al Sig. Amilcare una **triplice combinazione** - comunemente usata (come successivamente commenteremo) in molti studi

Appena una settimana di questa triplice terapia in combinazione fissa, la pressione arteriosa del Signor Amilcare era finalmente perfettamente controllata.

clinici controllati ed ora disponibile anche in **combinazione fissa** - scegliendo quindi di restare all'interno della classe degli ACE-inibitori, ma passando al perindopril 10 mg, di sommare a quest'ultimo il calcioantagonista diidropiridinico amlodipina, sempre 10 mg, e, infine, anche il diuretico indapamide - sulfonamide non caratterizzata da effetti metabolici avversi, in ciò includendo l'insorgenza di ipokaliemia, nonché dotata di un certo potere vasodilatante diretto, indipendente dall'attività saluretica (6) - alla dose intermedia di 1.5 mg. Tutto, come anticipato più sopra, in una singola compressa quotidiana.

Dopo appena una settimana di questa triplice terapia in combinazione fissa, e quindi stabilmente nel tempo, la pressione arteriosa del Signor Amilcare - persistentemente non aderente ai suggerimenti relativi allo stile di vita pur erogati nuovamente con pazienza dal medico curante - era quindi, finalmente, perfettamente controllata (Fig. 3).

In atto, il Signor Amilcare è in ottima salute ed attende di poter andare in pensione, tra qualche anno. La prossima visita medica è prevista tra 3 mesi. Il controllo ecocardiografico per valutare la massa ventricolare sinistra e la disfunzione diastolica verrà eseguito tra 6 mesi. Sempre tra 6 mesi il Signor

Amilcare dovrà controllare i diversi parametri metabolici e lo stato delle placche carotidee da cui è affetto.

Commento

Ciò che è accaduto al Signor Amilcare è estremamente comune. Uno stile di vita non adeguato, con inattività fisica ed eccessivo apporto di calorie e sale da cucina; la presenza di stress lavorativo ed un carattere ansioso hanno portato in alto la pressione arteriosa e l'LDL-colesterolo. Questo ha danneggiato il cuore (presenza ecocardiograficamente accertata di cardiopatia ipertensiva) ed i vasi (presenza ultrasonograficamente accertata di placche determinanti una stenosi pari al 10-15% in entrambe le carotidi).

A causa della scarsa aderenza alle prescritte modificazioni dello stile di vita, la LDL-colesterolemia è rimasta al di sopra del target auspicabile, mentre una terapia di combinazione consolidata come quella fondata su ramipril+idroclorotiazide - anche quando usata

Risposta pressoria (automisurazione) alla terapia di combinazione "tradizionale" tra due farmaci e, successivamente, all'innovativa terapia di combinazione fissa fra tre farmaci Dati basali e dopo 4, 8, 9 e 18 settimane

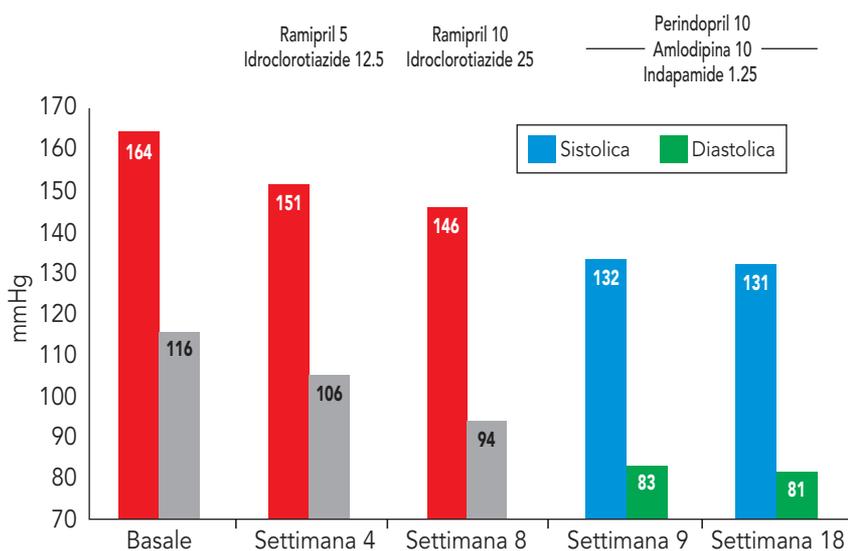


Figura 3

a dosaggio pieno per entrambe le componenti - è riuscita a ridurre consistentemente, ma non a normalizzare la pressione arteriosa. La terapia perindopril+indapamide e perindopril+indapamide+amlodipina, in particolare, è stata oggetto di diverse valutazioni meta-analitiche e post hoc (7,8). Per quanto attiene il perindopril, nella meta-analisi di van Wark et al (7) sono stati presi in considerazione ben 158.998 pazienti. Quando sono stati analizzati gli studi ASCOT-BPLA, ADVANCE ed HYVET, rispettivamente condotti con **amlodipina+perindopril**, **perindopril+indapamide** oppure **indapamide+perindopril**, è stato possibile mettere in evidenza una **significativa riduzione della mortalità totale**, con riduzioni oscillanti tra il -11% (ASCOPT-BPLA) ed il -21% (HYVET) (Fig. 4). Per quanto attiene la triplice combinazione, invece, la recente disamina post hoc di Chalmers et al (8) ha preso in considerazione gli 11.140 pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con perindopril+indapamide in combinazione fissa nel contesto dello studio ADVANCE. I pazienti simultaneamente trattati con un calcioantagonista diidropiridinico, sovente rappresentato proprio dall'amlodipina, erano 3.427. In questo gruppo la **riduzione della mortalità totale** è risultata pari al -28%, a fronte di una riduzione pari al -5% osservata nel gruppo (n= 7.713) trattato solo con perindopril+indapamide (p=0.02) ed al 14% globalmente osservato (Fig. 4). La **mortalità cardiovascolare** era anche **ridotta** maggiormente dalla triplice combinazione **perindopril+indapamide+calcioantagonista** (-12%) versus la duplice combinazione perindopril+indapamide (-6%). Di particolare rilievo clinico, il trattamento era non solo sicuro, ma anche ben tollerato, senza alcun incremento degli eventi avversi con la triplice versus la duplice combinazione. Quanto sopra dimostra quindi come la combinazione fissa fondata su **perindopril+indapamide+amlodipina** possa essere razionale e vantaggiosa in termini di **simultanea riduzione pressoria, degli eventi cardiovascolari e della mortalità totale** (7,8).

Quanto sopra dimostra quindi come la combinazione fissa fondata su perindopril+indapamide+amlodipina possa essere razionale e vantaggiosa in termini di simultanea riduzione pressoria, degli eventi cardiovascolari e della mortalità totale.

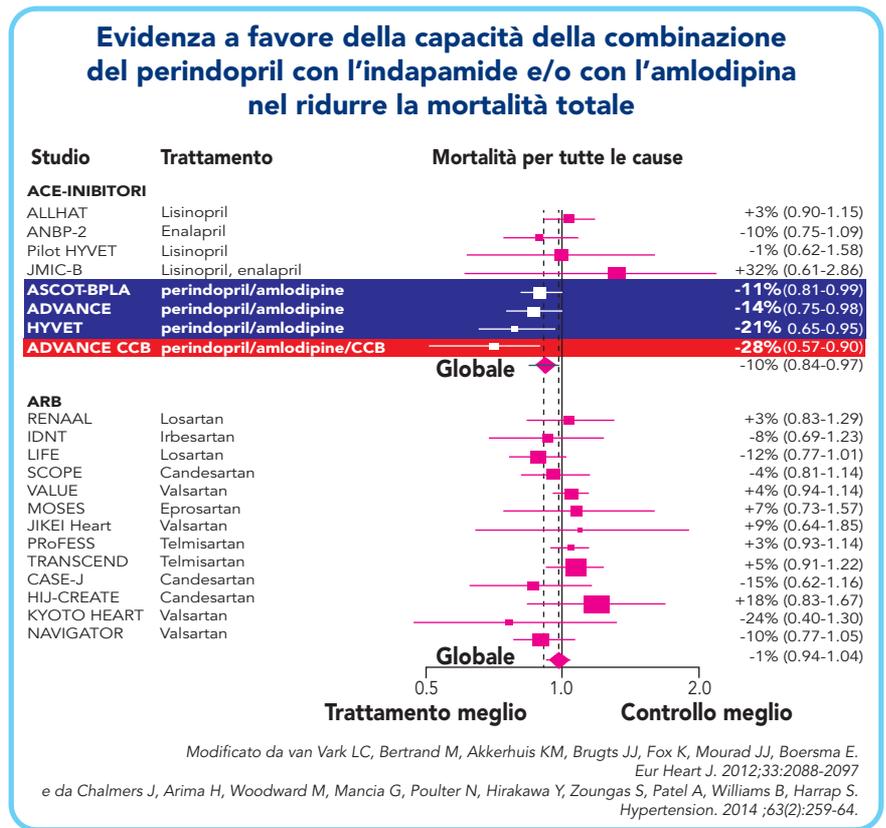


Figura 4

Ciò avviene sia per la sinergia cardioprotettiva esistente tra le differenti componenti, sia - come testimoniato dal caso paradigmatico del nostro Signor Amilcare - per la sinergia antiipertensiva che le tre componenti esercitano tra loro. In accordo con questo assunto, in un recente ed elegante studio (9) - cui è stato dato il fantasioso nome di PIANIST - (Fig. 5) è stato studiato il paziente iperteso "comune", cioè spesso non giovane ed affetto da molteplici comorbidità, tali da caratterizzarlo per la presenza di un rischio cardiovascolare almeno elevato. Tale tipo paziente, qualora non rispondente alla "tradizionale" terapia di combinazione fondata su un bloccante del sistema renina-angiotensina-aldosterone + un tiazidico o l'amlodipina, è stato nel PIANIST facilmente controllato dal passaggio alla terapia di combinazione fissa fondata sui tre farmaci già vantaggiosamente utilizzati nell'ADVANCE-CCB (Fig. 4) (8), cioè perindopril+indapamide+amlodipina. Di particolare interesse clinico, una eccellente riduzione della pressione arteriosa sistodiastolica era ottenuto con questa innovativa "triplice" combinazione fissa qualunque fosse il livello tensivo iniziale e qualunque fosse la combinazione che, in precedenza, non aveva esitato nel buon controllo pressorio (Fig. 6) (9). In accordo con questi due aspetti, le riduzioni pressorie indotte dalla combinazione fissa

Studio PIANIST

**Caratteristiche della popolazione studiata:
4.731 pazienti ipertesi non controllati da una precedente
terapia antiipertensiva in disparate combinazioni**

- Età media 63,8 anni
- Pressione arteriosa iniziale: 160.5/93.8 mm Hg
- Durata media dell'ipertensione: 11,9 anni
- Dislipidemia 63.9%
- Obesità 45.4%
- Fumatori 36.7%
- Cardiopatia ischemica 36.0%
- Diabete 32.9%
- Familiarità per malattie cardiovascolari 51.4%

➔ Cambio a: perindopril+indapamide+amlodipina
(10/2.5/5 e 10/2.5/10) per 4 mesi

Modificato da: Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators.
Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(2):137-45

Figura 5

perindopril+indapamide+amlodipina, quando valutate in tutta la popolazione del PIANIST (Fig. 7), erano tali da superare ampiamente i 25 mmHg per la pressione arteriosa sistolica ed i 10 mmHg per quella diastolica. Considerando come la base di partenza fosse quella di un paziente già trattato con due farmaci antiipertensivi, pertanto, appare evidente come sussista una evidente sinergia tra l'ACE-inibitore perindopril,

Per la evidente protezione metabolica esercitata dalla tripla combinazione fissa perindopril+indapamide+amlodipina, invece, non si può non richiamare come gli effetti metabolici favorevoli esercitati dall'ACE-inibitore perindopril siano lasciati intatti dall'uso di un diuretico dissimile dai comuni tiazidici come è l'indapamide.

l'inibizione dei canali del calcio sensibili alle diidropiridine operata dall'amlodipina e la deplezione sodica indotta dall'indapamide.

In questo contesto, è rilevante osservare come tanto il Signor Amilcare, quanto i 4.731 pazienti dello studio PIANIST abbiano ben tollerato il trattamento. Ciò non solo in termini di eventuali eventi avversi, assenti nel nostro paziente e rari nello studio PIANIST, bensì anche di una eccellente tollerabilità metabolica (Fig. 8).

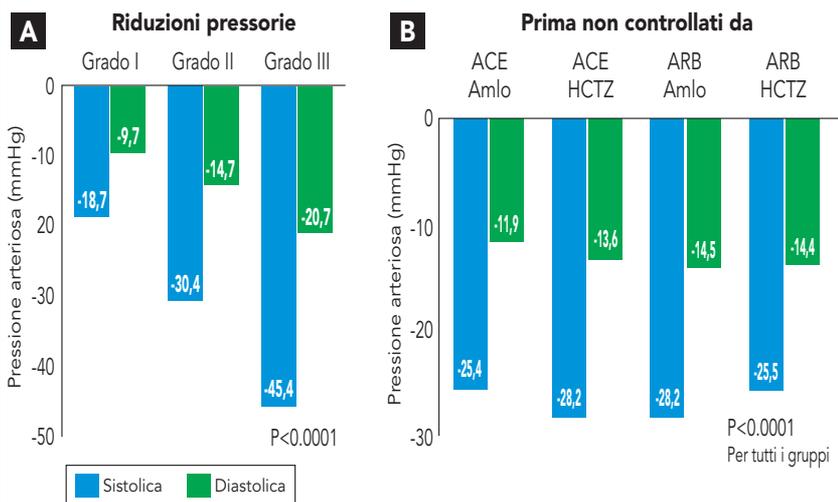
Per spiegare la rarità dell'insorgenza di edema declive (riscontrabile in appena lo 0.2% dei pazienti nel PIANIST) è stata invocata la vasodilatazione simultaneamente arteriolare e venulare che viene indotta dalla combinazione perindopril+amlodipina. Tale simultaneità, infatti, determinerebbe la drastica riduzione della pressione intravenulare - aumentata invece dall'amlodipina in monoterapia - e, quindi, la riduzione nella comparsa di questo innocuo, ma talora fastidioso evento avverso (9). Per la evidente protezione metabolica esercitata dalla tripla combinazione fissa perindopril+indapamide+amlodipina,

invece, non si può non richiamare come gli effetti metabolici favorevoli esercitati dall'ACE-inibitore perindopril siano lasciati intatti dall'uso di un diuretico dissimile dai comuni tiazidici come è l'indapamide. In accordo con questa ipotesi, una recente comparazione (10) effettuata tra idroclorotiazide ed indapamide in 56 ipertesi affetti da diabete mellito di tipo 2 ha non solo confermato l'eccellente tollerabilità metabolica ed elettrolitica di indapamide, ma anche la sua esclusiva capacità - non rilevabile per idroclorotiazide - di migliorare la performance ventricolare sinistra e la funzione endoteliale. Ciò è legato al fatto che indapamide, un diuretico completamente diverso per struttura chimica rispetto ai comuni tiazidici, a differenza di questi è dotato sia di un effetto ipokaliemizzante praticamente inconsistente, sia di un'azione vasodilatante diretta, mai descritta come è noto per i tiazidici.

Studio PIANIST

Riduzioni pressorie indotte in 4.731 pazienti precedentemente non controllati, dopo interruzione della precedente terapia e nuova prescrizione della combinazione fissa perindopril+indapamide+amlodipina.

Suddivisione in base a: grado di ipertensione (A) e precedente terapia (B)



Modificato da: Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(2):137-45

Figura 6

combinazioni fisse tra due di loro - ha consentito di normalizzare la pressione arteriosa in un paziente sessantaduenne, tanto complesso quanto di comune osservazione, in presenza di una eccellente tollerabilità metabolica, elettrolitica e generale.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PE, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 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;31: 1281-1357.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(7):1321-41.
3. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M, de Berardis G, Ruospo M, Strippoli GF. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015 May 20.
4. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010;24(5):336-44.
5. Law M R, Wald N J, Morris J K, Jordan R E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1434.
6. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(10):1515-26.
7. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088-97.
8. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hiraoka Y, Zoungas S, Patel A, Williams B, Harrap S. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64.
9. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45.
10. Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M, Cinteza M, Granger C, Ciobanu AO. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J*. 2014;168(4):446-56.

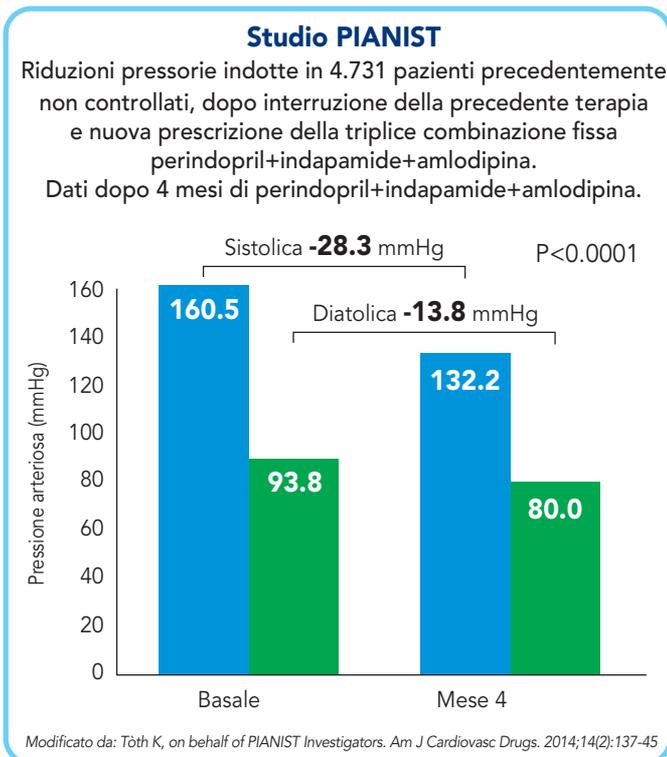


Figura 7

Conclusione

L'uso di una innovativa terapia di combinazione fissa - fondata su tre farmaci (perindopril+indapamide+amlodipina) già vantaggiosamente usati in monoterapia oppure in

Studio PIANIST
 Perindopril-indapamide+amlodipina: impatto metabolico neutro oppure protettivo e rarità della comparsa di edema declive

Variabile	Basale	Mese 4	Variazione (%)	Valore di p
Colesterolemia (mmol/L)	5.6	5.0	-9.5%	<0.0001
Trigliceridemia (mmol/L)	2.1	1.8	-11.5%	<0.0001
Glicemia (mmol/L)	6.3	6.0	-4.9%	<0.0001
HbA1c (%)	7.2	7.2	-0.3%	<0.0001
Uricemia (micromol/L)	323.0	311.6	-3.5%	<0.0001
Creatininemia (mmol/L)	90.9	88.8	-2.3%	<0.0001
Potassiemia (mmol/L)	4.4	4.4	-0.5%	0.004
Sodiemia (mmol/L)	139.5	139.4	-0.1%	0.4

Edema declive = 0.2% dei pazienti trattati

Modificato da: Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45

Figura 8

Protezione cardiovascolare e prevenzione della demenza: prendere due piccioni con una... Aspirina?

Francesca Crosta¹, Raffaella Bocale², Antonio Camerota¹, Giovambattista Desideri¹

¹Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

²Complesso Integrato Columbus, Roma

Nel corso degli ultimi decenni l'invecchiamento della popolazione nei paesi occidentali ha determinato un progressivo aumento della diffusione della demenza che sempre più sta assumendo i connotati di una vera e propria epidemia

Nel corso degli ultimi decenni l'invecchiamento della popolazione nei paesi occidentali ha determinato un progressivo aumento della diffusione della demenza che sempre più sta assumendo i connotati di una vera e propria epidemia (1). Le implicazioni socio-sanitarie che ne derivano sono non poco preoccupanti se si considera la severità della patologia, che nel volgere di alcuni anni dall'esordio porta alla completa perdita dell'autosufficienza, e la scarsa efficacia delle risorse terapeutiche attualmente disponibili nell'arrestarne o nel rallentarne l'iter evolutivo (1). La prevalenza della demenza, peraltro, è destinata ad aumentare ulteriormente nel prossimo futuro parallelamente alla progressiva espansione di quelle fasce di età in cui il rischio di sviluppare demenza è maggiore (1). L'età, infatti, rappresenta il più importante fattore di rischio per demenza la cui prevalenza raddoppia ogni 5 anni di età - dal 2.8% tra i 70 e i 74 anni, al 38.6% tra i 90 e i 95 anni (1). In realtà, pur essendo verosimile che alcune modificazioni involutive cerebrali che accompagnano il fisiologico progredire degli anni possano favorire la comparsa di demenza, i dati sui centenari sembrano sconfiggere l'assunto che lo sviluppo di un variabile grado di deterioramento cognitivo fino alla demenza conclamata rappresenti il destino ineludibile di chi invecchia (2). All'opposto, numerose evidenze derivanti da studi longitudinali suggeriscono la possibilità che lo sviluppo di demenza in età senile rappresenti

nella generalità dei casi il frutto della cronica esposizione nel corso della vita ad uno o più fattori di rischio cardiovascolare - dall'ipertensione all'ipercolesterolemia, dal diabete mellito all'obesità - che nell'età avanzata porterà all'espressione fisiopatologica e all'estrinsecazione clinica ora della malattia di Alzheimer, ora della demenza vascolare ora, come più spesso accade, di forme miste Alzheimer-demenza vascolare (3,4,5). Queste evidenze, di grande interesse fisiopatologico, hanno anche una rilevanza pratica di assoluto rilievo in quanto aprono le porte a possibili strategie di intervento preventivo che ad oggi rappresentano le sole concrete possibilità di intervento in cui riporre le speranze di arginare la diffusione epidemica della demenza da più parti preconizzata per gli anni a venire. In questo ambito appaiono meritevoli di particolare attenzione alcune evidenze, preliminari ma estremamente convincenti, che l'assunzione di aspirina a basse dosi - da anni cardine indiscusso della prevenzione cardiovascolare - possa esercitare un effetto protettivo nei riguardi del deterioramento cognitivo.

L'assunzione di aspirina a basse dosi - da anni cardine indiscusso della prevenzione cardiovascolare - possa esercitare un effetto protettivo nei riguardi del deterioramento cognitivo.

Rischio cardiovascolare e deterioramento cognitivo

Le evidenze della letteratura scientifica dimostrano l'esistenza di una stretta relazione tra rischio cardiovascolare e deterioramento cognitivo (4). È interessante notare che questa "condizione di rischio" non riguarda solo la demenza vascolare, condizione clinica intuitivamente "vicina" alle patologie cardiovascolari, ma anche la malattia di Alzheimer, fino ad un recente passato considerata come una condizione clinica dovuta sostanzialmente a meccanismi neurodegenerativi innescati dalla deposizione di beta amiloide. Numerosi studi, sia trasversali che longitudinali, hanno dimostrato, ad esempio, l'esistenza di una stretta associazione tra ipertensione arteriosa e demenza sia di tipo vascolare che di Alzheimer (6,7). Il paziente iperteso, inoltre, anche senza evidenza clinica di malattia cerebrovascolare, presenta performance cognitive mediamente inferiori rispetto al normoteso (8). È interessante notare come la relazione tra pressione arteriosa e declino cognitivo sia di tipo lineare ed evidente già a partire da valori di pressione normali-alti (8), a suggerire l'esistenza di un continuum di lesività cerebrale da parte dell'ipertensione che spazia da una modesta compromissione delle funzioni corticali superiori alla demenza conclamata. Le potenzialità dementigene del diabete mellito appaiono non inferiori a quelle dell'ipertensione (9). La presenza di diabete mellito, infatti, espone il paziente ad un aumentato rischio di sviluppare sia demenza vascolare che malattia di Alzheimer (9). Peraltro, la relazione tra metabolismo del glucosio e funzione/disfunzione cognitiva appare talmente stretta che alcuni ricercatori si sono spinti, forse provocatoriamente, ad etichettare la malattia di Alzheimer come diabete mellito di tipo 3 (9,10). La lesività dei fattori di rischio cardiovascolare nei confronti delle funzioni corticali superiori è evidentemente mediata dal danno vascolare, funzionale e/o anatomico, capace di determinare una riduzione critica, diffusa o distrettuale, del flusso ematico cerebrale (4,11). Non meno rilevanti appaiono alcuni meccanismi addizionali di danno cerebrale quali l'induzione di uno stato di flogosi cronica, l'aumento dello stress ossidativo, la modulazione della fosforilazione della proteina tau, coinvolta nella formazione delle lesioni neurofibrillari, e l'alterazione del metabolismo della beta-amiloide, costituente fondamentale delle lesioni istopatologiche caratteristiche della malattia di Alzheimer (9,12). Il coinvolgimento dei fattori di rischio cardiovascolare nella fisiopatogenesi del deterioramento cognitivo trova ulteriore conferma nell'evidenza che l'implementazione del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare rallenta la progressione del deterioramento cognitivo iniziale e la sua transizione verso la demenza conclamata (13). Come ogni strategia di prevenzione che voglia essere realmente efficace deve necessariamente prevedere la precocità dell'intervento

Le evidenze della letteratura scientifica dimostrano l'esistenza di una stretta relazione tra rischio cardiovascolare e deterioramento cognitivo.

preventivo medesimo, prima che siano prodotte a livello dei diversi organi bersaglio delle alterazioni biochimiche e/o strutturali poco o nulla suscettibili di regressione anche a seguito del più efficace intervento correttivo dei fattori di rischio. Questo "fallimento parziale" dell'intervento preventivo - comunemente noto come rischio residuo - nel caso delle funzioni cognitive vanifica la reale portata dell'intervento stesso perché l'estrinsecazione clinica del deficit cognitivo è preceduta nella sua insorgenza dallo sviluppo e dalla progressione di quei meccanismi fisiopatologici che, determinando la progressiva riduzione della "ridondanza" delle funzioni cognitive propria del nostro cervello, rendono il deficit stesso suscettibile di regressione (14).

Aspirina e protezione vascolare

Tutte le linee guida internazionali raccomandano l'uso di aspirina in chi ha già avuto un evento. L'assunzione di aspirina a basse dosi, infatti, riduce mediamente di un quinto gli eventi cardiovascolari (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e morte per cause vascolari) nei pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus o attacco ischemico transitorio (15). In termini assoluti si tratta di una riduzione dell'incidenza annuale di eventi non fatali pari a circa 10-20 per 1000 pazienti con una riduzione più contenuta, ma comunque significativa, della mortalità per cause vascolari. In questi pazienti il beneficio netto derivante dall'assunzione di aspirina in termini di protezione cardiovascolare viene solo minimamente inficiato dall'aumento del rischio emorragico, soprattutto rappresentato dai sanguinamenti gastrointestinali, in quanto quest'ultimo è nettamente inferiore, in media dalle 20 alle 50 volte, rispetto alla riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari (15). Le evidenze sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria sono, invece, meno definite come ben si deduce dalla non completa concordanza delle linee guida internazionali che ora raccomandano e ora sconsigliano l'uso di aspirina in chi non ha mai avuto un evento cardiovascolare. Ma quando il dubbio amletico se usare o meno l'aspirina ci assale... il ragionamento clinico e fisiopatologico può venirci in soccorso. Infatti, nella prevenzione cardiovascolare primaria, dove il rischio di sviluppare eventi aterotrombotici per ogni singolo paziente è generalmente basso, è essenziale la stima del rischio individuale di base al fine di soppesare gli effetti collaterali della terapia, come il sanguinamento (16). Il rischio cardiovascolare può essere visto come un continuum, pas-

sando dalla prevenzione primaria in soggetti giovani totalmente sani, alla prevenzione primaria dei soggetti ad alto rischio ed, infine, alla prevenzione secondaria (16). È difficile immaginare che, percorrendo lo spettro del rischio cardiovascolare dalla prevenzione secondaria a quella primaria, si possa realizzare una riduzione brusca del rapporto rischio-beneficio della terapia con aspirina. La natura di solito non fa salti. Dal punto di vista operativo si dovrebbe individuare un livello soglia di rischio oltre il quale l'uso di aspirina possa produrre più benefici che eventi avversi. In linea con la posizione dell'European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, una Consensus italiana intersocietaria (16) propone di porre tale soglia a livello di un rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte, IM e ictus) $\geq 2/100$ pazienti-anno, secondo le stime di rischio più accurate e specifiche per ogni paese (Fig. 1), atteggiamento senza dubbio conservativo perché opportunamente privilegia la sicurezza rispetto all'efficacia (16). Le evidenze scientifiche, infatti, suggeriscono la possibilità che i vantaggi in termini di prevenzione in corso di trattamento con aspirina possa superare gli eventuali rischi anche prima del livello di 2/100 pazienti-anno, ma prudentemente è bene considerare "un'area di incertezza" a livelli di rischio da 1 a 2/100 pazienti-anno, in cui la decisione di prescrivere o non prescrivere l'aspirina è lasciata alla discrezione del medico e alle preferenze del paziente (16). Nel corso degli ultimi 10 anni alcune interessanti evidenze hanno portato ad ipotizzare che nella scelta se utilizzare o meno l'aspirina in chi non ha mai avuto eventi cardiovascolari debbano essere considerati anche i potenziali benefici che potrebbero derivare dall'assunzione di questo farmaco in ambiti patologici apparentemente distanti da quello delle malattie cardiovascolari (17). Le evidenze di un possibile effetto dell'aspirina sulla prevenzione della mortalità per neoplasie, derivanti dapprima da casistiche di pazienti affetti da cancro del colon-retto e successivamente confermate per altre neoplasie, in particolare per gli adenocarcinomi, certamente possono indurre il clinico ad una maggiore riflessione sull'opportunità di utilizzare l'aspirina in prevenzione primaria pur senza avere, ad oggi, gli strumenti per l'uso di questo farmaco primariamente per la prevenzione delle neoplasie. Peraltro, volendo ipotizzare una riduzione del rischio oncologico anche solo del 10% - stima decisamente conservativa rispetto ai dati oggi disponibili - associata al beneficio cardiovascolare, si arriverebbe ad un beneficio clinico netto favorevole del trattamento con aspirina in prevenzione primaria anche nei pazienti a rischio cardiovascolare medio.

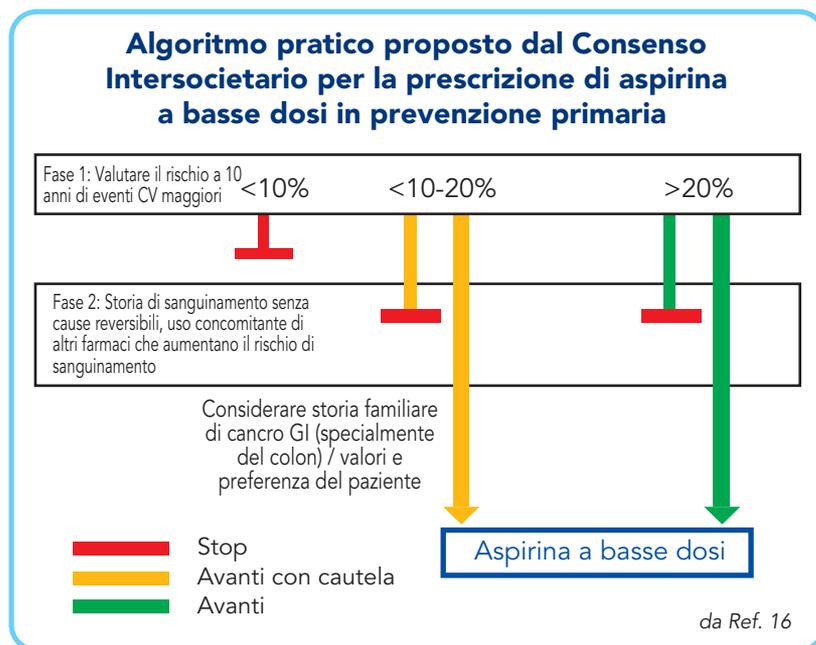


Figura 1

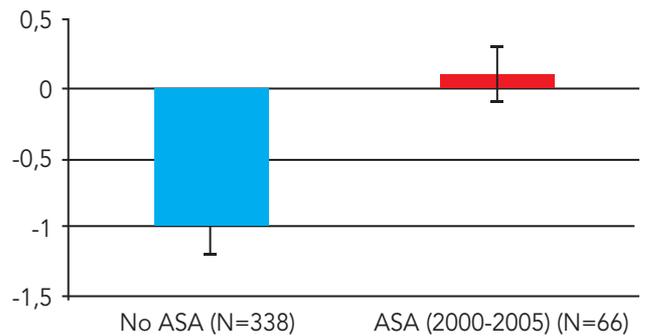
Aspirina e prevenzione del deterioramento cognitivo

La letteratura scientifica sul possibile effetto preventivo dei farmaci antinfiammatori non steroidei nei riguardi della demenza è piuttosto ricca ma con evidenze non sempre concordanti (18-22). Se da un lato gli studi di popolazione nella generalità dei casi hanno evidenziato una relazione favorevole tra assunzione di FANS e rischio di demenza (18,20,22,23), gli studi randomizzati controllati non hanno confermato le evidenze degli studi di popolazione (22,24). Nonostante questo non trascurabile interesse della letteratura scientifica nei riguardi del possibile effetti protettivo dei FANS sulle funzioni cognitive, pochi studi hanno rivolto l'attenzione al possibile ruolo dell'acido acetilsalicilico in questo ambito (19,20,25,26) derivandone evidenze anche in questo caso ora negative (19,20) ora positive (25,26). Nel Baltimore Longitudinale Study on Aging, che ha arruolato pazienti con una età media di 51 anni, l'assunzione di aspirina è risultata associata ad un migliore punteggio nei test neuropsicologici, incluso il Mini Mental State Examination (MMSE), suggerendo la possibilità di un effetto protettivo di aspirina (27). Il Women's Health Study, studio in doppio cieco controllato con placebo condotto in donne nella generalità dei casi sane e con un età media di 66 anni, non ha invece mostrato alcun effetto evidente di aspirina sulle funzioni cognitive nella popolazione generale (28). Va considerato che lo studio prevedeva la somministrazione di aspirina 100 mg a giorni alterni, regime terapeutico che probabilmente non era in grado di garantire un sufficiente grado di inibizione piastrinica tale da consentire da un lato una ade-

guata prevenzione in donne sostanzialmente sane e dall'altra una efficace azione protettiva sulle funzioni cognitive. E' interessante tuttavia notare che lo studio ha evidenziato alcuni effetti favorevoli sulle funzioni cognitive in alcuni sottogruppi di individui quali le donne fumatrici o quelle dislipidemiche (28). Questo dato appare di non trascurabile rilevanza se si considera che il deterioramento cognitivo, dalle sue forme più lievi alla demenza conclamata, e le patologie cardiovascolari condividono sostanzialmente gli stessi fattori di rischio. A questo riguardo appaiono di grande interesse le evidenze di uno studio svedese, che ha incluso 681 donne di età compresa tra 70 e 92 anni ad elevato rischio cardiovascolare (il 95.4% delle donne arruolate aveva un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10%), 129 delle quali già in trattamento con aspirina a basse dosi (75-160 mg/die) (29). Al termine del follow-up della durata di 5 anni le donne che avevano assunto aspirina hanno presentato un minor declino cognitivo rispetto a quelle che non l'avevano assunta (Fig. 2). La differenza è risultata soprattutto evidente considerando le donne che hanno assunto aspirina per tutta la durata dello studio rispetto a quelle che avevano iniziato il trattamento nel corso del follow-up (n.66 vs n.338, p=0.004). Non sono state osservate differenze tra i gruppi considerati per quanto riguarda il rischio di demenza. Questi risultati confermano da un lato l'influenza sfavorevole della condizione di elevato rischio cardiovascolare sulle funzioni cognitive e dall'altro la possibilità di contrastare questa influenza con l'aspirina. Il fatto che lo studio non abbia invece evidenziato alcun effetto significativo di aspirina sulla sviluppo di demenza trova la sua plausibile interpretazione fisiopatologica nel fatto che la comparsa di questa condizione clinica nel corso di un follow-up di 5 anni, relativamente breve se misurato con la scala temporale della patogenesi della demenza (mediamente della durata di 20 anni), è espressione di un percorso fisiopatologico ormai avanzato, difficilmente arrestabile con un intervento preventivo e/o terapeutico.

Per ciò che attiene i meccanismi che potrebbero sottendere questo effetto protettivo di aspirina nei riguardi delle funzioni cognitive, è ipotizzabile un ruolo proprio dell'inibizione irreversibile della produzione del trombossano A² da parte delle piastrine che è alla base dell'effetto antiaggregante del farmaco e che è specifico dell'aspirina, mentre altri FANS, quali ibuprofene e diclofenac, sono inibitori solo reversibili di questo enzima (30,31). A basse dosi l'aspirina esercita, infatti, un effetto princi-

L'assunzione di aspirina nel corso dello studio è risultato associato ad un miglioramento delle funzioni cognitive valutate con il MMSE



da Ref. 29

Figura 2

palmente antiaggregante, mentre l'effetto antinfiammatorio appare piuttosto modesto (32,30). E' ipotizzabile, quindi, che aspirina possa influenzare favorevolmente le performance cognitive riducendo l'aggregazione piastrinica e migliorando la perfusione cerebrale. Peraltro, le piastrine attivate rappresentano anche la principale fonte del ligando solubile di CD40, una molecola dotata di una potente azione proinfiammatoria di cui è stato ipotizzato il coinvolgimento fisiopatologico anche nella progressione della malattia di Alzheimer (33). E' possibile, inoltre, che l'inibizione di ciclossigenasi 2 da parte di aspirina possa determinare la produzione di mediatori che esercitano un effetto protettivo anche a livello cerebrale. Aspirina, infatti, è in grado di acetilare la ciclossigenasi 2 indirizzandone l'attività catalitica non più verso gli intermediari metabolici della biosintesi delle prostaglandine e del trombossano, ma verso la produzione di substrati per l'enzima lipossigenasi con produzione di 15-epi-lipoxina A⁴ (34). La ciclossigenasi acetilata da aspirina è, inoltre, in grado di produrre composti bioattivi denominati resolvine a partire non solo dall'acido arachidonico, ma anche dagli acidi grassi polinsaturi docosaesaenoico e eicosapentaenoico (34).

Conclusioni

A oltre cento anni dalla sua scoperta l'aspirina è ancora un farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare. Le evidenze della letteratura scientifica forniscono l'interessante prospettiva che il "campo di azione" di questo farmaco possa aprirsi verso orizzonti fino ad un recente passato neanche immaginabili quali la prevenzione delle neoplasie e, più recentemente, della demenza. La solidità delle evidenze ha spinto il National Institute on Aging a finanziare il mega-trial clinico

Al termine del follow-up della durata di 5 anni le donne che avevano assunto aspirina hanno presentato un minor declino cognitivo rispetto a quelle che non l'avevano assunta.

Le evidenze della letteratura scientifica forniscono l'interessante prospettiva che il "campo di azione" di questo farmaco possa aprirsi verso orizzonti fino ad un recente passato neanche immaginabili quali la prevenzione delle neoplasie e, più recentemente, della demenza.

(circa 6.500 americani e 12.500 australiani ultrasettantenni buona salute) di prevenzione primaria Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) che probabilmente ci chiarirà ogni dubbio sulla possibilità di prevenire la demenza e le neoplasie con la somministrazione di aspirina a basse dosi. In attesa che questi risultati siano disponibili, la possibilità che l'aspirina possa esercitare effetti benefici anche sulle funzioni cognitive dovrebbe indurre il clinico non certo all'uso di questa molecola primariamente per la prevenzione del declino cognitivo, ma certamente ad una attenta riflessione sul suo uso in quei casi di prevenzione primaria in cui una valutazione non adeguatamente ponderata finirebbe per privare ingiustificatamente il paziente dei benefici di un farmaco che oggettivamente non finisce mai di stupirci.

Bibliografia

1. Querfurth HW, La Ferla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
2. den Dunnen WF, Brouwer WH, et al. No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging* 2008;29:1127-32.
3. Flicker L. Cardiovascular risk factors, cerebrovascular disease burden, and healthy brain aging. *Clin Geriatr Med* 2010;26(1):17-27.
4. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004;3(3):184-190.
5. Staessen JA, Birkenhäger WH. Less Atherosclerosis and Lower Blood Pressure for a Meaningful Life Perspective With More Brain. *Hypertension* 2007;49:389.
6. Nagaii M, Hoshidei S, Kario K. Hypertension and Dementia. *Am J Hypertens* 2010; 23:116-124.
7. Dunon E, Hanon O. Antihypertensive Treatments, Cognitive Decline, and Dementia. *J Alzh Dis* 2010;20:903-914.
8. Knecht S, Wersching H, Lohman H, et al. High-Normal Blood Pressure Is Associated With Poor Cognitive Performance. *Hypertension* 2008;51:663-668.
9. Steen E, Terry BM, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease: is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7:63-80.
10. De la Monte S. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB reports* 2009;42(8):475-481.
11. Iadecola C. Atherosclerosis and neurodegeneration: unexpected conspirators in Alzheimer's dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(11):1951-3.
12. Praticò D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: lights and shadows. *Ann NY Acad Sci* 2008;1147:70-78.
13. Mura T, Dartigues J-F, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol* 2010;17(2):252-259

14. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr Med Res Opin*. 2008 Dec;24(12):3331-9
15. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
16. Volpe M, Abrignani MG, Borghi C et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* 2014;15: 442-451
17. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:259-267.
18. Breitner JC, Haneuse SJ, Walker R, et al. Risk of dementia and AD with prior exposure to NSAIDs in an elderly community-based cohort. *Neurology* 2009;22:1899-905.
19. Henderson AS, Jorm AF, Christensen H, et al. Aspirin, anti-inflammatory drugs and risk of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;9:926-30.
20. in t' Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;21:1515-21.
21. Martin BK, Szekely C, Brandt J, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008;7:896-905.
22. Grodstein F, Skarupski KA, Bienias JL, et al. Anti-inflammatory agents and cognitive decline in a bi-racial population. *Neuroepidemiology* 2008;1:45-50.
23. Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology* 2000;11:2066-71.
24. Aisen VS, Schafer KA, Grundman M, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;21:2819-26.
25. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, et al. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology* 2002;59:880-6.
26. Nilsson SE, Johansson B, Takkinen S, et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged > or =80 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;4:313-19.
27. Waldstein SR, Wendell CR, Seliger SL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc* 2010;1:38-43.
28. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort. *BMJ* 2007;7601:987-94.
29. Kern S, Skoog I, Östling S, et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent cognitive decline in women with high cardiovascular risk? A 5-year follow-up of a non-demented population-based cohort of Swedish elderly women *BMJ Open* 2012;2:e001288. doi:10.1136/bmjopen-2012-001288.
30. Vane JR. Introduction: mechanism of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 1):1-3.
31. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110:255-8.
32. Ridker PM, Hennekens CH, Tofler GH, et al. Anti-platelet effects of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of regular and enteric coated formulations in men and women. *J Cardiovasc Risk* 1996;2:209-12.
33. Desideri G, Cipollone F, Necozone S. Enhanced soluble CD40 ligand and Alzheimer's disease: evidence of a possible pathogenetic role. *Neurobiol Aging*. 2008 Mar;29(3):348-56.
34. Chiang N, Serhan CN. Aspirin triggers formation of anti-inflammatory mediators: New mechanism for an old drug. *Discov Med*. 2004 Dec;4(24):470-5.

Misurazione della pressione arteriosa nell'anziano

Andrea Ungar

Centro di Riferimento per l'Iperensione Arteriosa dell'Anziano della Regione Toscana, Cardiologia e Medicina Geriatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università di Firenze

L'automisurazione domiciliare è di grande aiuto e può supplire da sola all'informazione sul profilo pressorio a lungo termine del paziente tanto che il Working Group on Blood Pressure Monitoring della European Society of Hypertension ha riconosciuto, nelle sue linee guida, l'importanza dell'automisurazione della pressione arteriosa nella gestione del paziente iperteso

L'ipertensione arteriosa è tra i principali fattori di rischio cardiovascolari. Per una corretta diagnosi e gestione dell'ipertensione arteriosa una accurata misurazione della pressione arteriosa è un prerequisito essenziale.

L'ipertensione arteriosa è trattabile ma non guaribile, quindi deve essere curata per tutta la vita dando luogo ad un assorbimento di notevoli risorse sanitarie a fronte, a tutt'oggi, di insoddisfacenti ricadute positive sulla salute. Tra i principali motivi di questa insoddisfazione è sicuramente da considerare lo scarso controllo pressorio ottimale nel lungo periodo. A tal proposito l'automisurazione domiciliare è di grande aiuto e può supplire da sola all'informazione sul profilo pressorio a lungo termine del paziente tanto che il Working Group on Blood Pressure Monitoring della European Society of Hypertension ha riconosciuto, nelle sue linee guida, l'importanza dell'automisurazione della pressione arteriosa nella gestione del paziente iperteso.

I pazienti che utilizzano l'automisurazione della pressione arteriosa presentano numerosi vantaggi (Tab. 1): da sottolineare il minor cambio di terapia (il cambio di terapia ha sempre un doppio costo: per il nuovo farmaco e per quello sospeso, che va perso, inoltre il cambio improprio diminuisce anche il beneficio finale della terapia); la riduzione di prescrizione di esami strumentali che a volte risultano

anche "fastidiosi" o non facili da eseguire; la riduzione al ricorso immotivato al Pronto Soccorso per un rialzo pressorio occasionale (ricordiamoci che in Pronto Soccorso è pressoché impossibile rispettare le condizioni per una misurazione della pressione tecnicamente corretta); una positiva ricaduta sull'educazione sanitaria del paziente iperteso con una maggiore consapevolezza della sua malattia e una migliore gestione della stessa.

Inoltre è da sottolineare come l'automisurazione a domicilio sia essenziale per il medico al fine di identificare "particolari" tipi di ipertensione arteriosa: l'ipertensione da "camice bianco" (valori pressori alterati in soggetti sani soltanto durante le misurazioni della pressione arteriosa nello studio

Benefici dell'automisurazione della pressione arteriosa

Riduzione del numero di visite mediche
Riduzione dei cambi impropri della terapia
Riduzione del ricorso al monitoraggio delle 24 ore
Riduzione degli accessi in Pronto Soccorso
Riduzione degli atti medici
Aumentata consapevolezza e autonomia del paziente
Riduzione dell'apprensione e dello stress del paziente
Aumentata compliance del paziente alla terapia

Tabella 1

La variabilità pressoria è più elevata.

L'automisurazione domiciliare è possibile e utile.

L'ABPM è particolarmente utile per la valutazione della pressione notturna e della presenza di ipotensione ortostatica e post-prandiale.

del medico) e l'ipertensione mascherata (valori pressori nei limiti soltanto durante la visita), mentre nelle altre misurazioni sono sempre presenti valori pressori alterati, tipico è il riscontro nelle donne in menopausa e negli uomini stressati. Per ovviare alle necessità di pazienti disabili o con decadimento cognitivo sono sotto sviluppo dispositivi semiautomatici integrati, con funzione di registrazione delle misurazioni, misurazione regolata via timer (potendo quindi permettere anche registrazioni notturne), trasmissione telematica delle informazioni.

I soggetti anziani mostrano una maggiore variabilità dei valori pressori durante le 24 ore verosimilmente a causa di un deficit del riflesso barocettoriale e di un'aumentata rigidità arteriosa (1).

Il monitoraggio della pressione arteriosa, così come l'automisurazione domiciliare, risultano quindi particolarmente utili nella valutazione clinica dell'ipertensione arteriosa nell'anziano. I valori pressori ottenuti all'automisurazione si sono dimostrati prognosticamente più rilevanti della pressione misurata dal medico (2) e equivalenti alla pressione ottenuta mediante l'ABPM (3).

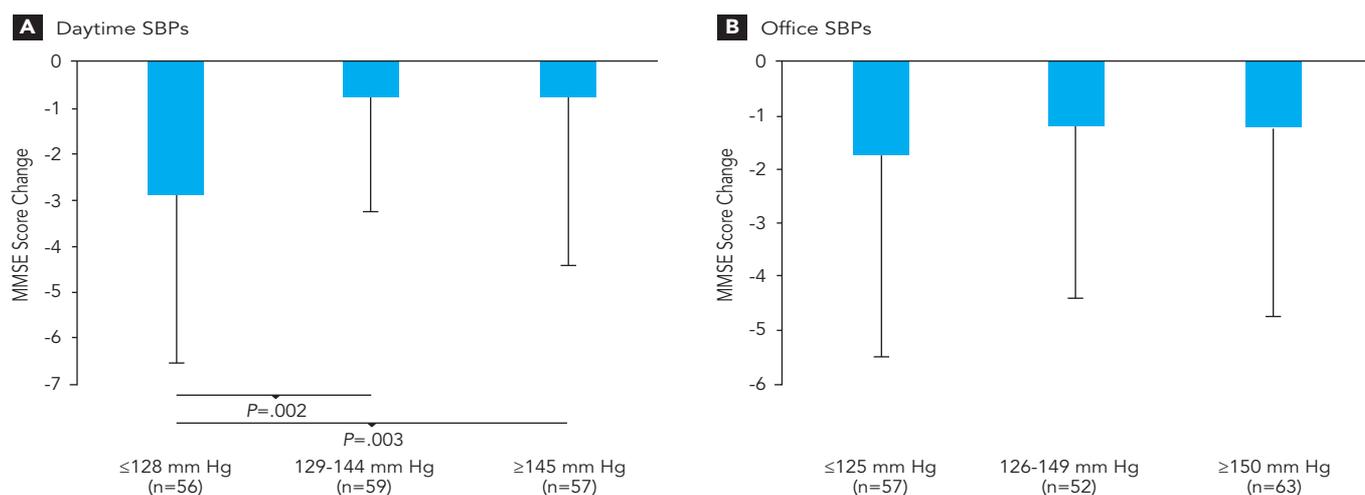
L'ABPM è utile nella diagnosi dell'ipertensione da camice,

condizione più frequente negli anziani rispetto ai giovani adulti (4). Trova inoltre indicazione nella valutazione del ritmo circadiano, poiché all'aumentare dell'età aumenta infatti la variabilità pressoria nelle 24 ore e la percentuale di pazienti con alterato ritmo, in particolare di soggetti "non dipper". L'ABPM può essere inoltre utilizzato per il controllo della terapia antiipertensiva e per la ricerca di episodi di ipotensione, soprattutto ortostatica, post-prandiale e notturna, molto frequenti negli anziani.

Nonostante il numero più limitato di studi sull'ABPM in età avanzata, alcuni Autori hanno riportato, proprio negli anziani, una maggiore correlazione tra prognosi a lungo termine e valori pressori rilevabili al monitoraggio delle 24 ore, rispetto a quelli della singola rilevazione clinica (5). Una sottanalisi del Syst-Eur su 808 anziani (>60 anni) con ipertensione sistolica isolata ha evidenziato che la pressione sistolica (6) e la pulse-pressure (7) stimate all'ABPM erano i migliori predittori di rischio cardiovascolare rispetto alla misurazione convenzionale sfigmomanometrica. La PP si è confermata come più importante predittore di rischio in una popolazione di 142 soggetti (>60 anni) di età media 64 anni analizzata da Khattar nel 2001 (8).

Uno studio successivo ha dimostrato un'ottimo valore prognostico dell'ABPM in ipertesi anziani di sesso maschile, con particolare riferimento ad elevati valori di pressione differenziale e di variabilità della pressione arteriosa sistolica nelle 24 ore (9).

Declino cognitivo e pressione all'ABPM (Daytime) e alla misurazione clinica (Office) in tutta la popolazione in studio



modificato da Mossello et al, *Jama int med* 2015 (16)

Figura 1

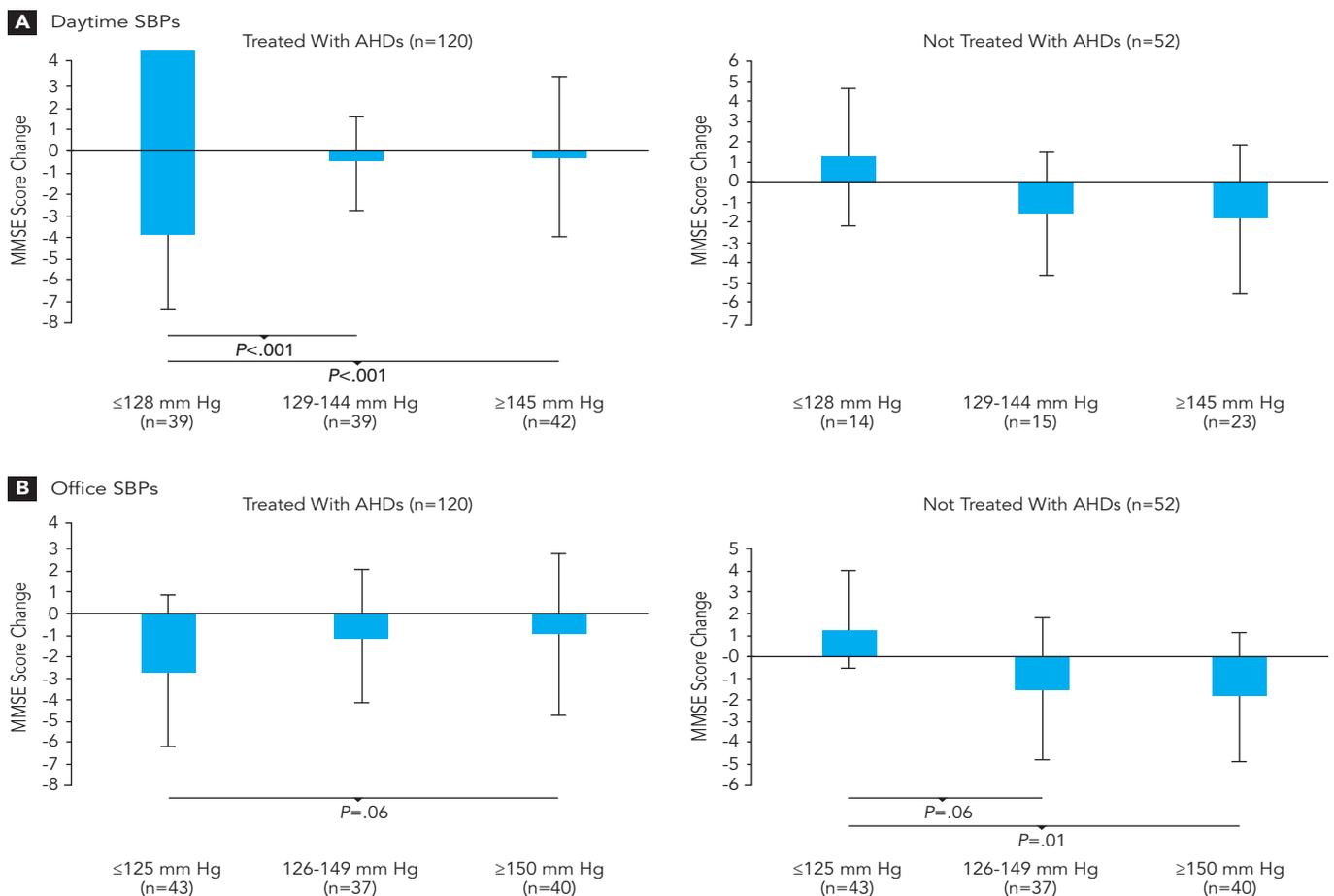
Vari studi sulla popolazione geriatrica hanno evidenziato come la PAS nelle 24 ore sia più strettamente associata ad eventi cardiovascolari fatali e non rispetto alla pressione clinica (6,3,10) e come la pressione differenziale nelle 24 ore presenti una forte associazione con coronaropatia e stroke (11). Anche le alterazioni del ritmo circadiano si sono rilevate importanti fattori prognostici nell'anziano. Soggetti non dipper o con valori pressori notturni superiori a quelli diurni hanno un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, danno d'organo e mortalità per tutte le cause (3). In aggiunta, sembra che il fenomeno non dipping e l'ipertensione notturna si associno nell'anziano ad una ridotta performance cognitiva e fisica, con un rapporto causa-effetto da chiarire (14). È importante infine ricordare come le variazioni del pattern

pressorio nell'anziano si associno anche a disautonomia e, in particolare ad una disregolazione della pressione ortostatica. L'ipotensione posturale e quella postprandiale sono comuni nell'anziano e possono essere incrementate dall'uso di vari farmaci come ad esempio diuretici, β-bloccanti, neurolettici o antidepressivi; queste condizioni possono essere meglio identificate con l'ABPM.

Per quanto riguarda la valutazione della pressione arteriosa mediante ABPM nel paziente con decadimento cognitivo, i dati presenti in Letteratura sono scarsissimi.

Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato come l'ABPM sia in realta ben tollerato anche nell'anziano con demenza (15), ma soprattutto come il monitoraggio pressorio stratificati meglio il rischio di peggioramento cognitivo in caso di valori pressori eccessivamente bassi in presenza di

Declino cognitivo e pressione all'ABPM (Daytime) e alla misurazione clinica (Office) in base alla presenza o meno di terapia antiipertensiva



AHD indicates antihypertensive drug; MMSE, Mini-Mental State Examination; and SBPs, systolic blood pressures

modificato da Mossello et al, *Jama int med* 2015 (16)

Figura 2

L'ABPM può essere impiegato anche nel paziente con deficit cognitivi, che peraltro presenta particolari aspetti terapeutici da valutare singolarmente caso per caso.

terapia antiipertensiva (16). In particolare, pazienti trattati con valori di pressione media diurna inferiori a 128 mmHg hanno mostrato un declino cognitivo nettamente superiore a coloro che avevano valori pressori più elevati (Fig. 1). Questo è risultato in particolare nei pazienti in trattamento antiipertensivo, a dimostrare un rischio di "overtreatment" in questi pazienti (Fig. 2). Alla base di tutto questo si ipotizza un problema di aurogeolazione cerebrale del flusso nel paziente anziano con decadimento cognitivo.

Risultati interessanti sono emersi dallo studio condotto da Otsuka et al. (17) che hanno valutato, mediante ABPM, pazienti anziani allettati in degenza ospedaliera, affetti da malattia di Alzheimer di grado severo.

Tale popolazione è stata confrontata con 3 gruppi di controllo così costituiti:

- pazienti allettati, non dementi, ma con deficit dello stato funzionale, conseguente ad eventi ortopedici;
- pazienti ospedalizzati normotesi;
- pazienti ospedalizzati ipertesi.

Sono stati arruolati pazienti dementi allettati, per ovviare al possibile effetto sul monitoraggio pressorio dell'agitazione psico-motoria, tipica del soggetto demente. Inoltre, sono stati arruolati soggetti non in trattamento da almeno sei mesi con sedativi o tranquillanti maggiori, per annullarne l'eventuale effetto sui valori pressori.

Dallo studio è emerso che i pazienti affetti da malattia di Alzheimer presentavano un'alterazione del normale ritmo circadiano della pressione arteriosa: in particolar modo i valori della pressione non andavano incontro al normale decremento notturno (i pazienti erano "non-dipper"). È interessante notare che, invece, la frequenza cardiaca nei soggetti dementi seguiva il normale ritmo circadiano, come nei 3 gruppi di controllo.

L'assenza di ritmo circadiano in pazienti con demenza potrebbe essere legato a disautonomia o ad alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico (18) e non è noto se tali alterazioni siano dovute ai meccanismi patogenetici specifici della malattia di Alzheimer (17).

Bibliografia

1. Kario, K. and T.G. Pickering, Blood pressure variability in elderly patients. *Lancet*, 2000. 355(9215): p. 1645-6.
2. Bobrie, G., et al., Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*, 2004. 291(11): p. 1342-9.

3. Fagard, R.H., C. Van Den Broeke, and P. De Cort, 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): p. 801-7.
4. O'Brien, E., et al., European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 2013.
5. Mancia, G., et al., Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*, 1997. 95(6): p. 1464-70.
6. Staessen, J.A., et al., Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*, 1999. 282(6): p. 539-46.
7. Staessen, J.A., et al., Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*, 2000. 355(9207): p. 865-72.
8. Khattar, R.S. and J.D. Swales, Pulse pressure and prognosis. *Heart*, 2001. 85(5): p. 484-6.
9. Bjorklund, K., et al., Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens*, 2004. 22(9): p. 1691-7.
10. Suzuki, Y., et al., Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-hour blood pressure. *Hypertens Res*, 2000. 23(4): p. 323-30.
11. Staessen, J.A., et al., Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens*, 2002. 15(10 Pt 1): p. 835-43.
12. Verdecchia, P., et al., Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation*, 2001. 103(21): p. 2579-84.
13. Gorostidi, M., et al., Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res*, 2011. 34(11): p. 1185-9.
14. Yano, Y., et al., Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2011. 24(3): p. 285-91.
15. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, Tonon E, Cavallini MC, Baroncini C, Di Bari M, Baldasseroni S, Cantini C, Biagini CA, Marchionni N, Ungar A. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175: 578-85.
16. Nesti N, Pieraccioli M, Mossello E, Sgrilli F, Bulgaresi M, Crescioli E, Biagini F, Caleri V, Tonon E, Cantini C, Biagini CA, Marchionni N, Ungar A. Tolerability of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in cognitively impaired elderly. *Blood Press*. 23:377-80; 2014.
17. Otsuka, A., et al., Absence of nocturnal fall in blood pressure in elderly persons with Alzheimer-type dementia. *J Am Geriatr Soc*, 1990. 38(9): p. 973-8.
18. Davis, B.R., et al., The association of postural changes in systolic blood pressure and mortality in persons with hypertension: the Hypertension Detection and Follow-up Program experience. *Circulation*, 1987. 75(2): p.

SGLT2 inibitori: una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 2, 2015

Anna Solini

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa

Gli SGLT2 inibitori sono farmaci che agiscono con un peculiare meccanismo, cioè inducendo una glicosuria forzata; questo si traduce in miglioramento del controllo glicemico, perdita di peso per perdita di calorie; riduzione della pressione sistolica. La ridotta glucotossicità che consegue alla glicosuria favorisce il recupero funzionale β -cellulare. Possono essere combinati con qualsiasi altro trattamento farmacologico di diabete tipo 2 e, limitatamente alle esperienze sinora disponibili, sono farmaci dotati di un buon profilo di tollerabilità. La loro efficacia terapeutica è strettamente condizionata dal grado di funzionalità renale

La prevalenza del diabete tipo 2 (T2DM) è triplicata nelle ultime decadi; si stima che in Europa attualmente oltre 56 milioni di individui siano portatori noti di questa complessa patologia, e che nel 2035 si raggiungerà quota 69 milioni, circa il 10.3% della popolazione adulta (1). Negli USA, nel 2050, le proiezioni ipotizzano che un americano adulto su tre avrà il diabete, a meno che questo trend non possa, in qualche modo, essere invertito. Nel 2012 il costo economico associato a questa realtà negli USA è stato di 245 miliardi di dollari (2). Gli ipoglicemizzanti orali e l'insulina sono presidi terapeutici standard, insieme alle modificazioni dello stile di vita, nel trattamento del T2DM e delle sue complicanze. Nonostante i molti farmaci a disposizione, circa la metà dei nostri pazienti non sono a target per HbA1c, pressione e colesterolo-LDL, e circa l'80% non lo sono per nessuno di questi parametri (3). Nel tentativo di fronteggiare questa emergenza, le principali società scientifiche endocrino-metaboliche (ADA, EASD e AACE) raccomandano un approccio personalizzato, con la scelta ponderata della terapia migliore per il singolo paziente, preferendo i farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia, non inducono aumento di peso corporeo, sono di facile somministrazione, maneggevoli e di costo contenuto (4, 5). Da poche settimane è disponibile anche sul mercato italiano una nuova interessante classe di farmaci, gli SGLT2

inibitori, caratterizzata da un meccanismo d'azione peculiare che mette per la prima volta il rene al centro della scena non come sede della temibile complicanza che spesso siamo chiamati a fronteggiare, ma come mezzo per migliorare il controllo metabolico dei pazienti.

Struttura, farmacocinetica, meccanismo d'azione

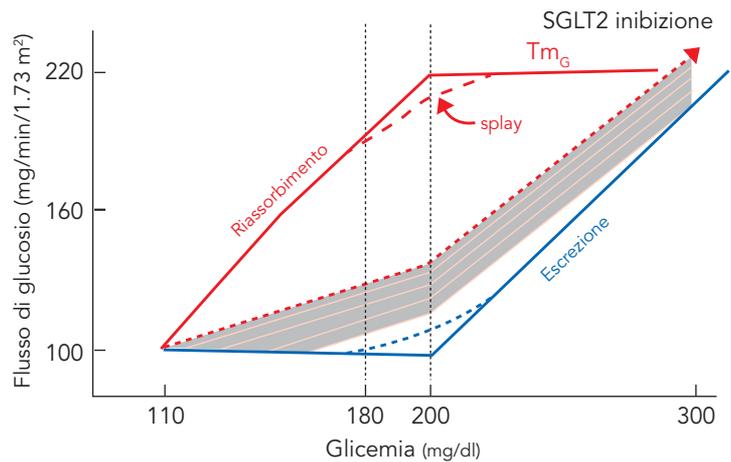
Il rene partecipa in modo significativo all'omeostasi del glucosio. In condizioni normali essa è garantita dalla regolazione ormonale della produzione epatica di glucosio, operata essenzialmente dall'insulina con il concorso degli ormoni controregolatori, e della sua utilizzazione periferica. Il rene contribuisce al mantenimento di una glicemia stabile filtrando e riassorbendo per intero il glucosio plasmatico e partecipando, seppur marginalmente alla gluconeogenesi, che ha sede nella corticale. Nel paziente diabetico di tipo 2, una alterazione degli effetti ormonali, con una ridotta secrezione ed un difetto di azione insulinica ed un aumento del glucagone, comporta un aumento della glicemia, che raggiunge e supera la faticosa soglia dei

La glucotossicità è un meccanismo cardine nel danno ad organi e parenchimi che si manifesta in corso di diabete tipo 2.

180 mg/dl, oltre la quale il rene non è più in grado di riassorbire l'intero carico tubulare di glucosio. Si determinano, quindi, gli effetti metabolici deleteri della glucotossicità, e il rene cerca di fornire il suo contributo alla correzione di questa condizione con la glicosuria (6).

Immaginiamo, quindi, di aumentare gradualmente le concentrazioni plasmatiche di glucosio, per esempio tramite una infusione ev: il riassorbimento tubulare del glucosio aumenterà progressivamente, seguendo la linea rossa continua della Figura 1. Fino a concentrazioni plasmatiche di circa 180-200 mg/dl, tutto il glucosio filtrato viene riassorbito, e non vi è sostanzialmente escrezione. Quando il glucosio raggiunge la capacità massima di riassorbimento del tubulo, che ammonta a circa 350 mg/min/1.73 mq, che si raggiunge per glicemie di circa 180-200 mg/dl, il glucosio comincia a passare nelle urine (Fig. 1, linea blu). In realtà, non vi è un punto preciso e netto oltre cui questo avviene, e il cosiddetto "splay" rappresenta l'escrezione urinaria di glucosio che avviene prima della saturazione (cioè del raggiungimento del T_{max}), ed è spiegata dal fatto che un certo numero di nefroni può rilasciare glucosio anche ad una soglia un po' più bassa, o altri ad una soglia un po' più alta, nonché dalla relativamente bassa affinità dei cotrasportatori. In condizioni normali, quindi, tutto il glucosio filtrato è riassorbito nel torrente circolatorio attraverso il tubulo contorto prossimale; la maggior parte di questo riassorbimento ha luogo nella prima parte del tubulo (segmenti S1/S2), ed è operata dal co-trasportatore di tipo 2 (SGLT2), a bassa affinità ed alta capacità. Il glucosio rimanente dopo questa prima estrazione, circa il 10% da dati ottenuti nell'animale, è riassorbito dallo co-trasportatore di tipo 1 (SGLT1) della superficie luminale delle cellule epiteliali del segmento S3 del tubulo prossimale (Fig. 2). Questi cotrasportatori sono i principali rappresentanti della famiglia SSSF (Sodium Substrate Symporter gene Family), codificati rispettivamente dai geni SLC5A2 e SLC5A1, localizzati sui cromosomi 16 e 22. Essi hanno il compito di trasferire le molecole di glucosio dal lume all'interno del citoplasma delle cellule tubulari attraverso un meccanismo secondario di trasporto attivo, con l'intervento di una Na/K ATPasi (7). Nell'animale da esperimento, in vari modelli di diabete, è stata dimostrata una significativa correlazione tra livelli glicemici ed espressione renale di SGLT2 (8), che può essere down-regolato dalla correzione dell'iperglicemia con una infusione di insulina. Questi dati hanno ricevuto una parziale conferma anche nell'uomo, dove è stata descritta una aumentata espressione di SGLT2 in cellule di epitelio tubulare renale raccolte dalle urine di pazienti con T2DM (9).

Relazione tra concentrazione plasmatica e riassorbimento renale del glucosio in soggetti normoglicemici



La linea rossa tratteggiata e la sottostante area grigia rappresentano come si dispone ipoteticamente l'escrezione di glucosio quando il riassorbimento del medesimo è ridotto dagli SGLT2 inibitori

Figura 1

Riassorbimento renale di glucosio attraverso i cotrasportatori sodio glucosio (SGLT)1 e SGLT2 nel tubulo prossimale

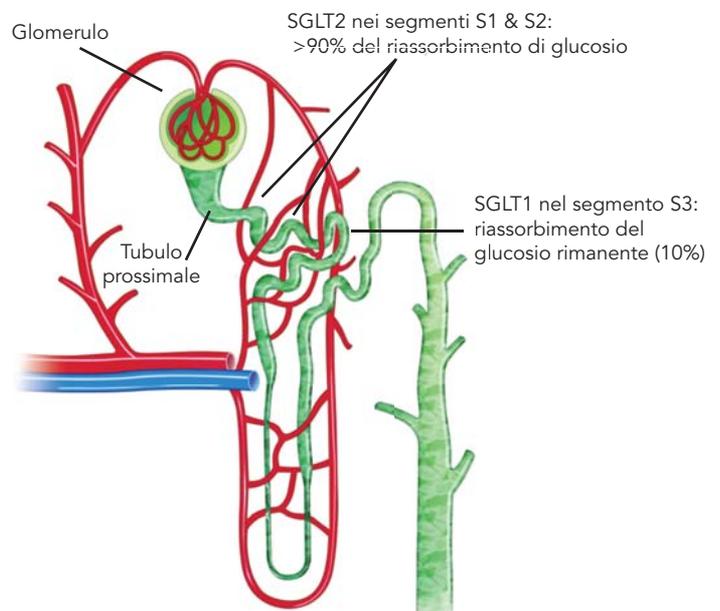


Figura 2

Da quanto detto sinora, appare quindi evidente come la modulazione del riassorbimento renale del glucosio possa diventare un target terapeutico: intervenendo a questo livello, e cioè inibendo l'attività degli SGLT2, si può indurre

La inibizione del riassorbimento tubulare renale del glucosio, operata in modo selettivo sul co-trasportatore SGLT2, induce una glicosuria forzata; coesistono perdita di calorie e una modesta diuresi osmotica.

una glicosuria di entità rilevante che può contribuire alla riduzione della glucotossicità. In realtà esiste in patologia umana un modello di riferimento: si tratta dei pazienti con glicosuria familiare, una condizione rara caratterizzata da glicosuria relativamente stabile per ogni singolo individuo ma che può variare in ragione dei carboidrati assunti con la dieta, glicemia, tolleranza al glucosio, insulinemia ed FFA nella norma con normale metabolismo dei carboidrati, raro riscontro di ipoglicemia o ipovolemia (10).

Circa 20 anni fa un gruppo di brillanti ricercatori guidati da Luciano Rossetti documentò come la florizina, un composto con effetto diuretico osmotico isolato per la prima volta nel 1835 dalla corteccia del melo e considerato il capostipite di questa classe di composti, era in grado di ridurre la glicemia a digiuno e quella post-prandiali in animali resi precedentemente diabetici con la streptozotocina; le glicemie risalivano alla sospensione della florizina, e a questo corrispondeva un miglioramento della insulino-sensibilità periferica di questi animali (11). Questa brillantissima osservazione non ebbe, purtroppo, un adeguato sviluppo clinico, perché la florizina presenta una scarsa biodisponibilità dopo somministrazione per os, è rapidamente inattivata, ha una scarsa selettività per gli SGLT2, per cui può indurre malassorbimento glucosio-galattosio; inoltre alcuni suoi derivati inibiscono anche il GLUT1, con potenziale rischio di ridotto apporto di glucosio in altri tessuti, soprattutto al cervello.

Negli ultimi 10 anni però, questo filone di ricerca ha ricevuto un nuovo vigore con l'avvento di questi nuovi farmaci, appartenenti alla classe delle gliflozine, che, rispetto alla florizina, sono caratterizzati da una altissima selettività per SGLT2 e da una maggiore potenza.

Per quanto riguarda il profilo farmacocinetico, le gliflozine attualmente disponibili sul mercato italiano (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) presentano una eccellente biodisponibilità dopo somministrazione per os, una linearità della curva dose/esposizione, un $t_{1/2}$ abbastanza lungo da permettere una sola somministrazione giornaliera, un basso indice di accumulo a seguito della somministrazione di dosi ripetute, assenza di metaboliti attivi, una clearance renale trascurabile, per cui non sarebbero necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata (12,13); tuttavia la scheda tecnica richiede un aggiustamento posologico di empagliflozin e la sospensione di canagliflozin e dapagliflozin in presenza di insuffi-

cienza renale moderata. Possono essere somministrate indipendentemente dalla relazione con i pasti, ma se ne consiglia l'assunzione prima del primo pasto della giornata. Infatti, come documentato per canagliflozin, attraverso un effetto, se pur minimo, esercitato su SGLT1, possono contribuire a ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali grazie ad un ritardato assorbimento intestinale del glucosio.

Efficacia clinica

Gli SGLT2 inibitori sono attivi anche nel soggetto normale: in 63 soggetti sani randomizzati a ricevere canagliflozin o placebo, canagliflozin riduce in modo dose-dipendente la soglia renale per il glucosio (con una riduzione massima calcolata di circa 60 mg/dl), riducendo consensualmente le escursioni glicemiche post-prandiali, e le corrispondenti concentrazioni plasmatiche di insulina (14).

Tutti gli studi pre-registrativi condotti con gli SGLT2 inibitori, nonché l'esperienza clinica post-marketing sinora disponibile, confermano la efficacia ipoglicemizzante di questi composti. Quando usati in monoterapia, la riduzione media della HbA1c è di -0.6/-0.8% (15,16), quindi analoga a quella ottenuta con la metformina, indicata dalle linee guida correnti come farmaco di prima scelta nel trattamento del T2DM. Come accade anche con altri farmaci ipoglicemizzanti, la riduzione è assai più consistente (-2.5/-3.0%) nei pazienti con livelli di HbA1c più elevati. Lo stesso tipo di azione si osserva quando il farmaco viene utilizzato come add-on alla metformina (17,18). Sono ormai disponibili anche i risultati di trials volti a dimostrare la non inferiorità di queste molecole rispetto, ad esempio, a secretagoghi quali la glipizide, che evidenziano come la riduzione della HbA1c ottenuta con SGLT2 inibitori sia del tutto simile a quella indotta dalla glipizide, a fronte, però, di una percentuale significativamente minore di pazienti che andavano incontro, nel corso dello studio, ad episodi ipoglicemici: il 40% dei soggetti trattati con glipizide, nell'arco delle 52 settimane, manifestava più di un episodio ipoglicemico, mentre tra i pazienti randomizzati a SGLT2 inibitore questa percentuale era inferiore al 5% (19). Anche quando aggiunti al pioglitazone, gli SGLT2 inibitori determinano, rispetto al placebo, una significativa riduzione della HbA1c, della glicemia a digiuno e del peso corporeo (20). DeFronzo et al. hanno studiato gli effetti dell'associazione empagliflozin/linagliptin, concludendo che la riduzione di HbA1c era superiore a quella ottenuta con l'uso dei singoli farmaci come add-on a metformina (21). Ottimi risultati si ottengono anche utilizzando gli SGLT2 inibitori in triplice terapia (20,22), nonché in pazienti trattati con insulina, in cui si realizza, oltre al miglioramento della HbA1c, un certo calo ponderale ed una significativa riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero (23). Sono anche disponibili diversi studi

che, almeno nell'arco di due anni, confermano il persistere dell'effetto terapeutico nel tempo (24,25).

Un aspetto estremamente vantaggioso della gestione del paziente è rappresentato dal basso rischio di ipoglicemia che presentano questi farmaci. I trials di fase 3 hanno dimostrato in modo convincente che il rischio di ipoglicemia non aumenta con il loro uso in monoterapia o come add-on rispetto al placebo; un minimo incremento di tale rischio si ha solo quando le gliflozine sono usate in add-on alle sulfoniluree (26).

Un indiscutibile vantaggio degli SGLT2 inibitori rispetto a tutte le altre classi di farmaci ipoglicemizzanti sinora disponibili, orali e iniettivi, è rappresentato da una serie di effetti clinici ancillari di grande beneficio, quali la riduzione del peso corporeo, dei valori pressori e dei livelli plasmatici di acido urico.

Per quanto riguarda l'effetto sul peso, il meccanismo d'azione stesso di questi composti, cioè l'induzione di una glicosuria forzata, determina una perdita vera di calorie, che ammonta mediamente a 200-250 Cal /die, che si traduce in un calo medio di peso compreso tra 1.5 e 4 Kg; tale effetto è piuttosto precoce e si massimizza entro i primi sei mesi di trattamento, per poi mantenersi stabile nel tempo (27). In una recente metanalisi che includeva 10 studi con oltre 6200 partecipanti, la media aggiustata di calo ponderale è risultata essere di -1.84 Kg rispetto al placebo (28); in termini assoluti, il calo di peso sembra essere lievemente maggiore per canagliflozin, la molecola dotata di minor selettività per SGLT2.

Alcuni studi hanno documentato, mediante l'uso della densitometria assiale a raggi X, che questi farmaci inducono una riduzione effettiva della massa grassa, che giustifica circa 2/3 del calo di peso ottenibile; in un sottogruppo di pazienti si è anche quantificata la riduzione del tessuto adiposo con la risonanza magnetica, documentando una riduzione sia a carico del tessuto viscerale che di quello sottocutaneo (29). Inoltre questi composti, agendo sostanzialmente come diuretici osmotici, abbassano in modo rilevante la pressione arteriosa, con riduzioni medie di 4-5 mmHg per la sistolica e 1.5-2 per la diastolica, confermati da numerosi trials e da ampie metanalisi, alcune delle quali hanno anche tentato, per quanto possibile, di identificare la presenza di una curva dose-risposta tra posologia dello SGLT2 inibitore ed effetto antipertensivo (30-32). Gli effetti sulla pressione arteriosa sono obiettivati dall'Holter pressorio a cui questi pazienti sono stati sottoposti, e si osservano variazioni significative rispetto al basale, con un -4 mmHg nella pres-

sione sistolica media delle 24 ore e un -6.7 mmHg per la pressione sistolica in posizione seduta, dopo correzione dei valori per il placebo (33) (Fig. 3). E' importante sottolineare come questo sembra avvenire in assenza di qualsiasi effetto significativo sulla frequenza cardiaca. Anche la prevalenza di ipotensione ortostatica non sembra significativamente aumentata; a questo proposito è però necessario acquisire una maggiore esperienza clinica, ed è opportuno quindi utilizzare con cautela questi farmaci in soggetti anziani a rischio di disidratazione. Ricorrente e positivo è anche un piccolo ma significativo effetto di riduzione dell'acido urico, verosimilmente dovuto ad un aumento della sua escrezione frazionale (34).

Le informazioni sugli effetti degli SGLT2 inibitori sul profilo lipidico sono, al momento, piuttosto scarse: sono state incostantemente descritte piccole variazioni dei parametri, che includono un modesto aumento delle HDL e delle LDL, ed una piccola riduzione dei trigliceridi; l'esperienza clinica che dovremo acquisire con l'uso di questi composti nella "real life" ci aiuterà a comprendere meglio se e come essi possano influenzare i lipidi plasmatici.

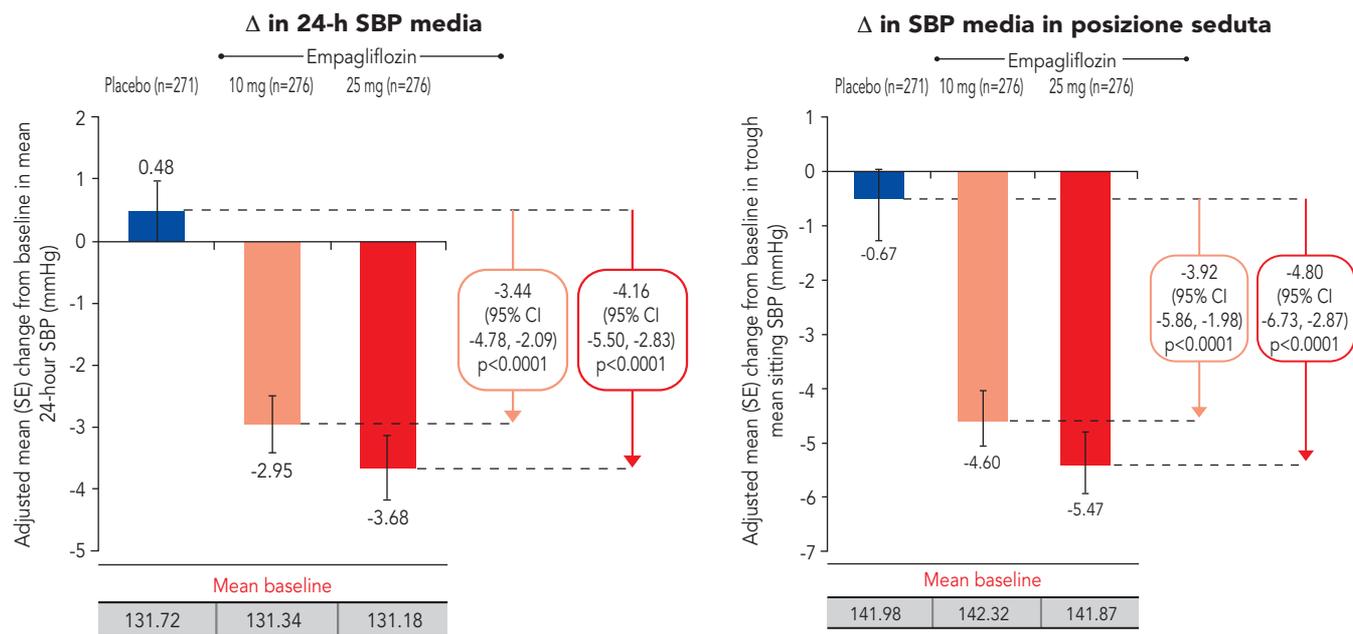
Abbiamo sottolineato come questi farmaci abbiano un meccanismo d'azione che prescinde completamente dallo stato della β -cellula; tuttavia, in virtù della loro capacità di ridurre la glucotossicità, deleteria per la funzione β -cellulare, possono contribuire a preservare la β -cellula. Dati recenti, frutto di studi sofisticati condotti nell'uomo, indicano che un trattamento protratto con SGLT2 inibitori è in grado di migliorare gli indicatori di funzione β -cellulare sia a digiuno che nella fase post-prandiale (35).

Sicurezza di impiego

Nell'ambito delle esperienze cliniche sinora disponibili (quindi di durata medio-breve), gli SGLT2 inibitori sono generalmente molto ben tollerati. Gli effetti indesiderati più comuni sono quelli attesi in relazione al loro meccanismo d'azione, che induce una glicosuria protratta: infezioni del tratto genito-urinario ed effetti legati all'azione diuretica. Per quanto riguarda le infezioni, l'aumento di incidenza si registra a carico delle infezioni genitali, attribuibili prevalentemente a germi opportunistici, mentre le infezioni urinarie, occorrono in percentuali molto piccole e non significativamente diverse rispetto a quelle osservate nei bracci a placebo o a comparator dei diversi studi (36,37). Esse hanno una eziologia da germi comuni, sono più frequenti nelle donne ed interessano soprattutto pazienti predisposti, ad esempio donne con anamnesi positiva per infezioni del tratto genito-urinario o in epoca post-menopausa; la loro incidenza si riduce con il protrarsi del trattamento, probabilmente per lo svilupparsi di fenomeni di adattamento. Queste infezioni rispondono al trattamento standard e non

Gli SGLT2 inibitori riducono la HbA1c mediamente dello 0.6-0.8%. Altri effetti clinici rilevanti sono una perdita di peso corporeo (per prevalente riduzione della massa grassa) e una riduzione di 4-5 mmHg della pressione arteriosa sistolica.

Effetto di empagliflozin sulla pressione arteriosa: uno studio con il monitoraggio ambulatoriale delle 24 h



modificata da Tikkanen I, Diabetes Care 2015

Figura 3

hanno determinano significativi dropout dagli studi pre-registrativi (38); inoltre non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di infezioni del tratto urinario superiore tra placebo e farmaco.

L'effetto di diuresi osmotica induce talora un'altra conseguenza attesa, cioè un modesto aumento dell'ematokrito, con una mediana attorno ai due punti percentuali. La percentuale di soggetti interessati da effetti collaterali legati all'azione diuretica del farmaco è, comunque, molto bassa. Come atteso, questi farmaci, per agire bene, necessitano di una buona funzione renale: la clearance renale del glucosio è funzione stretta della creatinina clearance; di conseguenza, l'entità della glicosuria si riduce drasticamente nei pazienti con danno renale severo (39) (Fig. 4). Rassicuranti appaiono invece i dati sin qui disponibili sugli effetti sulla funzione renale: il GFR infatti, dopo un iniziale e transitorio calo, verosimilmente attribuibile a variazioni transitorie nell'emodinamica renale, si stabilizza su valori che sono analoghi a quelli di partenza, e ciò è vero anche in pazienti con moderata compromissione del GFR (40, 41); è stato inoltre descritto un effetto di riduzione dell'albuminuria (40, 42). Altre potenziali considerazioni da fare sulla maneggevolezza e sul sicuro impiego di questi farmaci, ancora in relazione alla funzione renale, riguardano gli effetti sul metabolismo fosforico: si osserva un modesto aumento della fosfatemia

(probabilmente per aumentato riassorbimento tubulare) e del paratormone, osservato più spesso con canagliflozin, che impone ulteriori limitazioni all'uso di questi farmaci in pazienti con compromissione della funzione renale e potenzialmente a aumentato rischio di fratture ossee (43).

Un cenno, infine, agli effetti sull'apparato cardiovascolare. Premesso che nessuno degli studi che hanno permesso la registrazione e la commercializzazione di questi composti aveva come endpoint la valutazione degli eventi cardiovascolari, e che la durata dei trattamenti era inadeguata per trarre qualunque conclusione sulla sicurezza cardiovascolare di questi composti, alcuni studi condotti con canagliflozin avevano suscitato qualche inquietudine per il riscontro di un aumento lieve ma significativo di stroke non fatale in una fase assai precoce del trial (Canagliflozin FDA Briefing Document, 2013), forse attribuibile ad una deplezione di volume plasmatico. Attualmente sono in corso ampi studi, tra cui il DECLARE con

L'uso degli SGLT2 inibitori è gravato da un basso rischio di ipoglicemia; l'effetto collaterale più comune è rappresentato da una aumentata incidenza di infezioni del tratto genito-urinario. Devono essere usati con cautela in pazienti che già assumono una terapia diuretica, soprattutto se anziani e a rischio di disidratazione.

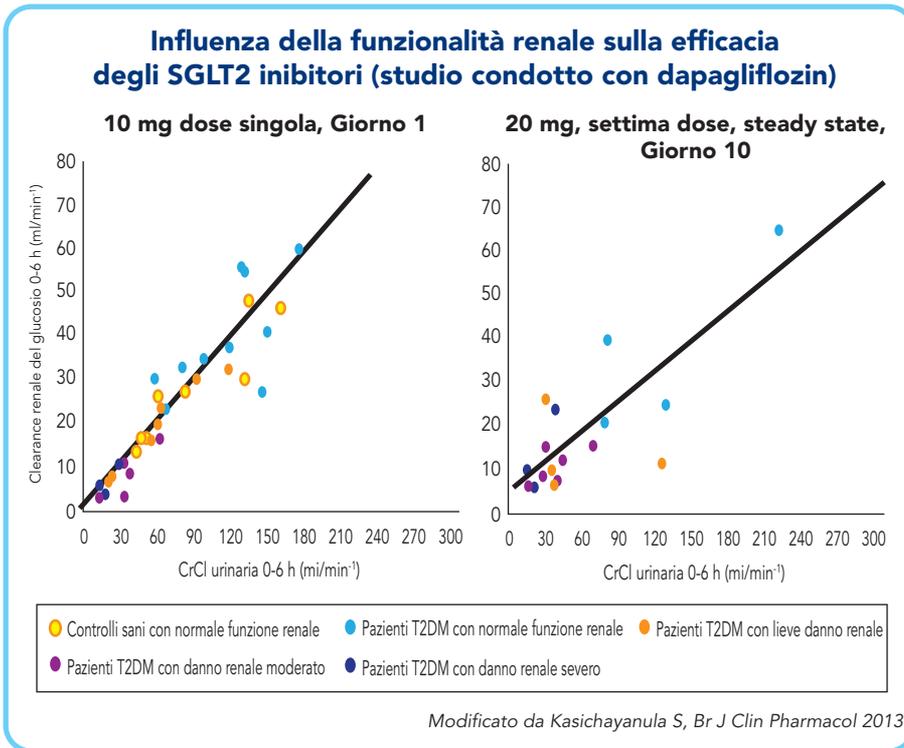


Figura 4

dapagliflozin (risultati attesi nel 2019) e l'EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin, con specifici endpoints primari di tipo cardiovascolare. La presentazione dei risultati dell'EMPA-REG OUTCOME è annunciata al congresso della European Association for the Study of Diabetes, che si terrà a Stoccolma nel Settembre 2015.

Conclusioni

Gli SGLT2 inibitori sono farmaci che agiscono con un interessante e peculiare meccanismo, cioè inducendo una glicosuria forzata; questo si traduce in miglioramento del controllo glicemico, perdita di peso per perdita di calorie; riduzione della pressione sistolica. La ridotta glucotossicità che consegue alla glicosuria favorisce il recupero funzionale β cellulare. Per queste ragioni, la versatilità di questi farmaci è notevole, e il loro utilizzo è possibile attraverso l'intero algoritmo di trattamento. Il meccanismo d'azione insulino-indipendente pone i pazienti al riparo dal rischio di incorrere in episodi ipoglicemici. E' intrinseca al meccanismo d'azione del farmaco una sua ridotta efficacia nei pazienti con malattia renale cronica e ridotto GFR, pur in assenza di qualunque effetto negativo sulla funzione renale. Gli effetti collaterali più frequenti sono a carico dell'apparato genito-urinario, con un aumento della frequenza di infezioni,

soprattutto genitali; vanno inoltre maggiormente approfonditi i meccanismi di riduzione della pressione arteriosa, ma il farmaco ha un effetto diuretico e va quindi usato con attenzione in pazienti anziani a rischio di disidratazione ed ipotensione posturale (Tab. 1).

Bibliografia

- Hu FB, Satija A, Manson JE. Curbing the Diabetes Pandemic: The Need for Global Policy Solutions. JAMA 2015 May 21. doi: 10.1001/jama.2015.5287.
- American Diabetes Association Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care 2013; 36:1033-1046.
- Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. J Intern Med. 2013; 274:176-91.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38:140-149.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/Ace comprehensive diabetes management algorithm 2015. Endocr Pract 2015; 21:438-47.
- Abdul-Ghani, M. A., DeFronzo, R. A. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2008; 14: 782-790.
- Hummel CS, Lu C, Loo DD, et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol. 2011 Jan;300(1):C14-21.
- Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH.

SGLT2 inibizione: caratteristiche, benefici, punti in sospeso

Caratteristiche cliniche e vantaggi	Punti da chiarire e possibili limitazioni all'uso
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Escrezione urinaria del glucosio in eccesso (i.e. ridotta glucotossicità, soprattutto sulla β cellula, con suo recupero funzionale) ▶ Perdita di peso per perdita di calorie ▶ Effetti sulla PA ▶ Somministrazione orale ▶ Azione insulino-indipendente non rischio rilevante di ipoglicemia uso attraverso l'intero algoritmo di trattamento 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ridotta efficacia nei pazienti con CKD ▶ Aumento delle infezioni genito-urinarie ▶ Meccanismi di riduzione della PA ipotensione posturale pazienti anziani, disidratati ▶ Effetto sul tubulo renale....possibile vantaggio? (incoraggianti dati in modelli sperimentali)

Tabella 1

- Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: e27-30.
9. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54:3427-3434.
 10. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney Int Suppl* 2011; (120): S7-13.
 11. Rossetti L, Smith D, Shulman GI et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510-1515.
 12. Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4: 331-345.
 13. Maurer TS, Ghosh A, Haddish-Berhane N, et al. Pharmacodynamic model of sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition: implications for quantitative translational pharmacology. *AAPS J* 2011; 13: 576-584.
 14. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 669-672.
 15. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2217-24.
 16. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al.; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 208-219.
 17. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al.; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1650-1659.
 18. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1154-1160.
 19. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-2022.
 20. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al.; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 147-158.
 21. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38: 384-393.
 22. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:467-477.
 23. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-1823.
 24. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015; 38:355-364.
 25. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al.; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:691-700.
 26. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:433-442.
 27. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:457-466.
 28. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:984-993.
 29. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. J Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1020-1031.
 30. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, et al. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 May 25 pii: 1479164115585298. PMID: 26008804.
 31. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-274.
 32. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 262-275.
 33. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al.; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38:420-428.
 34. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014; 35:391-404.
 35. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57:891-901.
 36. Yang XP, Lai D, Zhong XY, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:1149-1158.
 37. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:984-993.
 38. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013; 27:479-484.
 39. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76:432-444.
 40. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 463-473.
 41. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-971.
 42. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 369-384.
 43. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 8-10.

Farmaci antinfiammatori non steroidei e rischio cardiovascolare: tutte le molecole sono uguali?

Francesca Crosta^{1,2}, Pierpaolo D'Onofrio^{1,2}, Antonio Camerota^{1,2}, Angelo Raffaele¹

¹ U.O. Geriatria e Lungodegenza, P.O. di Avezzano

² Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più utilizzati, non di rado per autoprescrizione, per il trattamento di stati infiammatori o dolorosi acuti o cronici.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più utilizzati, non di rado per autoprescrizione, per il trattamento di stati infiammatori o dolorosi acuti o cronici, che possono riconoscere molteplici cause dalle patologie muscolo-scheletriche a quelle neoplastiche. Le patologie osteoarticolari, data la loro natura degenerativo-flogistica, costituiscono senza dubbio una delle principali indicazioni all'assunzione di FANS, che certamente rappresentano i farmaci più efficaci nel dominare all'un tempo l'infiammazione e la sintomatologia dolorosa (1). Il paziente anziano rappresenta il principale "consumatore" di FANS, che sono spesso autoprescritti ed assunti all'insaputa del medico curante. La tematica è di grande rilevanza se si considera che l'età avanzata rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di effetti collaterali associati al trattamento con FANS, soprattutto a carico degli apparati gastrointestinale e cardiovascolare e a livello renale.

Un delicato equilibrio tra benefici ed effetti indesiderati

I FANS esercitano la loro azione analgesica, antinfiammatoria ed antipiretica attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine mediata dall'enzima ciclossigenasi (2-4). La COX-1 rappresenta l'isoforma costitutiva dell'enzima, responsabile della produzione di prostaglandine e di trombossano, molecole coinvolte nella modulazione di importanti funzioni fisiologiche, quali la gastroprotezione, l'aggregazione piastrinica e la regolazione del flusso plasmatico renale (Fig. 1).

L'enzima COX-2 è l'isoforma inducibile dell'enzima e la sua espressione viene stimolata da parte di stati infiammatori e dal rilascio di citochine. Le prostaglandine prodotte dalla COX-2 sono principalmente implicate nell'insorgenza di dolore e febbre, nella regolazione della funzionalità renale e nella riparazione tissutale (Fig. 1).

Sia la COX-1 che la COX-2 giocano un ruolo importante nella regolazione di complesse interazioni tra funzione piastrinica, funzione endoteliale e tono vascolare. La prostaciclina (prostaglandina I₂) prodotta dalla COX-2 ed espressa dalle cellule endoteliali induce vasodilatazione, inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e dell'aggregazione piastrinica, mentre il trombossano A₂, prodotto dalla COX-1 in piastrine attivate, costituisce un potente proaggregante e vasocostrittore. La protezione cardiovascolare legata all'assunzione di basse dosi di aspirina, comprovata nel corso degli anni da una mole impressionante di studi clinici, deriva proprio dall'inibizione irreversibile della produzione di trombossano per riduzione del 95% dell'attività della COX-1 piastrinica. Questo effetto inibitorio di aspirina sulla produzione di trombossano è meno evidente per altri FANS, con una riduzione dell'attività enzimatica, peraltro reversibile, che

Sia la COX-1 che la COX-2 giocano un ruolo importante nella regolazione di complesse interazioni tra funzione piastrinica, funzione endoteliale e tono vascolare.

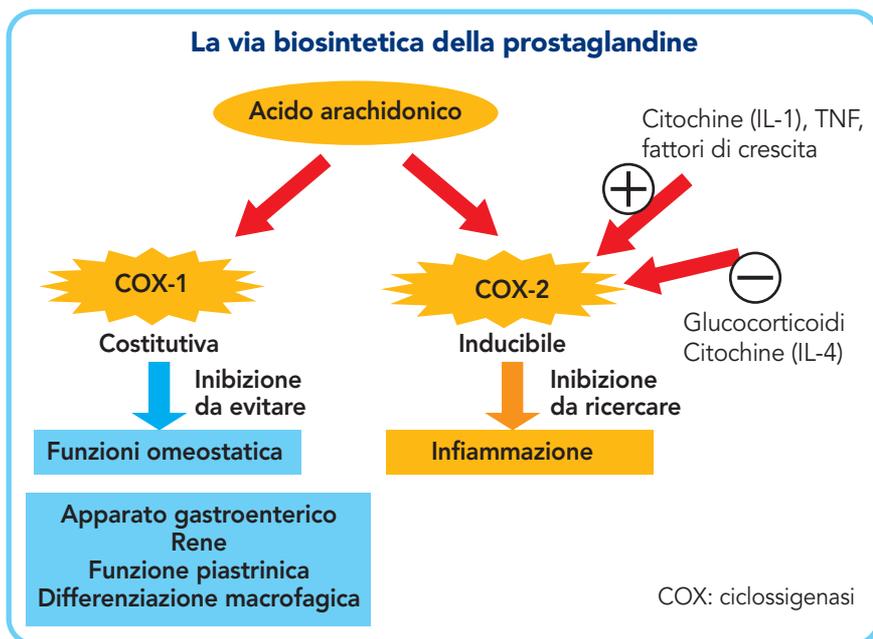


Figura 1

varia dal 59 al 95%, riduzione. Se si considera l'importante ruolo delle prostaglandine nella modulazione di importanti funzioni biologiche non sorprende che una riduzione prolungata nel tempo della produzione di queste sostanze in corso di cronica assunzione di FANS, finisce per tradursi, soprattutto nei soggetti anziani in cui vi è una fisiologica involuzione dei meccanismi di protezione tissutale nei confronti di insulti lesivi, in una più frequente comparsa di eventi avversi.

I possibili effetti indesiderati a livello renale, gastroenterinale e cardiovascolare sono le condizioni che maggiormente influenzano il clinico nella decisione se impostare o meno un trattamento con FANS e nella scelta della molecola più adeguata.

La potenziale lesività renale di questi farmaci è da ricondurre al blocco, da parte dei FANS tradizionali, della sintesi della prostaglandina I₂, che a livello glomerulare contribuisce a regolare il flusso renale, il volume di filtrato glomerulare e la produzione di renina, e della prostaglandina E₂ che a livello della midollare renale è essenziale per controllare l'escrezione di sodio e di acqua (3,4). Queste azioni delle prostaglandine I₂ e E₂ hanno un ruolo marginale in condizioni fisiologiche ma diventano di rilevanza enorme laddove la funzione renale sia in qualche misura compromessa, soprattutto in caso di ischemia renale conseguente a riduzione del volume circolante effettivo, come accade ad esempio nello scompenso cardiaco, nella cirrosi epatica o di non raro riscontro nella

deplezione sodica secondaria a terapia diuretica, negli individui anziani (3,4).

Non meno rilevante è la lesività gastroenterinale dei FANS tradizionali che nella generalità dei casi aumentano il rischio di circa 3 volte nella popolazione generale e di circa 5 volte negli ultrasessantenni di complicanze emorragiche da ulcera gastrica e duodenale (3,4). Secondo l'originale "ipotesi COX-2" il sanguinamento gastroenterinale era principalmente da ricondurre all'inibizione della sintesi delle prostaglandine E₂ e I₂ da parte della COX-1 dell'epitelio gastroduodenale e del trombocita A₂ da parte della COX-1 piastrinica (8). Questa ipotesi ha rappresentato il razionale per lo sviluppo di farmaci, quali i coxib, che bloccando selettivamente la COX-2 - enzima a cui vengono ascritte le

maggiori responsabilità nella produzione di mediatori flogistici e algogeni - si pensava potessero avere gli stessi effetti terapeutici dei FANS tradizionali senza averne, tuttavia, la medesima gastrolesività (3,4). Numerosi studi clinici controllati condotti con i diversi coxib hanno dimostrato come l'effetto analgesico ed antinfiammatorio di questi farmaci sia di fatto combinato ad una minore incidenza di effetti collaterali gastroenterinali rispetto a quella osservabile con i FANS tradizionali (3,4). Invero, gli stessi studi clinici controllati hanno anche fatto sorgere il sospetto che i coxib aumentino in qualche misura il rischio cardiovascolare. Un primo segnale in tal senso arrivò nel 2000 dallo studio VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), che aveva lo scopo di dimostrare in pazienti con artrite reumatoide la buona tollerabilità gastroenterinale del rofecoxib rispetto al naprossene (5). Dopo un periodo medio di trattamento di 9 mesi si osservò un riduzione del 50% del rischio di complicanze gastroenterinali nei pazienti trattati con rofecoxib, ma anche un concomitante aumento del rischio di infarto miocardico, ictus e morte. Un secondo e definitivo segnale di allarme per l'uso del rofecoxib arrivò dallo studio Adenomatous Polyp Prevention on

I possibili effetti indesiderati a livello renale, gastroenterinale e cardiovascolare sono le condizioni che maggiormente influenzano il clinico nella decisione se impostare o meno un trattamento con FANS e nella scelta della molecola più adeguata.

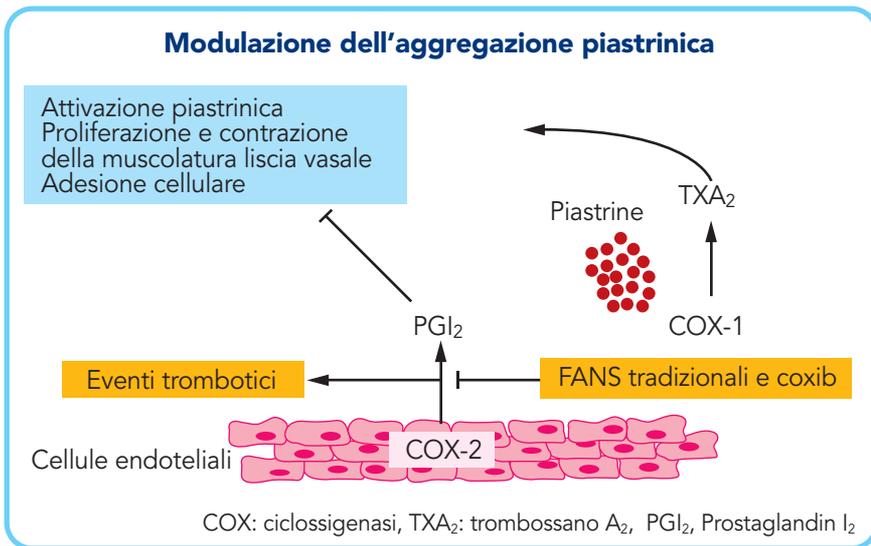


Figura 2

VIOXX (APPROVE), in cui il farmaco veniva confrontato con il placebo con l'obiettivo di dimostrarne una presunta azione preventiva sulle recidive di adenomi del colon (6). L'incidenza di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, morte improvvisa, angina instabile) e cerebrovascolari risultò superiore nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli trattati con placebo (2.4% vs 0.9% e 1.2% vs 0.5% rispettivamente). Il rofecoxib venne, quindi, ritirato dal commercio dal momento che si avevano evidenze certe di una sua non trascurabile lesività cardiovascolare. La plausibile interpretazione fisiopatologica della potenziale lesività cardiovascolare dei coxib va ricercata verosimilmente nella dimostrazione che COX-2, enzima inizialmente quasi demonizzato, svolge importanti azioni fisiologiche a livello dell'endotelio, oltre che della mucosa gastrointestinale. La COX-2 endoteliale, infatti, è in grado di produrre prostaciclina, efficace vasodilatatore ed antiaggregante che con la sua azione antagonizza l'effetto proaggregante del trombossano A₂ (4). Questo effetto è marginale in condizioni fisiologiche, ma assolutamente rilevante in corso di flogosi vascolare aterogena a causa dell'iperpressione di COX-2 endoteliale. In queste condizioni, il venire meno

... il medico ad un'attenta riflessione per quel che riguarda la durata del trattamento, il dosaggio utilizzato e la scelta della molecola più adatta in modo da garantire il miglior rapporto costo/beneficio.

della produzione di questa quota di prostaciclina a causa del blocco della COX-2 da parte dei FANS, anche in relazione al concomitante aumento della produzione di trombossano A₂, può favorire l'evoluzione del processo aterosclerotico fino all'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori (4) (Fig. 2).

Come regolarsi nella scelta terapeutica?

La possibilità che i FANS possano indurre, in caso di uso prolungato e non adeguatamente monitorizzato, importanti effetti collaterali soprattutto - ma non solo - nei pazienti anziani fragili, non deve certamente portare all'esclusione di questi farmaci, di efficacia documentata, dalla scena clinica,

ma indurre il medico ad un'attenta riflessione per quel che riguarda la durata del trattamento, il dosaggio utilizzato e la scelta della molecola più adatta in modo da garantire il miglior rapporto costo/beneficio. A questo riguardo è interessante notare che i FANS, siano essi tradizionali o coxib, rappresentano una famiglia di farmaci piuttosto eterogenea, anche per quel che riguarda la selettività verso l'enzima COX-2 (3,4). La presunta selettività delle diverse molecole rappresenta in realtà una variabile continua e non dicotomica, con una evidente sovrapposizione tra alcuni FANS tradizionali, come il diclofenac, ed alcuni coxib (3,4). Orbene, considerando che il rischio di sanguinamenti gastrointestinali tende ad aumentare con il crescere della selettività per il blocco selettivo della COX-1, mentre il rischio di eventi cardiovascolari aumenta con il crescere della selettività del blocco della COX-2 (3), non appare inutile richiamare in questi casi l'antico adagio *in medio stat virtus*: una selettività equamente distribuita tra COX-1 e COX-2, come nel caso di diclofenac e di celecoxib (4), potrebbe rappresentare il giusto compromesso.

Un ulteriore elemento da considerare quando si appropria il trattamento con FANS è la possibilità che alcuni di questi farmaci, quali l'ibuprofene ed il naprossene, interferiscano con l'azione cardioprotettiva dell'aspirina (7). Questi farmaci competono per il legame allo stesso canale ciclo-ossigenasico presente sulla superficie piastrinica impedendo, in tal modo, l'inibizione irreversibile della COX-1 da parte dell'aspirina. Questo effetto, evidente in caso di un uso continuativo, ma non saltuario, potrebbe contribuire ad una quota più o meno rilevante di quell'aumento del rischio car-

Una selettività equamente distribuita tra COX-1 e COX-2, come nel caso di diclofenac e di celecoxib, potrebbe rappresentare il giusto compromesso.

diovascolare legato all'uso di alcuni FANS (3,4,8). Questa interferenza con l'azione dell'aspirina non ha ovviamente ragione d'essere per i coxib, in quanto questi farmaci non si legano alla COX-1, mentre nell'ambito dei FANS tradizionali non è evidente per il diclofenac, probabilmente in ragione di un suo minor ingombro sterico all'interno del canale catalitico della COX-1, tale da non impedire in modo rilevante l'ingresso dell'aspirina e/o in ragione di una sua minore affinità per la COX-1 (7,9). In linea con queste evidenze il programma Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL), che ha arruolato 34701 pazienti - 24913 con osteoartrite e 9787 con artrite reumatoide - randomizzati al trattamento con etoricoxib o diclofenac e che aveva come end-point prespecificato anche l'incidenza di eventi cardiovascolari, ha dimostrato un'incidenza di eventi aterotrombotici analoga nei due gruppi di trattamento, mentre l'incidenza di scompenso cardiaco è risultata minore nei pazienti trattati con diclofenac (10). Quanto sopra esposto suggerisce l'opportunità di minimizzare l'esposizione ai FANS sia in termini di durata del trattamento che di dose utilizzata, compatibilmente con il controllo della sintomatologia e tenendo conto delle raccomandazioni riportate nelle linee guida dell'American Heart Association (12). Laddove esista indicazione all'uso dei FANS la scelta dovrebbe ricadere prioritariamente su quelli non selettivi, per poi passare, se necessario, ai FANS con bassa selettività per la COX-2, mentre quelli maggiormente selettivi per COX-2 dovrebbero rappresentare l'ultima scelta. In tutti i casi, il paziente deve essere attentamente sorvegliato al fine di cogliere tempestivamente l'eventuale peggioramento del controllo della pressione arteriosa e della funzione renale, la comparsa di edemi o di emorragie gastrointestinali che, ove si presentino, impongono una riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento e, quindi, passare alla scelta di farmaci o di alternative strategie terapeutiche.

Conclusioni

Come in ogni atto medico, anche quando si approccia all'uso dei FANS è fondamentale procedere ad un'accurata valutazione del rapporto costo/beneficio del trattamento. L'eccesso di eventi vascolari maggiori attribuibili

a questi farmaci in una popolazione a basso rischio cardiovascolare può essere stimato in circa 3 o 4 eventi per 1.000 pazienti trattati per un anno. Questo valore è confrontabile con l'eccesso di complicanze gastrointestinali stimato, in una popolazione a basso rischio di tali effetti avversi, in circa 2-5 eventi per 1.000 pazienti trattati per un anno con FANS tradizionali. Ovviamente si tratta di stime che, in quanto tali, possono sostanzialmente differire da paziente a paziente in relazione al diverso profilo di rischio ed alla diversità della molecola scelta. In linea generale sarebbe auspicabile minimizzare l'esposizione ai FANS, sia in termini di durata del trattamento che di dose utilizzata, compatibilmente con il controllo della sintomatologia, dal momento che lenire il dolore è un obbligo morale oltre che deontologico e farlo in sicurezza lo è del pari.

Bibliografia

- Bernabei R, Manes-Gravina E, Mammarella F. Osteoartrosi in età geriatrica. *Giornale di Gerontologia* 2011;59:57-62.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231: 232-235.
- Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase. *N Eng J Med* 2001;345(6):433-432.
- Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities *J Clin Invest* 2006;116:4-15
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-1528.
- Baron JA, Bresalier RS, Sandler R et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Eng J Med* 2001;345:1809-1817.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J* 2011;342: c7086.
- Schuijt MO, Huntjens-Fleuren HWWA, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol* 2009;157:931-934.
- Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
- Krum H, Curtis SP, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail* 2009;11(6):542-50.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-1642.

Malattie autoimmuni e rischio cardiovascolare: psoriasi ed artrite psoriasica

Crescenzo Bentivenga

Dirigente Medico UOC di Medicina Interna Borghi, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi di Bologna

La psoriasi è una malattia cutanea, immunomediata papulosquamosa. Nell'immaginario collettivo ha sempre rappresentato la condizione dell'uomo sano e forte in considerazione dell'aspetto pletorico dei soggetti affetti e dell'apparente coinvolgimento limitato alla cute

La psoriasi (Pc) è una malattia cutanea papulosquamosa, inquadrata nosologicamente come malattia infiammatoria cronica immunomediata che interessa il 2-3% della popolazione mondiale. La psoriasi ha sempre rappresentato nell'immaginario collettivo la condizione dell'uomo sano e forte" probabilmente in considerazione dell'aspetto pletorico dei soggetti affetti e dell'apparente coinvolgimento limitato alla cute. Negli ultimi anni sempre più evidenze confutano questa concezione anacronistica di malattia confinata alla cute documentando una associazione stretta tra la Pc e numerose comorbidità tra le quali quelle di natura cardiovascolare (CV) rivestono particolare rilievo.

La prevalenza di Pc è bassa in alcune etnie come i Giapponesi e risulta sostanzialmente assente negli aborigeni Australiani e negli Indios del Sud America. La Pc è presente in ogni età della vita dell'uomo e sebbene questo rivesta un aspetto secondario e trascurabile, sembra acclarato un picco bimodale nella prima manifestazione in età giovanile (15-20aa) e uno più tardivo (55-60aa).

Una stretta associazione è stata osservata con HLA^{Cw6}. Il sistema immune risulta massimamente coinvolto in particolare si riscontra una eccessiva produzione di Linfociti T helper, citokine (Tumor necrosis factor, interleuchine 6-17-23 etc); tutto ciò insieme all'intervento di fattori di crescita tissutale si traduce in un eccessivo turnover delle cellule epiteliali cutanee. Non sembra pleonastico inoltre segnalare che almeno il 50% dei pazienti con psoriasi ha un familiare che condivide la sua condizione. Abbiamo già ricordato che la Pc è una malattia papulosquamosa con variabile morfologia, distribuzione, severità e decorso.

Le lesioni sono distribuite simmetricamente a testa, gomiti, ginocchia e al tronco; se compare con una tendenza progressiva

al peggioramento, generalizzata e incontrollabile potrebbe esitare in una eritrodermite esfoliativa.

La psoriasi può coinvolgere anche le unghie particolarmente se vi è un corrispettivo coinvolgimento articolare; esse assumono talora un quadro caratteristico "oil spots" per cui appaiono di colorito giallognolo, ispessite o francamente distrofiche con accumulo di materiale cheratinico in sede subungueale. Occasionalmente coinvolge anche le mucose. La Pc è generalmente asintomatica o si presenta con intenso e pressante desiderio di grattarsi legato alla sensazione pruriginosa.

La più comune forma di presentazione della Pc è quella a placche di < 1cm o coalescenti sino ad alcuni centimetri di diametro contornate da un alone biancastro (Woronoff's ring) oppure presentarsi acutamente con piccole lesioni di qualche millimetro ad evoluzione centripeta spesso insorgenti dopo infezione da streptococco beta emolitico.

La psoriasi può coinvolgere le flessure (ascelle, zona perineale) o manifestarsi in sede palmo-plantare.

Nei soggetti affetti notevole è il decremento della qualità di vita, similmente ai pazienti affetti da malattie croniche come il diabete, con talora ideazioni di autosoppressione anche sino al 5% dei pazienti affetti. Si consideri anche che lo stress psicologico è ampiamente riconosciuto come fattore di regolazione della risposta immune e neuroendocrina e dunque nel modulare le manifestazioni cutanee più direttamente legate a tali meccani-

Le lesioni sono distribuite simmetricamente e più frequentemente a testa, gomiti, ginocchia e al tronco; risultano generalmente asintomatiche talora pruriginose.

Manifestazioni articolari e dattilite in AP



Figura 1

smi. La Psoriasis Area and Severità Index (PASI) rappresenta un metodo semplice ma sostanziale per rappresentare il coinvolgimento cutaneo.

All'incirca il 25-30% dei pazienti con Psoriasi e dunque l'uno per cento dei soggetti con psoriasi sviluppa un'artrite psoriasica, sieronegativa (fattore reumatoide) per definizione che coinvolge innanzitutto le entesi (Entesoartrite) ma anche i tendini e le articolazioni. La malattia cutanea precede in genere anche di 10 anni (80% dei pazienti) le manifestazioni articolari; nelle fasi iniziali solitamente le due forme evolvono simultaneamente alle poussè artritiche corrispondono le riacutizzazioni cutanee. Nelle fasi successive questa correlazione tende a divenire meno rigorosa sino a dissociarsi completamente. L'artrite presenta espressività clinica variegata potendo appalesarsi con quadri francamente erosivi e destruenti (varietà mutilante) oligo o poliarticolari, a carico anche delle interfalangee distali (DD Osteoartrite) ma anche coinvolgendo lo scheletro assile simil spondiloartrite. L'asimmetria e la bizzarria dell'interessamento articolare, la dattilite ovvero artrite associata ad entesite (artrite della metacarpo-falangea+impegni interfalangea prossimale e distale e impegno della guaina tendinea del flessore), il frequente interessamento ungueale la neoapposizione ossea iuxtarticolare visibile alla radiografia costituiscono manifestazioni peculiari dell'artrite psori-

Criteri classificativi/diagnostici dell'AP CASPAR Group (CIASsification of Psoriatic ARthritis Group)

- PRESENZA DI ARTRITE O ENTESITE + 3 DEI SEGUENTI CRITERI Evidenza di psoriasi:
 - psoriasi della pelle o del cuoio capelluto
 - storia personale di psoriasi
 - storia familiare di psoriasi (in parenti di I o II grado)
- Alterazioni ungueali (unghia butterata, ispessita, increspata, onicolisi, sbiadita)
- Negatività del fattore reumatoide
- Dattilite (rilevabile all'esame obiettivo e come dato anamnestico)
- Evidenza radiologica di rimaneggiamento osseo con produzione di nuovo tessuto osseo

Modificato da: Taylor W. Classification criteria for psoriatic arthritis Arthritis Rheum 2006

Tabella 1

riatica (AP) da utilizzare nella diagnosi differenziale con l'Artrite Reumatoide (AR) che talora risulta ancora più difficoltosa se non vi è concomitanza con le lesioni cutanee.

I criteri classificativi attualmente più utilizzati per la diagnosi di artrite psoriasica sono i criteri CASPAR (CIASsification of Psoriatic ARthritis) essi sono semplici altamente specifici e buona sensibilità (Tab. 1).

Una associazione tra Pc, AP e rischio cardiovascolare (RCV) è stata ipotizzata da alcuni lustri ma nell'ultimo decennio numerose evidenze si sono succedute e accumulate nel confermare questa associazione già ampiamente dimostrata ed esemplificata nell'AR. Esistono numerose ragioni per giustificare il più alto RCV nelle malattie reumatiche ma l'infiammazione è universalmente considerata come assolvere un ruolo cruciale. La flogosi accelera non solo direttamente l'aterosclerosi ma esercita effetti negativi sui classici fattori di rischio cardiovascolare come la pressione arteriosa sistemica, la dislipidemia o l'insulino resistenza. La coesistenza di interessamento cutaneo ed articolare potrebbe far postulare un coinvolgimento infiammatorio cumulativo e conseguentemente un più alto rischio CV rispetto ai paziente con sola psoriasi cutanea; ciò non sembra essere vero.

L'importanza della stratificazione del rischio CV è fondamentale quindi per modulare in prima battuta la modifica dello stile di vita e/o l'intensità del trattamento.

Il Framingham Risk Score (FRS) utilizza i tradizionali fattori di rischio CV (età, sesso, ipertensione arteriosa sistemica, diabete, iperlipidemia, abitudine al fumo) attribuendo un punteggio la cui somma viene utilizzata come predittore degli eventi CV maggiori per la stratificazione del rischio a 5 e 10 anni.

In tale score gli emergenti fattori di rischio CV come l'AR o la psoriasi non vengono considerati.

La definizione di malattia CV o eventi CV risulta molto variegata nei diversi studi clinici considerati con talora impossibilità reale di confronto e notevoli possibilità di bias metodologici.

Psoriasi e mortalità cardiovascolare

Mellbris et al trovarono un incremento del rischio di mortalità per malattie CV del 50% nei pazienti con psoriasi severa.

Psoriasi e rischio di infarto miocardico

Gelfand ha analizzato una estesa coorte di pazienti adulti rinvenienti dalla UK General Practice Research Database (GPRD) valutando l'incidenza di infarto miocardico (IMA) nei pazienti con e senza psoriasi; ebbene, anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio CV, l'evento CV maggiore risultava correlato direttamente alla severità della psoriasi. Tale rischio inoltre era maggiore anche nei pazienti psoriasici più giovani con una diagnosi in età precoce e/o durata della malattia più lunga.

La malattia cutanea precede in genere di 10aa le manifestazioni articolari. Nelle fasi iniziali le due forme evolvono simultaneamente alle poussé artriche corrispondono le riacutizzazioni cutanee;circa il 25-30% dei pazienti con psoriasi sviluppa un'artropatia psoriasica.

Una significativa associazione tra IMA, malattia coronarica e AP è stata confermata in molti studi (Sommer, Gladman, Li et al.). Anche Mehta nel 2011 stima che la psoriasi severa conferisce un rischio addizionale del 6.2% di eventi CV maggiori a 10 anni (comprensivi del rischio legato all'ictus) con una aspettativa di vita ridotta di 5.2 anni legata a malattie CV. Pazienti con AP presentano una maggiore ipertrofia ventricolare sinistra che risulta un robusto predittore di mortalità.

Psoriasi e rischio di eventi cardiovascolari

Una significativa associazione tra eventi CV Pc e Ap è stata trovata in diversi studi clinici (Ahleloffetal Armstrong) similmente all'AR o al diabete.

Sembra esservi una correlazione anche tra malattia vascolare periferica e psoriasi

Psoriasi e rischio eventi cerebrovascolari

Kimball ha stimato che il rischio di eventi cerebrovascolari era aumentato del 12%; tali risultanze erano sostanzialmente confermate negli studi di HAN e Gelfand

Altre osservazioni mostravano chiaramente una maggiore frequenza di alterazioni vascolari subcliniche come un aumento dello spessore intima-media (IMT) prevalenti nei pazienti con AP rispetto ai pazienti con sola localizzazione cutanea; tale aumento del rischio persisteva anche dopo aggiustamento per i classici fattori di rischio CV e la PCR (Chang Li 2014).

Queste osservazioni erano ulteriormente confermate dallo studio di Eder che postulava una aterosclerosi subclinica superiore nei pazienti con AP vs Pc sulla base della determinazione dell'estensione dell'area delle placche carotidee nei 2 gruppi. Quest'ultima modalità rappresenterebbe un indicatore migliore del rischio di ictus, morte e IMA poiché rifletterebe una aterosclerosi più avanzata.

Oltre a questi determinanti intrinseci è stata evidenziata una maggiore prevalenza dei fattori di rischio CV tradizionali. Come ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, dislipidemia fumo, iperuricemia, sindrome metabolica, obesità.

La sindrome metabolica rappresenta indiscutibilmente un cluster dei principali fattori di rischio cardiovascolari; correla strettamente e positivamente con l'IMT nei pazienti con AP.

Con il termine "psoriatic march" si descrive l'evoluzione della malattia aterosclerotica nei soggetti psoriasici (Fig. 2).

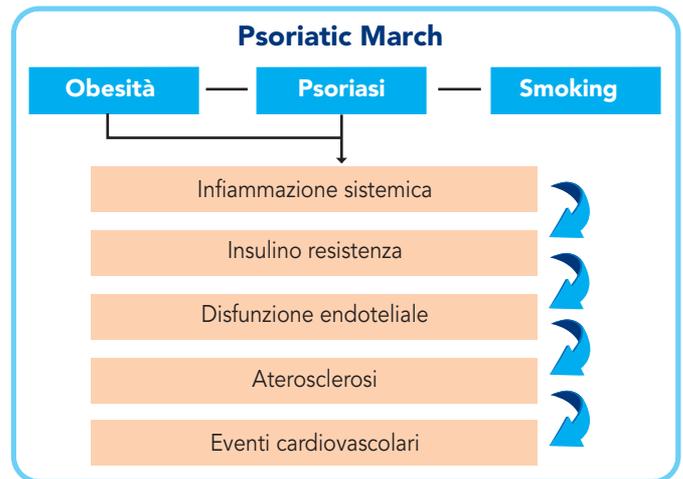


Figura 2

Dislipidemia e psoriasi

Anormalità qualitative e quantitative dello stato lipidico risultano più comunemente nei pazienti con AP attiva versus soggetti con Pc, caratteristicamente presentano bassi livelli di HDL e ipertrigliceridemia.

Diversi meccanismi, compreso uno stile di vita poco salutare, l'attivazione dei linfociti T helper 1 possono indurre dislipidemia. Mellbris ha documentato come il profilo lipidico con più alte LDL e basse HDL anche dopo correzione per genere, pressione arteriosa attività fisica e consumo di alcol era peggiore nei soggetti con psoriasi.

Psoriasi e ipertensione arteriosa

L'ipertensione (IP) è stata acclarata nel 30% di tutti i pazienti con AP, questa risultava anche di più difficile controllo con le normali strategie terapeutiche. inoltre l'attivazione del sistema delle citochine in primis antiTNF e IL6 provvedeva a innescare e mantenere il sistema renina angiotensina-aldosterone e i livelli di endotelina rilasciata dall'endotelio vascolare favorendo sicuramente l'aumento di incidenza di ipertensione arteriosa sistemica. I soggetti con psoriasi e IP per di più risultavano avere un rischio rispettivamente pari a 10, 16 e 20 volte superiore rispetto ai soli ipertesi di utilizzare una terapia di associazione con 2, 3 o 4 farmaci antipertensivi.

Sembra rivestire un ruolo negativo anche la DIMETIL ARGININA A simmetrica (ADMA) che rappresenta un inibitore endogeno

Una significativa associazione tra la psoriasi e l'aumento del rischio cardiovascolare è stata postulata da alcuni lustri similmente a quanto si verifica nel diabete o nell'artrite reumatoide con un incremento della mortalità e della morbilità di origine cardiovascolare.

Un ruolo di non secondaria importanza rivestono i trattamenti farmacologici e segnatamente l'utilizzo di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) compresi i COX 2 inibitori il cui utilizzo routinario può avere effetti devastanti nel favorire o precipitare le malattie cardiovascolari.

dell'ossido nitrico sintetasi e dunque con un ruolo essenziale nello sviluppo della disfunzione endoteliale che prelude all'aterosclerosi conclamata. Il tono dell'endotelio vascolare infatti è modulato da sostanze vasoattive tra cui l'ossido nitrico in risposta allo stress meccanico. La disfunzione endoteliale è definita come compromessa capacità delle arterie di dilatarsi in risposta alla variazione di secrezione, in eccesso o in difetto, di ossido nitrico in risposta a stimoli meccanici o chimici.

La funzione endoteliale può essere valutata non invasivamente utilizzando la Flow Mediated Dilatation (FMD) endotelio dipendente. Diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra psoriasi e la deposizione di cristalli di urati asintomatica o come espressione acuta di malattia articolare (gotta). La gotta e la AP possono presentarsi simultaneamente nei pazienti con storia di psoriasi. Il rischio di iperuricemia è sicuramente più elevato negli psoriasici anche dopo correzione per età sesso ipertensione sd metabolica etc. legato in prima istanza all'aumentato turnover cellulare (eccessiva produzione acidi nucleici). D'altro canto l'iperuricemia risulta correlata con sempre maggiore evidenza con uno stato pro infiammatorio ma anche con il diabete, la sd metabolica l'ipertensione, la dislipidemia rappresentando a sua volta un indipendente fattore di rischio CV.

Studi con PET/CT hanno dimostrato un incremento delle placche aterosclerotiche, delle calcificazioni coronariche e dell'infiammazione nei vasi coronarici di pazienti con psoriasi e in particolare nel subset di paziente con interessamento assiale (sacroileite).

Obesità e psoriasi

L'obesità aggravata dal mancato esercizio fisico legato alle possibili e concomitanti problematiche articolari aumenta considerevolmente il rischio CV.

Tobin nel 2011 in uno studio controllato ha rilevato come i pazienti con psoriasi avevano un più alto BMI o risultavano francamente obesi.

Il tessuto adiposo vero e proprio organo endocrino, produce un considerevole numero di citokine denominate adipokine; in particolare l'adiponectina è un regolatore della sensibilità insulinica e del metabolismo con proprietà antinfiammatorie. Correla perciò negativamente con obesità, insulino-resistenza e sd metabolica. La leptina invece regola il peso corporeo e l'appetito e il consumo energetico in generale. Il livello di leptina sierica riflette la massa grassa corporea promuovendo la sintesi di citokine

infiammatorie. Bassi livelli di adiponectina e alti livelli di leptina sono comuni nei soggetti psoriasici e risultano proporzionali alla estensione delle lesioni psoriasiche. La psoriasi e l'obesità costituiscono un'accoppiata deleteria nel determinismo di uno stato infiammatorio cronico di basso grado.

Una riduzione del peso corporeo sembra conferire sicuramente un vantaggio nell'approccio generale al trattamento dei pazienti psoriasici.

Psoriasi e diabete mellito

L'associazione tra psoriasi e iperglicemia fu documentata sin dal 1967; numerosi studi hanno confermato questa associazione. Anche il PASI sembra correlare con l'insulinoresistenza.

Farmaci, psoriasi e rischio cardiovascolare

Un ruolo di non secondaria importanza rivestono i trattamenti farmacologici e segnatamente l'utilizzo di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) compresi i COX 2 inibitori il cui utilizzo routinario può avere effetti devastanti nel favorire o precipitare le malattie cardiovascolari.

Il trattamento con retinoidi può peggiorare il quadro di dislipidemia. La ciclosporina comportare un peggioramento del controllo pressorio; inoltre molte segnalazioni sembrano avvalorare l'ipotesi che il trattamento con beta bloccanti o ace inibitori possa determinare l'insorgenza o influire negativamente sul decorso della malattia.

Il Methotrexato aumenta i livelli di omocisteinemia.

Addizionali fattori di rischio sono rappresentati dall'apolipoproteina B, la lipoproteina (a), il fibrinogeno le molecole di adesione cellulare.

Fattori di rischio non convenzionali

E' universalmente riconosciuto il ruolo determinante dell'infiammazione cronica nello sviluppo dell'aterosclerosi poiché coinvolge innanzitutto il sistema immunitario in particolare i Linfociti T helper con ricadute negative sullo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale. Lo stress ossidativo svolge un ruolo critico nel danno causato alle cellule endoteliali. Abbiamo già ricordato l'effetto pro infiammatorio dell'obesità. La PCR è un marker che ben correla con la flogosi articolare rappresentando anche un predittore delle malattie cardiovascolari. L'infiammazione sistemica è generalmente di grado inferiore nella AP o PC che nella AR suggerendo che la PCR nelle patologie psoriasiche non rappresenti un predittore ancorchè surrogato dello stato infiammatorio. Recenti evidenze inoltre suggeriscono che le LDL ossidate possono formare complessi con la beta glicoproteina (beta2GPI) e/o PCR precipitando nell'intima dei vasi con placche aterosclerotiche. E ancora l'iperaggregabilità piastrinica comune nei pazienti psoriasici potrebbe contribuire ad uno stato pro trombotico.

Conclusioni

I dati provenienti dalla letteratura postulano un significativo incremento del rischio di eventi CV ma non della mortalità totale in pazienti con psoriasi cutanea o AP. Sembra esservi una aterosclerosi precoce nell'AP infatti i pazienti con alta severità di malattia e giovane età alla diagnosi appaiono scontare un rischio più elevato malattia coronarica, di infarto o di stroke e forse anche della mortalità CV.

La reale attribuzione del rischio di eventi CV rimane difficoltosa per l'estrema eterogeneità degli studi e fattori confondenti o mancanza di aggiustamenti per importanti covariate (fumo, diabete, etc...) (Tab. 2-3).

Inoltre negli ultimi anni sono state introdotte un notevole numero di terapia innovative e sicuramente più efficaci per la Pc e la AP tali trattamenti potrebbero averne alterato l'epidemiologia. Alcuni interrogativi rimangono aperti: quanto è grande il rischio CV? Alcuni hanno prospettato una magnitudo del rischio CV paragonabile al diabete mellito. Inoltre esiste una predisposizione genetica che aumenta il rischio CV nella psoriasi? In ogni caso i pazienti con Pc o AP dovrebbero puntualmente e doverosa-

mente essere informati dell'incremento del rischio CV legato alla loro malattia e aggressivamente trattati per modificare i determinanti convenzionale e non del rischio CV.

Bibliografia essenziale

- Lihi E, Jai Jayakar A et al La Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity ANN Rheum Dis 2013; 72:1956-61.
- Alexis Ogdie Kevin Haynes et al Ann Rheum disease 2014; 73:149-153.
- Mercè Albareda Anna Ravella et al Metabolic Syndrome and its components in patients with psoriasis A Springer Open Journal 2014; 3:612.
- Joseph F Merola et al Psoriasis psoriatic Arthritis and risk of gout in US men and Women Ann Rheum Disease 2014; 0:1-6.
- Alexis Ogdie, Yiding Yu et al Ann Rheum Disease 2015;74 326-332.
- Baris Ylmazer Tayfun Sahin et al Investigation of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients with minimal disease activity RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2015.
- Alice B.Gottlieb,F.Dann comorbidities in patients with psoriasis The American Journal o Medicine Vol 122 n.121150e1-e5 2009.
- Cohen AD Sherf JI et al. (2008) Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross sectional study dermatology January, 216 (2) 152-2.
- De Pita O,Ruffelli M et al. 1996 Psoriasis: comparison of immunological markers in patients with acute and remission phase J dermatology novembre 13, 118-24.
- DiMinno Mn Iervolino S et al (2011) carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis; differences between TNF-blockers and traditional disease modifying antirheumatic drugs. Arter. Throm Vasc Biol march 31 (3) 705-12.
- Ferretti G, Alleva r et al. Abnormalities of plasmalipoprotein composition and fluidity in psoriasis ACTA derm Ven May 1994 74 (3) 171-5.
- Gelfand,N et al (2006) Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis JAMA October; 296 (14) 1735-41.
- Gisondi P,Tessari G et al. (2007) prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital based case-control study Br J dermatol july; 157 (1):68-73.
- Higgins E Alcohol smoking and psoriasis Clin exp dermatology March 25 (2):10.
- Kimhi O Caspi d et al prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Sem Arthri Rhema (2007) February,36 (4):203-209.
- Mallbris Akre o et al (2006) psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J AM Cad Dermatol April, 54(4):614-21.
- Matsuura E Kobayashy k et al Oxidative modification of low density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis, Prog lipid Res (2006 november, 45 (6):466-86.
- Proanovich kirsner RS et al (2009) Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular and peripheral vascular disease and mortality ArCh dermatol June 145 (7):700-03.
- ShapiroJ et al psoriasis and cardiovascular risk factors: a case contro study on impatient comparing psoriasis to dermatis (2011) july;8.
- Solomon DH et al DMARds reduce diabetes risk in RA and psoriasis.JAMA2011June; 305 (24): 2525-31.
- Sommer DM et al increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis Arch Dermatol Res 2006 298 (7): 321-8.
- Wolf N et al Psoriasis is associated pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and croh'n disease j Med Gen 2008 February 45 (2):114-16.
- Yiu KH et al increased arterial stiffness in patients with psoriasis I associated with active systemic inflammation 2011 Br J dermatol March 164 (3) : 514-20.
- Gossec L, JS smolen et al European League Against Rheumatism recommendation for the management psoriatic arthritis with pharmacology therapies 2012 71:4-12.
- Kasperska-zajac Aet al platelet function in cutaneous disease. Platelets2008, 19:317-321.
- Gladman DD et al Ann Rheumatic disease 2009;68:1131-1135.
- Qing shang et al increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis Rheumatology ;51:2215-2223.
- Anna Jamnitski, Debora Symmons et al Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis. A systematic review 2013;72: 211-216.

Screening comorbidità per pazienti psoriasici

Comorbidità	Parametri screening	Raccomandazioni
Artrite psoriasica	Non consenso su screening	Come da trattamento per alleviare segni e sintomi di artrite, inibire danno articolare e miglioramento della qualità di vita
Condizioni cardio-metaboliche	BMI PA Dislipidemia Colesterolo tot Glicemia	<25 kg/mq <120/80mmHg LDL <100 mg/dl(ottimale) HDL= /> 50mg/dl <200mg/dl <100mg/dl
Neoplasie	Accertamenti per neoplasie cutanee o linfomi	Esame diretto cute e linfonodi

Tabella 2

Mancato screening per RCV in pazienti psoriasici

Fattori legati pazienti	Non conoscenza dell'associazione psoriasi e RCV
Fattori dovuti medici	Non conoscenza dell'associazione psoriasi e RCV Non tempo sufficiente durante la visita per stratificazione del RCV
Fattori sistema in generale	Mancanza di materiale educazionale Mancanza di risorse e di personale "in-house" per screening e counselling per RCV Screening affidato discrezione del medico

Tabella 3