



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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno V - N. 3, 2013

ISSN 2039-8360

ARTRITE REUMATOIDE: EMERGENTE FATTORE
DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

LA MEDICINA PSICOSOMATICA,
UNA DISCIPLINA GIOVANE MA GIÀ MATURA

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE
NELL'ARTRITE REUMATOIDE

AUTOMISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA.
IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOLOGO

PRESSIONE ARTERIOSA E CALDO:
IL RUOLO DELL'AUTOMISURAZIONE

TERAPIE BASATE SULLE INCRETINE E PANCREATITI:
UN RAPPORTO CONTROVERSO

ACIDO URICO: UN GIANO BIFRONTE
PER LA SALUTE CARDIOVASCOLARE

Artrite reumatoide: emergente fattore di rischio cardiovascolare <i>Eugenio Roberto Cosentino</i>	5
La medicina psicosomatica, una disciplina giovane ma già matura <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	6
Il rischio cardiovascolare nell'artrite reumatoide <i>Eugenio Roberto Cosentino, Lucia Marconi, Ilaria Ricci Iamino</i>	8
Automisurazione della pressione arteriosa. Il punto di vista del cardiologo <i>Paolo Verdecchia, Cinzia D'Ambrosio, Marta Garofoli, Claudia Bartolini</i>	13
Pressione arteriosa e caldo: il ruolo dell'automisurazione <i>Claudio Ferri</i>	16
Terapie basate sulle incretine e pancreatiti: un rapporto controverso (estratto da "Beyond Glycemia - n. 3, 2013) <i>Edoardo Mannucci, Ilaria Dicembrini</i>	19
Acido urico: un giano bifronte per la salute cardiovascolare <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	24

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Elisa Rebecca Rinaldi
Martina Rosticci

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2013 SINERGIE S.r.l.

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

Artrite reumatoide: emergente fattore di rischio cardiovascolare

Eugenio Roberto Cosentino

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

Molti studi hanno dimostrato che l'artrite reumatoide oltre ad inficiare profondamente la qualità della vita, ne riduce anche la durata. Dato che le cause stesse della malattia non sono chiare, per ora possiamo solo ipotizzare la ragione della diminuzione dell'aspettativa di vita. I fattori di rischio cardiovascolare sono una causa riconosciuta di mortalità precoce. I fattori di rischio "tradizionali" da soli non bastano a giustificare adeguatamente l'alta mortalità per malattie cardiovascolari tra i pazienti con artrite reumatoide. Infatti le donne affette da artrite reumatoide hanno una probabilità 2 volte maggiore di essere colpite da un infarto miocardico rispetto le donne non affette. Inoltre, qualunque individuo affetto da artrite reumatoide ha una probabilità doppia di sviluppare insufficienza cardiaca rispetto la popolazione generale. E' noto che l'infiammazione è un potente fattore di rischio di malattia vascolare nella popolazione generale. La disfunzione endoteliale indotta dall'infiammazione nell'artrite reumatoide può essere dovuta a un gran numero di meccanismi: citochine pro-infiammatorie possono deprimere la funzione endoteliale, l'interazione tra gli ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) e i neutrofili vicino alla parete vasale può innescare il danneggiamento endoteliale, l'ossidazione delle LDL, favorita dal microambiente creato dall'infiammazione, può essere direttamente tossico per le cellule. Infine, anche l'aumento dei livelli di molecole di adesione possono danneggiare l'endotelio vascolare. TNF-alfa e IL-6 sono i principali induttori di produzione epatica di proteine della fase acuta, inclusa la PCR. Questi marker infiammatori sono associati con fattori di rischio cardiovascolari di tipo biologico ed ambientale, compresi componenti della sindrome metabolica (obesità, insulino-resistenza, diabete, ipertensio-

ne e bassi livelli di colesterolo-HDL), fattori legati allo stile di vita, come il fumo, l'alcol e la sedentarietà. TNF-alfa e IL-6 sono prodotte dai linfociti T attivati. E' inoltre possibile che lo sviluppo di patologia CV nel paziente con artrite reumatoide si sviluppi indipendentemente dall'intervento dei fattori di rischio tradizionale concretizzandosi nella attivazione di meccanismi coinvolti direttamente sviluppo e progressione del danno d'organo. In pratica se consideriamo come sostanziale la ipotesi flogistica della aterosclerosi è verosimile immaginare che a tale condizione di flogosi tissutale e vascolare sia possibile giungere attraverso percorsi patogenetici diversi che possono o non possono coinvolgere i tradizionali fattori di rischio CV. Nel caso della artrite reumatoide è verosimile pensare che le manifestazioni cliniche che la caratterizzano in ambito CV conseguano ad alterazioni della struttura e funzione degli organi bersaglio conseguenti al processo patogenetico di base e nei cui confronti i fattori di rischio tradizionale possano svolgere un ruolo dipendente dal rapporto temporale tra sviluppo della malattia articolare e comparsa e durata dell'intervento dei fattori di rischio. In altre parole non è improbabile che lo sviluppo della vasculopatia che si associa all'artrite reumatoide quando si sviluppa possa soverchiare l'intervento più progressivo e graduale della malattia aterosclerotica impedendo una stima reale del ruolo svolto dai fattori di rischio CV. Da qui l'importanza del nostro percorso editoriale incentrato alla valutazione del danno d'organo CV come elemento primario dell'inquadramento clinico dei pazienti con artrite reumatoide e la ricerca di nuove correlazioni per aggiungere pian piano nuovi tasselli di conoscenza nuovo nel grande puzzle delle interazioni tra malattie infiammatorie e cardiovascolari nell'ambito della patologia umana.

La medicina psicosomatica, una disciplina giovane ma già matura

Claudio Borghi*, Giovambattista Desideri**,

* *Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna*

** *Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila*

Corpo e psiche sono due facce della stessa medaglia

La medicina psicosomatica nel corso degli ultimi anni ha acquisito un'identità sempre più definita e con essa la dignità di disciplina autonoma. Invero, fino agli anni 70 la medicina psicosomatica rappresentava sostanzialmente una branca della psichiatria che si occupava da un lato della diagnosi, del trattamento e della prevenzione delle problematiche psichiatriche in pazienti con patologie mediche e dall'altro delle complesse relazioni tra la medicina e le scienze comportamentali. Inizialmente ci si riferiva ad essa fondamentalmente in relazione a quelle malattie organiche la cui causa era rimasta oscura e per le quali, per esclusione, si pensava potesse esistere una genesi psicologica. Negli anni a seguire la medicina comportamentale si è sviluppata come un campo interdisciplinare che affronta quelle dinamiche comportamentali e biomediche che sono di maggiore rilevanza per il mantenimento dello stato di salute o, all'opposto, per lo sviluppo di diverse malattie. Secondo la moderna ottica psicosomatica i fenomeni patologici devono essere indagati in modo complementare da un punto di vista psicologico e fisiologico senza mai perdere di vista l'unità psicosomatica dell'uomo perché la malattia si manifesta a livello organico come sintomo e a livello psicologico come disagio. Esistono patologie per le quali i fattori biologici hanno un ruolo preponderante e malattie per le quali sono maggiormente determinanti i fattori psicosociali, sotto forma di emozioni e di conflitti attuali, recenti o passati. Lo sviluppo di una serie di sotto-discipline nell'ambito di specifiche aree di applicazione quali la psicooncologia, la psiconefrologia, la psiconeuroendocrinologia e la psicodermatologia ha rappresentato la natura-

le evoluzioni dell'approccio psicosomatico alle patologie umane. Non sorprende, quindi, che in molti paesi la medicina psicosomatica abbia raggiunto uno status indipendente e abbia stabilito una stretta trama di relazioni con la medicina interna. Ciò soprattutto in relazione alla natura delle patologie per le quali è stato di volta in volta proposto e variamente dimostrato il possibile coinvolgimento di fattori psicosomatici: dall'ipertensione arteriosa alle malattie cardiovascolari, dall'asma bronchiale alle malattie infiammatorie croniche dell'intestino e ai disturbi gastrici acido-correlati, solo per citare quelle da più tempo note. Ultimamente, peraltro, l'elenco delle malattie psicosomatiche si è andato via via arricchendo fino ad includere numerosi disturbi a carico della cute, del sistema muscolo scheletrico, del sistema genitourinario e dell'apparato endocrino. Il crescente interesse che la medicina psicosomatica sta polarizzando in ambito scientifico è stato l'elemento ispiratore della **I Conferenza Russia-Italia sulla Medicina Psicosomatica nella Prevenzione e nel Trattamento delle Patologie** che si è svolta a Roma nei giorni 16-18 settembre. La conferenza ha visto la partecipazione di esperti di diverse discipline cliniche che si sono confrontati sulle esperienze delle due realtà nazionali in diversi ambiti assistenziali quali quello delle malattie cardiovascolari, dell'in-

Secondo la moderna ottica psicosomatica i fenomeni patologici devono essere indagati in modo complementare da un punto di vista psicologico e fisiologico senza mai perdere di vista l'unità psicosomatica dell'uomo.

vecchiamento cerebrale e delle problematiche psichiatriche nella popolazione pediatrica ed adulta, discutendo sull'impatto che gli aspetti comportamentali possono avere nei diversi contesti clinici. Le solide evidenze della letteratura scientifica sull'influenza dei fattori psicosociali nelle malattie cardiovascolari hanno rappresentato uno degli ambiti di più intensa discussione. I dati dello studio Interheart, ad esempio, dimostrano come i pazienti con infarto miocardico acuto riferiscano spesso la presenza di tutti gli agenti stressanti identificati come marcatori di rischio: stress da lavoro, stress da ambiente domestico, stress economico. Mediamente un paziente su cinque che va incontro ad infarto miocardico riferisce di avere subito un'esperienza stressante nel periodo immediatamente antecedente all'evento cardiaco. In particolare, è soprattutto lo stress cronico in ambito familiare e/o lavorativo a giocare un ruolo di maggior significatività. La ben documentata associazione tra i disturbi d'ansia, quali gli attacchi di panico e l'ansia generalizzata, e l'aumento della mortalità cardiovascolare, indipendentemente da altri fattori di rischio, e l'impatto prognostico negativo della depressione in chi ha avuto un evento cardiovascolare rappresentano ulteriori dimostrazione della grande influenza della psiche sulla salute cardiovascolare. La tematica dell'invecchiamento cerebrale ha rappresentato un altro argomento di intenso dibattito scientifico soprattutto in merito alla possibilità di frenare la diffusione epidemica della demenza nel mondo occidentale da tempo preconizzata sulla scorta delle proiezioni demografiche che parlano di un progressivo invecchiamento della popolazione con conseguente espansione di quelle fasce di popolazione in cui la demenza è più frequente. In realtà, le evidenze scientifiche ottenute nei centenari dimostrano come lo sviluppo di demenza non rappresenta il destino ineludibile di chi invecchia ma costituisce nella generalità dei casi il portato di lunghi decenni di esposizione ai fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione in primis, poco o affatto controllati dalla terapia, che progressivamente riducono le riserve funzionali della nostra cognitività fino alla comparsa della demenza.

La ben documentata associazione tra i disturbi d'ansia, quali gli attacchi di panico e l'ansia generalizzata, e l'aumento della mortalità cardiovascolare, indipendentemente da altri fattori di rischio, e l'impatto prognostico negativo della depressione in chi ha avuto un evento cardiovascolare rappresentano ulteriori dimostrazione della grande influenza della psiche sulla salute cardiovascolare.

E' soprattutto la spersonalizzazione che deriva dai contatti indiretti via web, principale, se non unica, forma di comunicazione tra i ragazzi, che finisce per costringere i ragazzi ad una sorta di isolamento sociale.

A questo riguardo la diffusione epidemica dell'obesità in età pediatrica ed adolescenziale rappresenta una seria minaccia per la salute in età adulta e senile. In seno alla conferenza di è molto discusso anche di questa tematica che ha rappresentato un elemento di confronto tra le due realtà scientifiche in ragione del suo impatto enorme sullo stato di salute attuale e futuro. Il bambino obeso, infatti, presenta non di rado i connotati della sindrome metabolica o, addirittura, del diabete mellito di tipo 2, condizioni che evidentemente già dalla più giovane età pongono una seria ipotesi sul futuro in salute del bambino. Al di là delle abitudini più o meno sbagliate che possono derivare da un'educazione alimentare deficitaria all'interno delle famiglie e nei diversi contesti sociali in cui i giovani vivono, non di rado l'obesità, anche in età pediatrica, rappresenta tuttavia l'espressione di un notevole disagio psichico. E' soprattutto la spersonalizzazione che deriva dai contatti indiretti via web, principale, se non unica, forma di comunicazione tra i ragazzi, che finisce per costringere i ragazzi ad una sorta di isolamento sociale: la "solitudine nella moltitudine virtuale". In questi casi spesso il cibo finisce spesso per rappresentare la fonte di piacere con cui appagare le conflittualità interne di chi è alla disperata ricerca di una sorta di anestizzazione emotiva. L'appetibilità del cibo in generale è infatti spesso correlata con il senso di esclusione sociale e di deprivazione affettiva dato dalla solitudine interiore. Si perde progressivamente la capacità di autoregolarsi e si finisce per impantanarsi in un pericoloso loop che tende ad automantenersi ed amplificarsi, fatto di comportamenti consolatori - mangiare troppo - che di fatto mantengono e aggravano la situazione per cui si soffre - il sentirsi soli.

Il dibattito scientifico intenso e produttivo in seno alla conferenza dimostra che la medicina psicosomatica si sta finalmente scrollando di dosso l'antico retaggio culturale che ne ha fatto per decenni una medicina fantasiosa, che cerca di spiegare quello che le conoscenze scientifiche non riuscivano a spiegare, e sta acquisendo una maturità scientifica che le consentirà di giocare un ruolo specifico nella medicina moderna, sempre più orientata verso dinamiche di "patient-centered care", perché la visione olistica delle malattie è l'essenza vera della medicina psicosomatica.

Il rischio cardiovascolare nell'artrite reumatoide

Eugenio Roberto Cosentino, Lucia Marconi, Ilaria Ricci Iamino

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

L'aumentata prevalenza di malattie coronariche e l'aumentata mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni non possono essere spiegate solo dai tradizionali fattori di rischio per l'aterosclerosi. Questo aumentato rischio, legato all'aterosclerosi precoce, è strettamente correlato al processo infiammatorio cronico e alla disregolazione autoimmune che determinano lo sviluppo di una forma di aterosclerosi accelerata

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica e sistemica che colpisce circa lo 0.5-1% della popolazione mondiale. L'artrite reumatoide è la più comune forma di artrite infiammatoria con un impatto economico paragonabile a quello delle malattie coronariche. È una malattia diffusa in tutto il mondo, con una incidenza di 2-54 nuovi casi per 10.000 adulti all'anno. Il sesso femminile è più colpito di quello maschile in un rapporto di circa 4 a 1. La malattia può esordire a qualsiasi età, ma più frequentemente le prime manifestazioni si presentano tra i 40 e i 60 anni. L'eziologia è sconosciuta ma l'ipotesi più accreditata sostiene l'intervento di un antigene scatenante di natura ignota in un individuo geneticamente predisposto. Un ampio numero di studi clinici ha mostrato che sia l'artrite reumatoide (AR) sia il LES si associano a un aumento della mortalità. L'AR si associa a una diminuzione di 10-15 anni della speranza di vita nei confronti della popolazione generale, in particolare nelle forme gravi della malattia. Circa la metà di tutte le morti nei pazienti con AR sono riconducibili a cause cardiovascolari, soprattutto a infarto mio-

cardio acuto e scompenso cardiaco, ma anche ad aterosclerosi periferica e carotidea in particolare. La principale causa di morte non è rappresentata dalle complicazioni della malattia reumatica bensì dalla cardiopatia ischemica. L'aumentata prevalenza di malattie coronariche e l'aumentata mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni non possono essere spiegate solo dai tradizionali fattori di rischio per l'aterosclerosi. Questo aumentato rischio, legato all'aterosclerosi precoce, è strettamente correlato al processo infiammatorio cronico e alla disregolazione autoimmune. La risposta infiammatoria cronica può promuovere lo sviluppo dell'aterosclerosi accelerata. Le citochine proinfiammatorie, in particolare il Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- α), sono responsabili di alterazioni proaterogene che comprendono la disfunzione endoteliale, l'insulino-resistenza, una dislipidemia caratteristica e un effetto protrombotico. L'endotelio vascolare gioca un ruolo importante nel tono vascolare, nell'attività piastrinica e nei processi trombotici. In condizioni fisiologiche, l'endotelio rende possibile il mantenimento di un

Circa la metà di tutte le morti nei pazienti con artrite reumatoide sono riconducibili a cause cardiovascolari, soprattutto a infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco, ma anche ad aterosclerosi periferica e carotidea in particolare.

Le citochine proinfiammatorie, in particolare il TNF- α , sono responsabili di alterazioni proaterogene che comprendono la disfunzione endoteliale, l'insulino-resistenza, una dislipidemia caratteristica e un effetto protrombotico.

equilibrio antitrombotico e anticoagulante. Dopo lo stimolo infiammatorio, così come per effetto dei fattori di rischio cardiovascolare, l'endotelio perde queste proprietà, passando a uno stato protrombotico e proinfiammatorio. Le cellule endoteliali esprimono così sulla loro superficie citochine come l'interleuchina-1 (IL-1), chemochine, molecole di adesione, fattori di crescita cellulare, inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e fattore di Von Willebrand, tutte modificazioni caratteristiche dell'inizio e dello sviluppo della placca aterosclerotica. Nelle malattie reumatiche autoimmuni l'endotelio è bersaglio di citochine, autoanticorpi e immunocomplessi che possono indurre un danno o attivazione endoteliale che dà inizio al processo aterosclerotico e lo facilita. La tabella 1 riassume le caratteristiche fisiopatologiche del legame fra AR e processo aterosclerotico. In corso di AR, come dimostrano l'aumento dei marcatori infiammatori e la presenza di manifestazioni extra-articolari, si verifica un processo infiammatorio sistemico. Possono essere rilasciate in circolo citochine pro-infiammatorie - come TNF- α , IL-1 e IL-6 - prodotte a livello del tessuto sinoviale. Queste citochine circolanti hanno la capacità di alterare la funzione di organi a distanza come il tessuto adiposo, il tessuto muscolare scheletrico, il fegato e l'endotelio, dando origine a uno spettro di alterazioni pro-aterogene che comprendono la disfunzione endoteliale, una condizione di insulino resistenza, una caratteristica dislipidemia e effetti protrombotici. Nei pazienti con AR è stata dimostrata una condizione di iperinsulinemia e resistenza all'insulina con una conseguente ridotta tolleranza ai carboidrati che si correla con la gravità del processo infiammatorio. E' stato inoltre documentato un rapido e paradossale miglioramento della sensibilità all'insulina durante il trattamento steroideo. Dal momento che il trattamento steroideo peggiora la sensibilità all'insulina e favorisce una ridotta tolleranza ai carboidrati nei soggetti sani, il miglioramento indotto

Nei pazienti con AR è stata dimostrata una condizione di iperinsulinemia e resistenza all'insulina con una conseguente ridotta tolleranza ai carboidrati che si correla con la gravità del processo infiammatorio.

Malattie reumatiche e aterosclerosi

INFIAMMAZIONE "high grade"	PROTROMBOSI
Disfunzione endoteliale	↓ prostaciclina (FANS)
Stress ossidativo	↑ fibrinogeno, FVW
Citochine (IL1- IL6, TNF)	↓ TPA
VEGFI (Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare)	piastrinosi
N-proBNP	
CD4+ CD28	
HsPCR	
ADMA dimetil arginina	
Lipoproteine-proinfiammatorie	

Tabella 1

nei pazienti con AR, sembra essere strettamente collegato al miglioramento del processo infiammatorio. Alcune citochine, come il TNF- α , possono impedire direttamente la captazione del glucosio da parte del tessuto muscolare scheletrico. Inoltre nei pazienti con AR non in trattamento e con malattia attiva è stato riscontrato un assetto lipidico proaterogeno. Elevati livelli di colesterolo LDL e bassi livelli di HDL sono, come noto, fattori di rischio per l'aterosclerosi. Inoltre le LDL piccole e dense hanno un potenziale aterogeno più elevato, così come la lipoproteina(a). E nei pazienti con AR si riscontrano bassi livelli di HDL, mentre i livelli di lp(a) sono significativamente più alti che nei controlli. Anche elevati livelli sierici di omocisteina possono essere considerati fattore di rischio per le malattie cardiovascolari nei pazienti con AR, così come nei pazienti con LES. L'omocisteina può indurre un danno endoteliale ed è dimostrata un'associazione tra aumentati livelli di omocisteina e aumentato rischio di cardiopatia ischemica, ictus cerebrale e aterosclerosi carotidea. L'omocisteina ha un'azione tossica diretta sulle cellule endoteliali, aumenta l'ossidazione delle LDL e ha un effetto protrombotico. Aumentati livelli di omocisteina sono stati dimostrati nei pazienti con AR. Il metotrexate - uno dei farmaci più utilizzati e più efficace nel trattamento dei pazienti con AR - riduce i livelli plasmatici ed eritrocitari di folati, con conseguente aumento dei livelli di omocisteina per la riduzione dell'attività della metil-tetraidrofolato reductasi. A questo riguardo, duran-

Fattori che possono concorrere alla patogenesi della disfunzione miocardica

Meccanismi che sono chiamati in causa

- A) La fibrosi miocardica
- B) I noduli granulomatosi
- C) I processi miocardici
- D) Le arteriti
- E) L'amiloidosi
- F) I farmaci cardiotossici utilizzati nel trattamento dell'AR

Elevati livelli sierici di omocisteina possono essere considerati fattore di rischio per le malattie cardiovascolari nei pazienti con AR.

Nei pazienti con AR non in trattamento e con malattia attiva è stato riscontrato un assetto lipidico proaterogeno. Elevati livelli di colesterolo LDL piccole e dense e bassi livelli di HDL sono, come noto, fattori di rischio per l'aterosclerosi.

Tabella 2

te il trattamento con metotrexate si consiglia sempre l'integrazione alimentare con acido folico, dal momento che tale pratica previene la tossicità da metotrexate e l'iperomocisteinemia. Le alterazioni cardiovascolari legate alla malattia includono compromissioni pericardiche (la pericardite è la più comune e con caratteristiche istologiche simili alla pleurite, ma con decorrenza in genere asintomatica), le lesioni endocardiche e miocardiche, i disturbi della conduzione, la vasculite coronarica, l'amiloidosi e, in ultimo, ma non meno importante, tutte le patologie causate da accelerata aterosclerosi. In corso di AR si osserva una elevata frequenza di amiloidosi subclinica, fino al 29% circa dei casi. L'amiloidosi rappresenta una delle cause principali di cardiomiopia restrittiva, interessa prevalentemente il sesso maschile con durata di malattia superiore a un anno e si associa ad un'elevata morbilità e mortalità. Sebbene la diagnosi di certezza di amiloidosi cardiaca sia soltanto istologica, il riscontro di un pattern ecocardiografico caratterizzato da un miocardio alterato con aspetto granulare definito 'granular sparkling' è fortemente suggestivo e indirizza verso una strategia terapeutica più aggressiva. L'amiloidosi rappresenta una delle cause principali di cardiomiopia restrittiva, interessa prevalentemente il sesso maschile con durata di malattia superiore a un anno e si associa ad un'elevata morbilità e mortalità. Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco nell'AR risulta infatti doppio rispetto alla popolazione generale ed

è solo parzialmente correlato ai tradizionali fattori di rischio CV. Infatti, diversi fattori possono concorrere alla patogenesi della disfunzione miocardica, i quali sono elencati nella tabella 2. Nel morbo di Still abbiamo una disfunzione sisto-diastolica. È importante ricordare che l'ipertensione arteriosa polmonare, isolata o secondaria a interstiziopatia polmonare, è presente nel 21%-31% dei pazienti affetti da AR ed è responsabile del 18% della mortalità. Anche nell'insufficienza cardiaca non associata a malattie extra-cardiovascolari i livelli di TNF- α si sono dimostrati molto elevati, eppure trial clinici che hanno utilizzato farmaci anti-TNF- α nei pazienti con insufficienza cardiaca di grado avanzato non hanno tratto beneficio da tali terapie, anzi, in certi casi la situazione è anche peggiorata. Nella figura 1 sono riportate le principali citochine coinvolte nell'insufficienza cardiaca. La presenza di TNF- α potrebbe rappresentare semplicemente l'epifenomeno reattivo e, forse, inizialmente

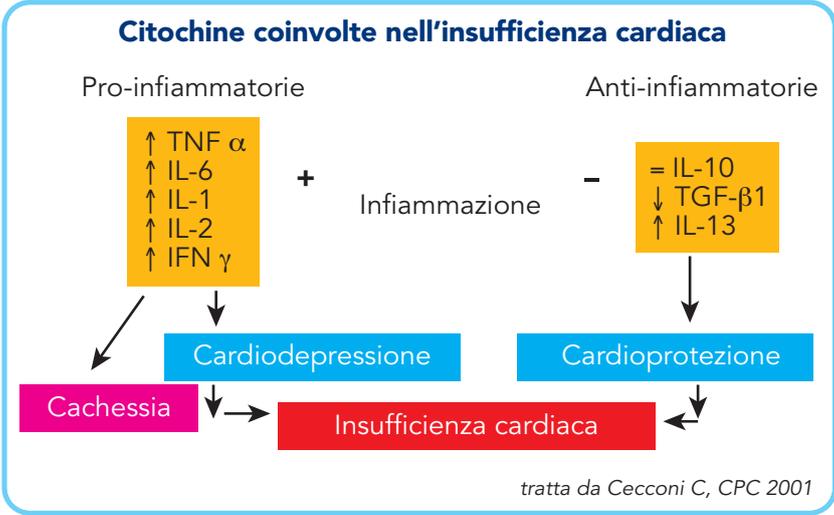


Figura 1

Rischio di fibrillazione atriale e ictus in una popolazione di pazienti danesi affetti da artrite reumatoide

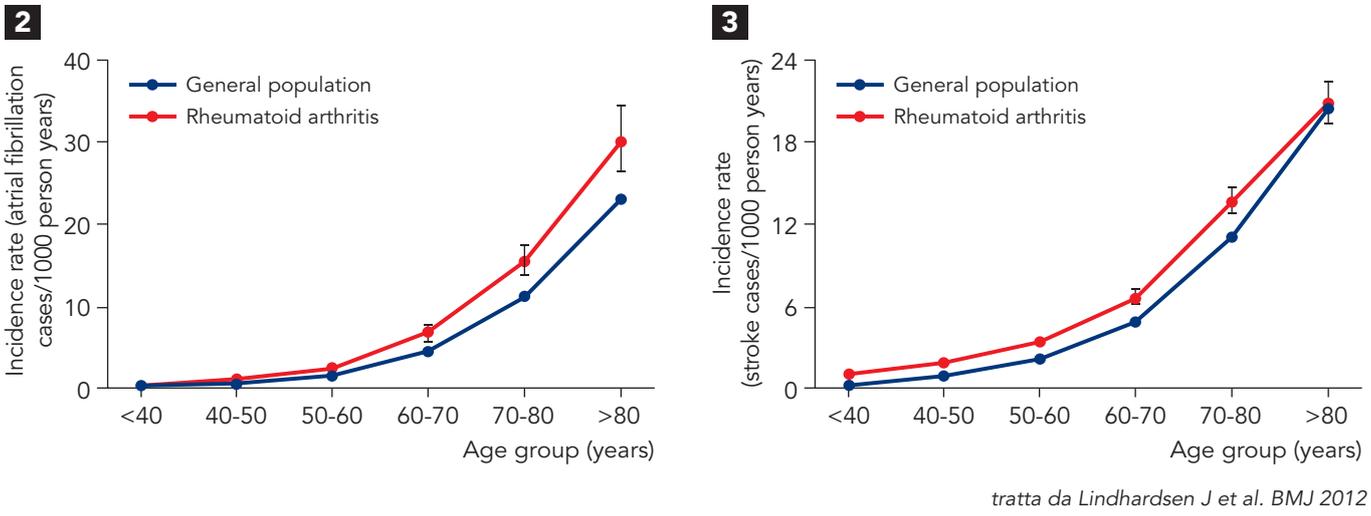


Figura 2-3

compensatorio di una condizione patologica conseguente ad un diverso meccanismo d'azione rispetto al quale il blocco di tale sostanza potrebbe risultare privo di effetto o, addirittura, deleterio nel caso in cui si ipotizzi un suo ruolo reattivo e compensatorio. D'altronde, nell'artrite reumatoide è noto da tempo che i livelli di TNF- α sono elevati e quindi la terapia anti-TNF- α nei pazienti con artrite reumatoide potrebbe agire come prevenzione di un fattore di rischio cardiovascolare, ma non come cura una volta che l'insufficienza cardiaca si è instaurata. In uno studio danese su oltre 4 milioni di persone (senza fibrillazione atriale, artrite reumatoide e ictus alla valutazione iniziale) si è visto che nei soggetti che, durante il follow up di 4,8 anni, sviluppavano un'ar-

trite reumatoide il rischio di andare incontro a fibrillazione atriale era maggiore del 41% rispetto a chi non aveva sviluppato questa malattia reumatica. Nello stesso tempo aumentava anche il rischio di ictus del 32% e il rischio aumentava al crescere dell'età dei pazienti (Figura 2-3). Gli autori dello studio hanno calcolato che nel giro di 10 anni un paziente su 12 con artrite reumatoide sviluppa una fibrillazione atriale. L'associazione è plausibile e gli autori la spiegano con l'esistenza, nei pazienti con artrite reumatoide, di alcuni fattori di rischio per fibrillazione atriale come la flogosi sistemica, lo scompenso cardiaco, la cardiopatia ischemica e il fumo. Comunque, il meccanismo con cui il TNF- α promuove il danno cardiaco ancora non è chiaro. Il possibile ruolo del TNF- α nello sviluppo dell'aterosclerosi comprende il reclutamento di cellule infiammatorie nel sito della lesione e promuove il rimodellamento delle cellule muscolari lisce. Nessuno studio ha però ancora confermato se gli anti-TNF- α possono anche modulare l'aterosclerosi. La nuova frontiera della terapia contro l'AR pare sia rappresentata dalla terapia biologica che tende a bloccare la catena infiammatoria ad un livello più basso della catena mediante meccanismi altamente selettivi. Considerazioni arrivano anche dal Gruppo di studio dell'Eular sulla gestione del rischio cardiovascolare nell'artrite reumatoide, una commissione multidisciplinare di 21 esperti europei, tra cui reumatologi, cardiologi, epidemiologi e specialisti in medicina interna.

In uno studio danese su oltre 4 milioni di persone si è visto che nei soggetti che, durante il follow up di 4,8 anni, sviluppavano un'artrite reumatoide il rischio di andare incontro a fibrillazione atriale era maggiore del 41% rispetto a chi non aveva sviluppato questa malattia reumatica.

L'amiloidosi rappresenta una delle cause principali di cardiomiopatia restrittiva, interessa prevalentemente il sesso maschile con durata di malattia superiore a un anno e si associa ad un'elevata morbilità e mortalità.

Le raccomandazioni Eular sottolineano come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e l'artrite psoriasica dovrebbero essere tutte considerate nuovi fattori di rischio cardiovascolare.

Queste le raccomandazioni (Tabella 3) degli esperti della Task force segnalate in occasione del Congresso Eular 2008: artrite reumatoide, spondilite anchilosante e artrite psoriasica dovrebbero essere tutte considerate nuovi fattori di rischio cardiovascolare; gli attuali sistemi di calcolo del rischio cardiovascolare, come il cosiddetto sistema Score (Systematic Coronary Risk Evaluation), dovrebbero essere adattati per riflettere l'aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da malattie reumatiche infiammatorie; tutti i pazienti con artrite reumatoide andrebbero sottoposti su base annuale a controlli cardiovascolari, che andrebbero presi in considerazione anche nei pazienti con spondilite anchilosante e artrite psoriasica; a tutti i pazienti con malattie reumatiche infiammatorie andrebbero fatte raccomandazioni sullo stile di vita, su aspetti come dieta, attività fisica, fumo e gestione dello stress; il trattamento con statine (farmaci per ridurre il colesterolo) e/o antipertensivi va considerato anche nei pazienti con malattie reumatiche; un trattamento antinfiammatorio aggressivo è raccomandato per ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche infiammatorie. I tradizionali fattori di rischio cardiovascolare sono indubbiamente più frequenti nei pazienti con malattie reumatiche infiammatorie rispetto alla popolazione generale, ma questa maggiore diffusione spiega solo parzialmente il maggior rischio cardiovascolare di questi pazienti. Ci sono sempre più evidenze che l'infiammazione possa essere l'anello mancante. Per questo motivo, i farmaci antireumatici modificanti la malattia e i biologici potrebbero anch'essi contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare, mentre l'aggiunta di statine e antipertensivi potrebbe portare a benefici ancora più rilevanti.

Bibliografia

- Na z S M, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:871-83.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;45:862-73.

- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
- Roman M, Shanker B, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz E, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402-11.
- Cisternas M, Gutterrez M, Klassen J et al. Risk factors for cardiovascular disease in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S153.
- Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PCLM et al.: Influence of sulphazine, methotrexate and the combination of both on plasma homocysteine concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Annals Rheumatic Diseases* 1999;58:79-84.
- Cisternas M, Gutterrez MA, Klaassen J, Acosta Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990; 69: 81-91.
- Nakamura T. Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatments. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5):850-7.
- Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2004;23: 193-8.
- Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Long term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 498-50.
- Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 60-7.
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population- based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412-20.48. Crowson CS, Nicola Wislowska M, Jaszczuk B, Kochmański M, Sypuła S, Szechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int*. 2008.
- Solomon DH, Rassen JA, Kuriya B, Chen L, Harrold LR, Graham DJ, Lewis JD, Lii J, Liu L, Griffin MR, Curtis JR. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2012.
- Perez T, Wallaert B, Tonnel AB. Pleuro-pulmonary manifestations of rheumatoid polyarthritis. *Rev Mal Resp* 1991;169-89.
- Lindhardtsen J et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012 Mar 8; 344:e1257.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325-3.

Automisurazione della pressione arteriosa. Il punto di vista del cardiologo

Paolo Verdecchia, Cinzia D'Ambrosio, Marta Garofoli, Claudia Bartolini
Ospedale di Assisi, Dipartimento di Medicina

Varie indagini hanno dimostrato che l'automisurazione della PA induce un miglioramento dell'aderenza del paziente al trattamento farmacologico

Varie ragioni contribuiscono a spiegare la crescente diffusione e popolarità della pressione arteriosa (PA) auto-misurata. Come riportato in tabella 1, tratta dalle Linee Guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (1) l'automisurazione della PA è una metodica di più facile accessibilità per il paziente, e di costo inferiore per il Sistema Sanitario, rispetto al monitoraggio ambulatoriale della PA nelle 24 ore. Pur non permettendo una valutazione della modificazioni pressorie giorno-notte, la PA auto-misurata fornisce una misura dei valori pressori al di fuori dell'ambiente clinico e/o ospedaliero, consentendo una valutazione accurata e riproducibile del grado di controllo della PA nel lungo e lunghissimo termine (anni). Trattandosi di misurazioni pressorie indipendenti dall'operatore, la PA automisurata evita vari problemi (*digit preference*, reazione di allarme, etc) legati alla misurazione tradizionale della PA da parte del medico. Né la PA automisurata né la PA ambulatoriale sono soggette ad effetto placebo.

Aderenza del paziente al trattamento.

Varie indagini hanno dimostrato che l'automisurazione della PA induce un miglioramento dell'aderenza del paziente al trattamento farmacologico. Una meta-analisi di Agarwal e coll, eseguita su 37 studi e oltre 9000 pazienti complessivi, ha mostrato che l'automisurazione domiciliare della PA si

associa a valori pressori più bassi di circa 3/2 mmHg rispetto all'assenza di auto-misurazione, associata ad riduzione del 18% della cosiddetta 'inerzia terapeutica', definita come mancato adeguamento terapeutico pur in presenza di valori pressori

Confronto tra pressione arteriosa (PA) ambulatoria nelle 24 ore e PA automisurata

Caratteristica	PA ambulatoria nelle 24 ore	PA automisurata
PA durante le ore diurne	++	++
PA durante le ore notturne	++	-
Modificazioni pressorie giorno-notte	++	-
Variabilità pressoria nelle 24 ore	++	±
Variabilità pressoria a lungo termine	±	++
Diagnosi di 'white-coat hypertension'	++	++
Diagnosi di 'masked hypertension'	++	++
Effetto placebo	-	-
Riproducibilità	++	++
Valore prognostico	++	++
Valutazione del trattamento	Accurata valutazione della PA nelle 24 ore Poco ripetibile nel lungo termine	Limitata valutazione della PA nelle 24 ore Appropriata nel lungo termine
Miglioramento del controllo pressorio	+	++
Costi	Alto	Basso
Disponibilità	Bassa	Alta

modificato da Parati et al ¹

Tabella 1

La PA automisurata è ugualmente utile quanto la PA ambulatoriale nelle 24 ore ai fini dell'identificazione dei pazienti con 'white-coat hypertension' e con 'masked hypertension'.

non controllati (2). L'automisurazione domiciliare della pressione appare particolarmente utile quando i dati raccolti vengono tele-trasmessi ad un centro di controllo (3). In questo contesto, una recente meta-analisi di 23 studi, includenti oltre 7000 pazienti, ha mostrato che l'automisurazione della PA abbinata a tele-trasmissione dei dati aumenta del 16% la prevalenza dei pazienti con controllo efficace della PA (< 140/90 mmHg nei soggetti non diabetici, < 130/80 mmHg nei soggetti diabetici), seppure a spese di un aumento dei costi complessivi del sistema e ad un aumento del 40% della prescrizione di farmaci antiipertensivi (4). La PA automisurata è ugualmente utile quanto la PA ambulatoriale nelle 24 ore ai fini dell'identificazione dei pazienti con 'white-coat hypertension' e con 'masked hypertension' (5) (Tabella 2).

Associazione con il danno d'organo. Numerose ricerche cliniche hanno dimostrato che il danno d'organo indotto dall'ipertensione arteriosa si correla in misura più stretta con la PA automisurata che con la PA clinica. Una recente meta-analisi di 20 studi includenti circa 4000 pazienti ha mostrato che l'indice di massa ventricolare sinistra derivato ecocardiograficamente si correla in misura significativamente ($p < 0,001/p = 0,009$) più stretta con la PA automisurata ($r = 0,46/0,28$) e con la PA ambulatoriale nelle 24 ore ($r = 0,36/0,26$) che con la PA clinica ($r = 0,23/0,19$). Il numero di studi analizzabili non è risultato sufficiente ai fini di una valutazione comparativa anche del danno d'organo renale (microalbuminuria) e carotideo (ispessimento mio-intimale, placche). Questo risultato è facilmente spiegabile dal fatto che la PA auto-misurata è meno influenzata, rispetto alla PA clinica, dalla reazione di allarme conseguente alla misurazione della PA in ambiente clinico. Pertanto, la PA automisurata può essere considerata una misura fedele del regime tensivo medio nel lungo termine, con ciò spiegando la più stretta correlazione con il danno d'organo bersaglio. Uno studio multicentrico eseguito in Italia ha mostrato che le modificazioni nel tempo della massa ventricolare sinistra si correlano in misura più stretta con le modificazioni della PA automisurata che con le modificazioni della PA clinica (6).

Associazione con le complicanze cliniche cardiovascolari ('eventi') maggiori. Varie indagini eseguite prevalentemente in Giappone, Europa e negli Stati Uniti hanno dimostrato che il rischio di gravi complicanze cardiovascolari aumenta in misura maggiore con la PA automisurata che con la PA-clinica (7). In particolare, lo studio Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) ha dimostrato che ad ogni livello di PA,

Numerose ricerche cliniche hanno dimostrato che il danno d'organo indotto dall'ipertensione arteriosa si correla in misura più stretta con la PA automisurata che con la PA clinica.

il rischio cardiovascolare è maggiore con la PA automisurata che con la PA clinica, anche dopo aggiustamento statistico per vari fattori confondenti (8). Sia la 'white-coat hypertension', sia la 'masked hypertension' possono essere agevolmente diagnosticate facendo ricorso alla PA automisurata. Come automisurare la PA? La tabella 3 riporta alcune raccomandazioni principali in tema di automisurazione della PA. In ogni caso, è essenziale utilizzare pressurometri validati, (una lista dei quali è riportata nel sito educativo <http://www.dableducational.org> unitamente agli studi di validazione dei pressurometri stessi).

Definizioni di white-coat hypertension e masked hypertension

White-coat hypertension

Pazienti ipertesi non trattati, con PA clinica $\geq 140/90$ mmHg, in associazione con:

1. PA ambulatoria nelle 24 ore $< 130/80$ mmHg, e
 2. PA ambulatoria durante le ore diurne $< 135/85$ mmHg, e
 3. PA ambulatoria notturna $< 120/70$ mmHg,
- oppure in associazione con:

1. **PA automisurata a domicilio $< 135/85$ mmHg**

Masked hypertension

Pazienti ipertesi non trattati, con PA clinica $< 140/90$ mmHg, in associazione con:

1. PA ambulatoria nelle 24 ore $\geq 130/80$ mmHg, e/o
2. PA ambulatoria durante le ore diurne $\geq 135/85$ mmHg, e/o
3. PA ambulatoria notturna $\geq 120/70$ mmHg,

oppure in associazione con:

1. **PA automisurata a domicilio $\geq 135/85$ mmHg**

Masked uncontrolled hypertension

Pazienti ipertesi trattati, con PA clinica $< 140/90$ mmHg, in associazione con:

1. PA ambulatoria nelle 24 ore $\geq 130/80$ mmHg, e
 2. PA ambulatoria durante le ore diurne $\geq 135/85$ mmHg, e/o
 3. PA ambulatoria notturna $\geq 120/70$ mmHg, e/o
- oppure in associazione con:

1. **PA automisurata a domicilio $\geq 135/85$ mmHg**

modificato da O'Brien E et al ⁵

Tabella 2

Come automisurare la pressione arteriosa

Come automisurare

- Cinque minuti di riposo, almeno 30 minuti senza fumo di sigaretta o caffè
- Posizione seduta, schiena ben appoggiata, braccio a riposo sul tavolo
- Posizione corretta del bracciale
- Posizione immobile, gambe non accavallate, in silenzio
- Registrazione i valori ottenuti (se l'apparecchio è privo di memoria)

Quando automisurare

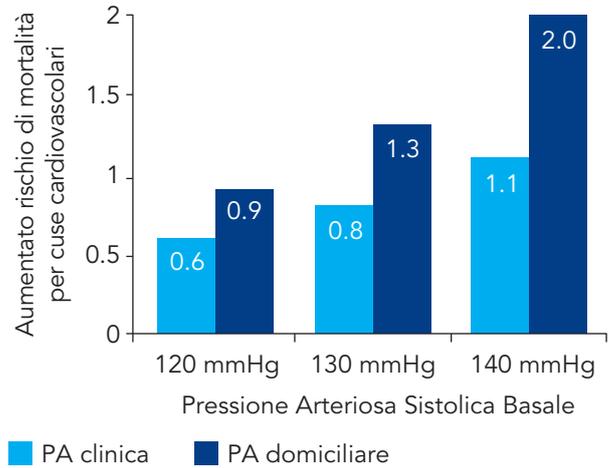
Valutazione iniziale, e prima di ogni visita medica:

- Sette giorni di misurazione (primo giorno da eliminare)
- Due sessioni per ciascun giorno (prima di colazione e prima di cena)

Nel lungo termine:

- Una-due misurazioni per settimana

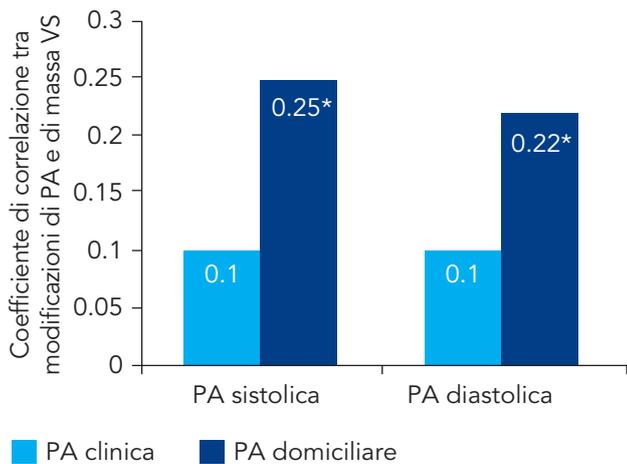
Il rischio di eventi cardiovascolari maggiori aumentano in misura più ripida con la pressione arteriosa automisurata che con quella clinica



modificato da Segal R et al⁷

Tabella 3

Le modificazioni nel tempo della massa ventricolare sinistra si correlano in misura più stretta con le modificazioni della PA automisurata che con le modificazioni della PA clinica



modificato da Mancia G et al⁵

Figura 1

In conclusione, l'automisurazione della PA è una metodica fortemente raccomandata virtualmente in tutti i pazienti ipertesi, in particolare in quelli in trattamento e/o con ipertensione di difficile controllo. L'automisurazione va eseguita utilizzando apparecchi validati secondo procedure internazionali e seguendo semplici regole pratiche.

Figura 2

Bibliografia

- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2008;26:1505-1526.
- Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2011;57:29-38.
- Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revere M, Illyes M, Mancia G. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The telebpccare study. *J Hypertens.* 2009;27:198-203.
- Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens.* 2013;31:455-467; discussion 467-458.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, de Leeuw P, E. D, Fagard R, Graves J, Head G, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion J, Mancia M, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope L, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber BW, J., Zanchetti A, Zhang Y. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-1768.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. Sample study group. *Circulation.* 1997;95:1464-1470.
- Parati G, Bilo G. Home blood pressure measurements will or will not replace 24-hour ambulatory blood pressure measurement. *Hypertension.* 2009.
- Segal R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the pressioni arteriose monitorate e loro associazioni (pamela) study. *Circulation.* 2005;111:1777-1783.

Pressione arteriosa e caldo: il ruolo dell'automisurazione

Claudio Ferri

Università dell'Aquila - Dipartimento MeSVA - Ospedale San Salvatore - UOC Medicina Interna e Nefrologia

L'automisurazione sarà utile nella prevenzione sia dell'ipotensione "da caldo estivo", sia della più rara evenienza di una perdita paradossa del pre-esistente buon controllo pressorio da incongrua (auto)riduzione della terapia. E' sempre, quindi, estremamente opportuno che il paziente partecipi attivamente alla propria cura, e non si sostituisca in toto al proprio curante

Preambolo

Le ultime Linee Guida per la gestione del paziente iperteso della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH)/ Società Europea di Cardiologia (ESC) (1) contengono importanti novità relative al valore clinico - sia diagnostico, sia prognostico - della **pressione domiciliariamente automisurata dal paziente** (o comunque misurata a domicilio non da un medico, ma ad esempio da un convivente), con l'importante supporto degli apparecchi elettronici - purché validati per la misurazione della pressione arteriosa (secondo i rigidi protocolli redatti dalla Società Europea di Cardiologia, Società Europea dell'Ipertensione, Società Inglese dell'Ipertensione) - e, quindi, delle misurazioni ripetute in orari disparati e situazioni diverse che essi consentono (1,2). L'attenzione prestata alla pressione automisurata, in particolare, deriva dal fatto che le **pressioni arteriose cosiddette extra-cliniche ("out-of-office")** - includenti sia la pressione arteriosa ambulatoria che la pressione arteriosa domiciliare - sono superiori rispetto alla pressione arteriosa clinica per quanto attiene la diagnosi corretta di ipertensione arteriosa e del suo livello, la valutazione del rischio cardiovascolare individuale, la variabilità pressoria e, ultima, ma non per ultima, la risposta alla terapia antiipertensiva (1).

Per quanto attiene, nel dettaglio, l'automisurazione domiciliare, essa ha rilevanti indicazioni, anche relative alla identificazione di eventuali episodi ipotensivi (Tabella 1) (1,2). In tale contesto, per quanto le Linee Guida non facciano esplicito riferimento alla temperatura atmosferica ed alla variabilità circannuale, un problema estremamente rilevante - e relativamente poco affrontato dalla letteratura scientifi-

ca - è quello inerente le influenze stagionali sulla pressione arteriosa. Tali influenze sono cruciali nel determinare tanto la fluttuazione circannuale della pressione arteriosa sistolica/diastolica, quanto nel modulare la risposta individuale alla terapia. Pertanto, **conoscere queste influenze ed usare correttamente l'automisurazione domiciliare e le utilissime informazioni che ne derivano è fondamentale al fine di evitare fenomeni ipotensivi** che - particolarmente nell'**anziano iperteso** - sono spesso pericolosi tanto quanto il controllo non costante del livello pressorio (3,4).

Linee Guida ESH/ESC 2013: indicazioni diagnostiche per l'automisurazione pressoria

Indicazioni diagnostiche per la misurazione domiciliare ed ambulatoria nelle 24 ore

Sospetto di Ipertensione arteriosa da camice bianco

Ipertensione clinica di grado I
Ipertensione clinica in soggetti senza danno d'organo e con rischio cardiovascolare ridotto

Sospetto di Ipertensione arteriosa mascherata

- Pressione clinica normale-alta
- Pressione clinica normale in soggetti con danno d'organo asintomatico o con rischio cardiovascolare elevato

- Identificazione dell'effetto "camice bianco" nel paziente iperteso
- Considerazione della variabilità pressoria intravisa e tra visite
- Ipotensione autonoma, posturale, post-prandiale, indotta da "pennichella" o farmaci
- Ipertensione clinica o sospetta pre-eclampsia in gravidanza
- Identificazione dei veri e falsi resistenti alla terapia

modificato da ref. 1

Tabella 1

Influenza delle variazioni climatiche stagionali sulla pressione arteriosa

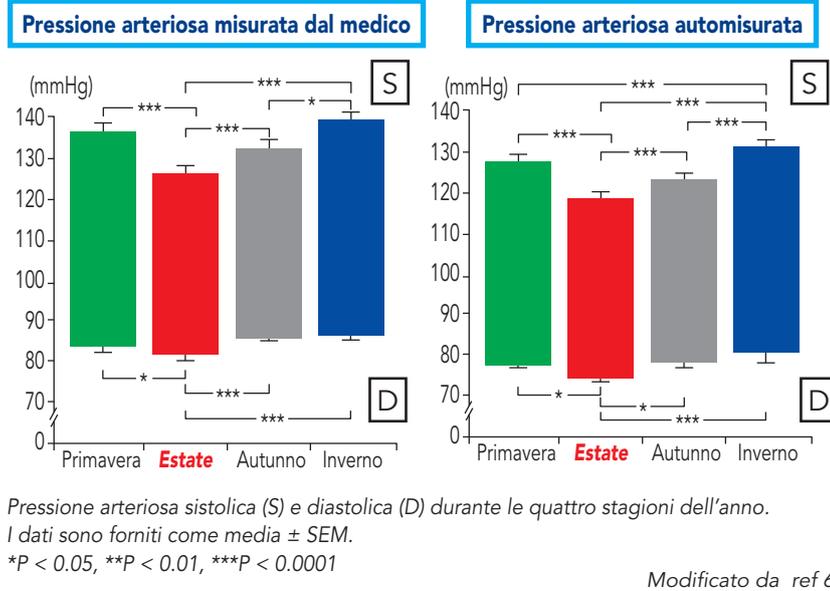


Figura 1

Variazioni pressorie stagionali: ruolo della temperatura

Che la pressione arteriosa vari stagionalmente è ben noto, fin dal pionieristico lavoro di Rose (5). Durante l'estate, l'uso dell'automisurazione domiciliare ha consentito di rilevare, in 2051 soggetti reclutati nello studio Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) un'imponente oscillazione verso il basso della pressione arteriosa sistolica e diastolica (Figura 1) (6). Tale marcata riduzione della pressione con l'estate era evidente sia nella popolazione normotesa (n=1152), sia in quella ipertesa (n=889, di cui 359 trattati), tanto durante i giorni di lavoro, quanto in quelli di riposo (6). In tale ambito, poiché le oscillazioni pressorie stagionali sono

presenti sia nel normoteso che nell'iperteso, è possibile - ma non certo obbligatorio - che un trattamento antiipertensivo precedentemente congruo possa divenire eccessivo durante i mesi estivi. Questo particolarmente nei pazienti più fragili, in cui è spesso pre-esistente ipotensione ortostatica, come quelli diabetici e/o anziani. In completo accordo con ciò, in una recente osservazione geriatrica l'insorgenza di ipotensione ortostatica è risultata essere significativamente più comune durante l'estate che durante l'inverno in 502 pazienti anziani di entrambi i generi (37.9 versus 27.1%, rispettivamente, p = 0.02; odds ratio = 1.64, intervallo di confidenza al 95% = 1.03-2.61) (7). Una recente indagine europea, condotta anche in Italia (8), d'altra parte, ha imputato all'eccessivo caldo estivo una consistente riduzione dell'aspettativa di vita, con un numero di anni di vita persi risultato elevatissimo a Budapest (3,891), Parigi (5,483) e Roma (3,940). Nelle tre città italiane valutate, in particolare, il maggior numero di anni di vita persi era

osservato nella popolazione anziana di Roma (Tabella 2) (8). Tuttavia, un consistente numero di anni di vita persi era anche registrato tra gli anziani di Milano e Torino, città senz'altro più fredde della capitale. Ciò era in accordo con l'intero trend europeo, che vedeva il 45% del totale degli anni di vita persi a causa dell'eccessivo caldo estivo allocarsi nella popolazione di età superiore a 75 anni (8). Malgrado questo, l'analisi dei dati - sia italiani che europei - consente facilmente di vedere come un consistente numero di anni di vita persi, sempre a causa dell'eccessivo caldo estivo, sia rilevabile anche nella popolazione italiana di età meno avanzata (65-74 anni) ed addirittura, sia pur in forma fortunatamente modesta, in quella di età compresa tra 15 e 64 anni (Tabella 2) (8).

Influenza dell'eccessivo caldo estivo sulla mortalità: anni di vita persi (YLL) in Italia, per fasce di età

Città	Età (anni)			
	15-64 YLL (80% CrI)	65-74 YLL (80% CrI)	>75 YLL (80% CrI)	Totale YLL (80% CrI)
Milano	1.45 (0.29-2.94)	2.51 (1.49-3.62)	4.97 (3.61-6.46)	0.893 (5.39-13.02)
Torino	1.67 (0.27-3.37)	3.46 (1.87-5.25)	6.14 (4.08-8.52)	1.127 (6.22-17.14)
Roma	1.168 (8.12-15.32)	9.47 (7.62-11.31)	18.25 (15.89-29.79)	3.940 (3.162-4.742)

L'eccessivo caldo estivo causa - per tutte le fasce di età, ma soprattutto dopo i 75 anni - una perdita consistente di anni di vita (years of life lost = YLL). Ciò è evidente soprattutto dove le variazioni climatiche estive sono più marcate, come a Roma, rispetto a città con clima estivo meno torrido, quali Milano e Torino. Dati non aggiustati.

CrI = Credibility interval.

modificato da ref 8

Tabella 2

L'**automisurazione domiciliare** della pressione arteriosa, è cruciale per identificare prontamente i fenomeni ipotensivi conseguenti all'eccessiva calura estiva. Ciò consentirà, in particolare, di prevenire tali fenomeni grazie alla pronta interazione con il medico.

Variazioni pressorie stagionali: ruolo dell'automisurazione

L'**automisurazione domiciliare** della pressione arteriosa, abbiamo già scritto, è cruciale per identificare prontamente i fenomeni ipotensivi conseguenti all'eccessiva calura estiva. Ciò consentirà, in particolare, di prevenire tali fenomeni grazie alla pronta interazione con il medico, all'adeguamento della terapia e, comunque, al ricorso ai due presidi che, soprattutto nell'anziano, sono fondamentali: l'adeguata **idratazione** e l'**evitamento dell'esposizione eccessiva al caldo**. L'allerta che le autorità sovente fanno durante l'estate, quindi, non deve essere accolto con malcelata sufficienza: esso è invece utilissimo per avvertire la popolazione di prestare grande attenzione al caldo estivo, responsabile proprio nei giorni più torridi di marcati incrementi negli accessi ai posti di Pronto Soccorso della popolazione generale ma, particolarmente, di quella anziana. Ciò soprattutto, come emerso da una interessante indagine condotta in 49 dipartimenti di emergenza francesi, a causa di fenomeni di disidratazione, ipotensione, malessere ed insufficienza renale acuta indotti dall'eccessivo caldo estivo (9).

Conclusioni

Bisogna prestare molta attenzione alle oscillazioni verso il basso della pressione arteriosa che avvengono durante l'estate, particolarmente - ma non certo solamente - nella popolazione anziana. L'**automisurazione domiciliare della pressione arteriosa** è, in tale contesto, **fondamentale** per registrare queste oscillazioni e **prevenire** così pericolosi **fenomeni ipotensivi** (1,2,6,7,9). Ciò, naturalmente, non dimenticando come altrettanto fondamentale sia la stessa automisurazione per ottenere e mantenere il buon controllo pressorio (1,2).

Insieme alla corretta idratazione ed all'evitamento del caldo, sulla scorta dei valori pressori automisurati il medico ed il paziente concorderanno anche i necessari adeguamenti terapeutici, soprattutto riguardanti la terapia diuretica. Ciò non solo in considerazione del fatto che le oscillazioni "estive" verso il basso possono essere particolarmente spiccate nel paziente trattato, bensì anche della recente osservazione di come una particolare propensione a sviluppare ipertensione notturna - certo forse in relazione alle difficoltà nell'addormentamento ed alla cattiva qualità del sonno connesse alla calura estiva, ma anche e verosimilmente ad una incongrua (auto)riduzione della terapia antiipertensiva - sia rilevabile

Bisogna prestare molta attenzione alle oscillazioni verso il basso della pressione arteriosa che avvengono durante l'estate, particolarmente - ma non certo solamente - nella popolazione anziana. L'**automisurazione domiciliare della pressione arteriosa** e, in tale contesto, **fondamentale** per registrare queste oscillazioni e **prevenire** così pericolosi **fenomeni ipotensivi**.

negli ipertesi trattati, ma mal controllati dalla terapia (10). Ciò supporta ulteriormente il ruolo - giustamente enfatizzato da Linee Guida generali e ad hoc (1,2) - dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa. Essa, infatti, sarà utile nella prevenzione sia dell'ipotensione "da caldo estivo", sia della più rara evenienza di una perdita paradossa del pre-esistente buon controllo pressorio da incongrua (auto)riduzione della terapia. E' sempre, quindi, estremamente opportuno che il paziente partecipi attivamente alla propria cura, mai o quasi mai che si sostituisca in toto al proprio curante. Questo, ovviamente, ha valore nella popolazione generale, persino in quella non ipertesa, ma acquista particolare significato in quest'ultima e nelle sue fasce più "fragili", costituite dai pazienti con co-morbilità, diabete mellito e/o età avanzata.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm 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, Simes PA, 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(7):1281-357.
2. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilò G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-785.
3. Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2013 Jul 22. [Epub ahead of print].
4. Pimenta E, Oparil S. Management of hypertension in the elderly. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(5):286-96.
5. Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature* 1961; 189:235.
6. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens.* 1998;16(11):1585-92.
7. Weiss A, Beloosesky Y, Grinblat J, Grossman E. Seasonal changes in orthostatic hypotension among elderly admitted patients. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18(1):20-4.
8. Baccini M, Kosatsky T, Biggeri A. Impact of Summer Heat on Urban Population Mortality in Europe during the 1990s: An Evaluation of Years of Life Lost Adjusted for Harvesting. *PLoS One.* 2013;8(7):e69638.
9. Jossier L, Caillère N, Brun-Ney D, Rottner J, Filleul L, Brucker G, Astagneau P. Syndromic surveillance and heat wave morbidity: a pilot study based on emergency departments in France. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9:14.
10. Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R. Summer does not always mean lower: seasonality of 24 h, daytime, and night-time blood pressure. *J Hypertens.* 2012;30(7):1392-8.

Terapie basate sulle incretine e pancreatiti: un rapporto controverso

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 3, 2013

Edoardo Mannucci, Ilaria Dicembrini

Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Nella grandissima maggioranza degli studi disponibili ed in tutti i dati sui primati, anche con dosi molto elevate di agonisti del GLP1 o inibitori della DPP4, non si osserva alcun fenomeno infiammatorio a carico del pancreas

Rispetto ai farmaci precedentemente disponibili, le terapie basate sulle incretine sono state presentate come meglio tollerate e più sicure. Negli studi registrativi, gli inibitori della DPP4 non presentano alcun effetto collaterale in più rispetto al placebo (1), mentre per gli agonisti del GLP1 l'unico evento avverso (la nausea con vomito), benché fastidioso, non è pericoloso (2). Anche sul piano della sicurezza cardiovascolare questi farmaci appaiono molto sicuri (3), se non addirittura dotati di effetti potenzialmente terapeutici (4,5). La segnalazione che le incretine avrebbero potuto provocare un grave aumento del rischio di pancreatite (6) è perciò giunta come notizia totalmente inaspettata.

La preoccupazione per un possibile effetto negativo delle terapie basate sulle incretine sull'incidenza di pancreatiti risale al 2008, quando furono rese note alcune osservazioni sperimentali su possibili effetti negativi di alte dosi di inibitori della DPP4 sul pancreas esocrino di alcuni tipi di roditori. I risultati sperimentali al proposito sono in realtà assai controversi: in base al modello animale ed alle dosi di farmaci utilizzati, sono stati riportati effetti favorevoli (7) o inibenti (8,9) la flogosi del pancreas esocrino; nella grandissima maggioranza degli studi disponibili ed in tutti i dati sui primati, anche con dosi molto elevate di agonisti del GLP1 o inibitori della DPP4, non si osserva alcun fenomeno infiammatorio a carico del pancreas (10). Peraltro, i dati sperimentali in vivo ed in vitro indicano che il recettore del GLP-1 non è espresso dalle cellule acinari del pancreas e che l'ormone non ha effetti sulla secrezione di amilasi (11,12).

Nel complesso, il quadro che emerge dagli studi preclinici è abbastanza rassicurante. D'altro canto, i dati ottenuti in specie diverse dall'uomo, in condizioni sperimentali assai lontane da quelle che si realizzano con la somministrazione del farmaco nella pratica clinica, devono essere considerati con cautela, in quanto potrebbero non essere predittivi dei reali effetti del trattamento. Quando sussiste anche un minimo segnale di potenziale rischio derivante da studi sperimentali, quindi, è necessario verificare con grande attenzione ciò che accade sul piano clinico.

Dati di farmacovigilanza

Un primo modo per controllare l'eventuale rischio di eventi avversi associati ad un farmaco è l'esame dei dati di farmacovigilanza. In tutti i principali Paesi, i medici sarebbero tenuti a segnalare ad una autorità nazionale tutti i casi di reazioni avverse a farmaci, probabili o certe. In Italia, questo obbligo viene spesso disatteso; in altri Paesi, però, il numero di segnalazioni effettuate è più consistente, tanto da consentire la costituzione di database di buone dimensioni. Tra quelle disponibili, la banca dati più grande è quella statunitense, liberamente consultabile sul web.

Proprio analizzando i dati di farmacovigilanza americana,

I dati sperimentali in vivo ed in vitro indicano che il recettore del GLP-1 non è espresso dalle cellule acinari del pancreas e che l'ormone non ha effetti sulla secrezione di amilasi.

Butler e collaboratori (13) hanno suggerito un aumento molto consistente (fino ad 8-10 volte) del rischio di pancreatite nei pazienti trattati con exenatide o sitagliptin, i due farmaci basati sulle incretine commercializzati per primi, per i quali esistono dati più abbondanti. Questa analisi è stata però aspramente criticata per molti motivi: intanto, si basa sui soli casi riportati alla farmacovigilanza, che sono una piccola minoranza del totale; per i farmaci più recenti, eventuali eventi clinici inaspettati hanno maggiore probabilità di essere riportati rispetto a quanto accade per i farmaci più vecchi. Inoltre, le stime di rischio non tengono conto del numero di pazienti esposti al farmaco, che non è ricostruibile dai database di farmacovigilanza. E' stato anche osservato che la diagnosi di pancreatite non è sempre facile e che, in qualche caso, effetti collaterali del farmaco (ad esempio, nausea ed epigastralgie da agonisti del GLP-1) possono simulare i sintomi di pancreatite.

Per tutti questi motivi, le analisi di farmacovigilanza non sono mai dimostrative di un evento avverso; esse possono soltanto richiamare l'attenzione su una relazione possibile, da verificare attraverso indagini epidemiologiche.

Dati osservazionali

Nel corso degli ultimi anni, sono stati condotti vari studi epidemiologici retrospettivi per verificare l'eventuale associazione tra terapie basate su incretine e pancreatiti acute (Tabella 1). Per la maggior parte, si tratta di studi di coorte, in cui viene reclutata una popolazione di pazienti diabetici di tipo 2, nella quale si verifica l'esposizione al farmaco e l'incidenza di pancreatite (14-17). Fanno eccezione lo studio di Dore et al. (18), che confronta coorti appaiate che iniziano un trattamento con exenatide o con metformina o sulfaniluree, e lo studio di Singh et al. (19), che è disegna-

Per tutti questi motivi, le analisi di farmacovigilanza non sono mai dimostrative di un evento avverso; esse possono soltanto richiamare l'attenzione su una relazione possibile, da verificare attraverso indagini epidemiologiche.

to come studio caso-controllo (cioè confronta l'esposizione al farmaco di pazienti con pancreatite e di pazienti senza pancreatite con caratteristiche simili). Nella maggior parte degli studi si considera l'effetto dell'exenatide (14-18); soltanto in due lavori viene studiato anche sitagliptin (14,15). Nello studio caso-controllo di Singh et al. (19) non si distingue tra agonisti del GLP-1 ed inibitori della DPP4, che vengono analizzati insieme.

I risultati degli studi epidemiologici sono riassunti nella Tabella 1. Nella maggior parte degli studi disponibili, non si evidenzia alcun incremento di rischio (14-17). Soltanto nello studio di Singh et al. (19) si osserva un aumento del rischio; peraltro, l'interpretazione di questo studio è resa complessa dal mancato aggiustamento per alcuni fattori confondenti potenzialmente molto importanti, come l'indice di massa corporea: i pazienti più obesi, che hanno già un rischio aumentato di pancreatite indipendentemente dal trattamento, hanno anche maggior probabilità di ricevere una terapia basata sulle incretine. Un altro risultato deviante è quello di Dore et al. (18), nel quale exenatide sembra avere addirittura un effetto protettivo; questo risultato è stato però criticato (20) perché esclude dall'analisi i pazienti con trattamento pregresso e non attuale con exenatide, nei quali il rischio di pancreatite è aumentato (ciò significa che i medici tendono a sospendere exenatide quando si verifica una pancreatite).

Nel complesso, gli studi epidemiologici disponibili non for-

	Pazienti in trattamento con incretine (n)	Rischio stimato (intervallo di confidenza al 95%)
Studi di coorte		
Dore, 2009 [14]	27.996 con exenatide	1.0 [0.6-1.7] con exenatide
	16.276 con sitagliptin	1.0 [0.5-2.0] con sitagliptin
Garg [15]	6.545 con exenatide	0.9 [0.6-1.5] con exenatide
	15.826 con sitagliptin	1.0 [0.7-1.3] con sitagliptin
Romley [16]	6.983	0.9 [0.6-1.4]
Wenten [17]	24.237	0.9 [0.6-1.4]
Dore, 2011 [18]	25.719	0.5 [0.2-0.9]
Studi caso-controllo		
Singh [19]	-	2.0 [1.3-3.0]

Tabella 1

niscono alcun chiaro segnale di rischio. Occorre però considerare che le dimensioni degli studi sono relativamente limitate, per cui gli intervalli di confidenza sono ampi. Inoltre, le osservazioni retrospettive sono gravate dalla possibilità di errori nella diagnosi di pancreatite, che aumentano il rumore di fondo e quindi possono ridurre eventuali differenze tra pazienti che ricevono farmaci diversi. Infine, come in tutti gli studi epidemiologici, occorre considerare che differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti cui vengono prescritti farmaci diversi potrebbero interferire con i risultati. Di conseguenza, i dati osservazionali, pur fornendo indicazioni molto più affidabili rispetto alle analisi di farmacovigilanza, necessitano di essere ulteriormente verificati con i risultati dei trial clinici randomizzati, che non risentono di eventuali fattori confondenti.

Risultati dei trial clinici

Nella fase di sviluppo clinico, la pancreatite acuta non è emersa come possibile evento avverso di nessuno tra gli agonisti del GLP-1 e gli inibitori della DPP4. Per quanto riguarda sitagliptin e linagliptin, analisi congiunte dei casi di pancreatite segnalati negli studi di fase 2 e/o 3 non hanno mostrato alcun incremento di rischio rispetto ai controlli per ciascuno dei due farmaci (21,22). Combinando i dati disponibili per tutti gli inibitori della DPP4, il rischio di pancreatite è comunque sovrapponibile a quello dei gruppi di controllo (Fig. 1) (23).

Recentemente, si sono aggiunti i risultati di due grandi studi di outcome cardiovascolare, su saxagliptin (24) e alo-

gliptin (25), nei quali si è verificata anche l'incidenza di pancreatite; ambedue gli studi non forniscono chiare indicazioni di rischio (Fig. 2).

I dati disponibili sugli agonisti del GLP-1 sono meno numerosi. Per exenatide, è stata condotta un'analisi degli studi registrativi, con esito abbastanza rassicurante (26). Non sono ancora disponibili risultati sulle pancreatiti derivanti dagli studi di outcome cardiovascolare, che sono attualmente in corso.

I risultati dei trial clinici, nel loro complesso, escludono che le terapie basate sulle incretine producano un ampio aumento del rischio di pancreatite, come era stato suggerito da alcuni (19). Anche questi dati, comunque, devono essere valutati in maniera critica. Essendo i casi di pancreatite relativamente poco numerosi, gli intervalli di confidenza restano piuttosto ampi; ciò significa che i risultati dei trial sono compatibili sia con una assoluta neutralità che con un lieve aumento di rischio. Inoltre, occorre considerare che i pazienti reclutati nei trial non sono perfettamente rappresentativi di coloro cui viene prescritto il farmaco nella pratica clinica quotidiana; alcune categorie di pazienti ad alto rischio di pancreatite (ad esempio, gli alcolisti), sui quali le terapie incretiniche potrebbero teoricamente provocare un aumento di rischio, hanno infatti scarsa probabilità di essere arruolati in un trial.

Conclusioni

L'antico principio "primum non nocere" resta un caposaldo della pratica medica moderna. L'introduzione di nuovi far-

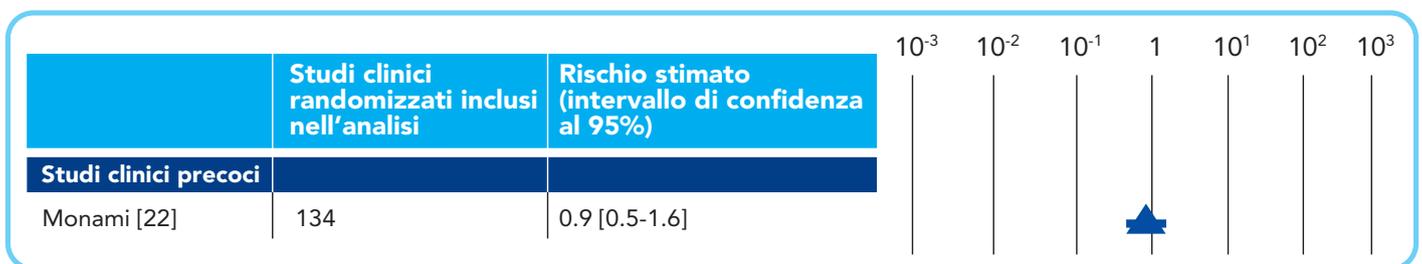


Figura 1

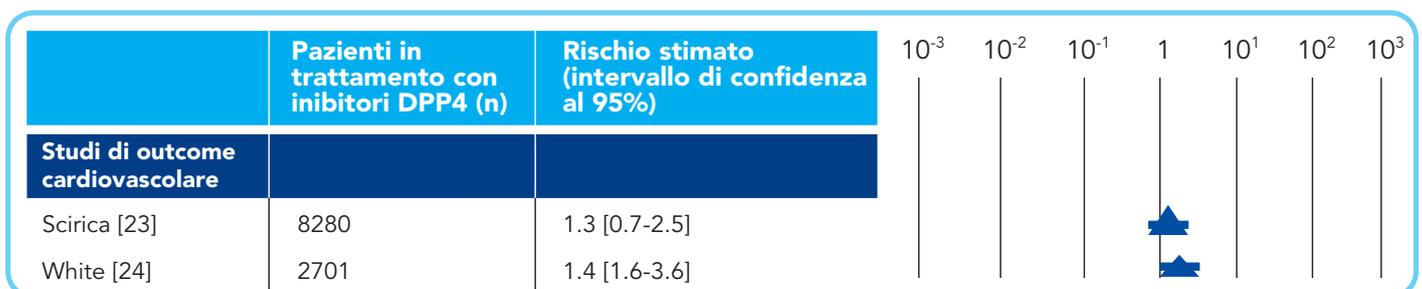


Figura 2

maci deve essere preceduta ed accompagnata da una valutazione molto attenta e puntuale degli aspetti di sicurezza. Per questo motivo, è necessaria una adeguata documentazione preclinica ed una buona mole di studi clinici controllati prima che una nuova molecola venga autorizzata.

Per quanto puntuali, queste valutazioni preliminari non potranno mai essere del tutto esaustive. Infatti, gli studi preclinici (in vitro o su modelli animali) sono soltanto grossolanamente indicativi del profilo di sicurezza del farmaco. I trial controllati, a questo proposito, sono più affidabili; il numero di pazienti coinvolti (in genere poche migliaia) e la durata media del trattamento (normalmente di 6-12 mesi) non consentono però, negli studi registrativi, di identificare eventuali eventi avversi rari o che si manifestano solo dopo esposizione al farmaco protratta nel tempo.

Le inevitabili limitazioni della documentazione disponibile sui nuovi farmaci al momento della loro prima commercializzazione fanno sì che resti, tra i medici, il timore che possano emergere effetti collaterali imprevedibili. Per fugare queste legittime preoccupazioni, è importante una attenta opera di sorveglianza; in particolare, le segnalazioni di farmacovigilanza possono indicare aspetti da approfondire, attraverso studi epidemiologici (osservazionali) e trial clinici ulteriori.

Questo è appunto quanto è accaduto nel caso degli inibitori della DPP4 e degli agonisti recettoriali del GLP-1. Gli studi sistematici (epidemiologici e trial), ormai abbastanza numerosi, hanno fornito risultati complessivamente rassicuranti. Possiamo oggi affermare che le terapie incretiniche non determinano un grossolano aumento del rischio di pancreatite; resta la possibilità di un lieve aumento di rischio, peraltro ad oggi non dimostrata. Sul piano clinico, può essere prudente evitare questi farmaci nei pazienti a rischio particolarmente elevato di pancreatite acuta (in particolare, quelli con pregressa pancreatite e coloro che abusano di alcool); in tutti gli altri pazienti, le preoccupazioni sulle pancreatite non dovrebbero incidere sulla valutazione del rapporto rischi/benefici e quindi sulle decisioni terapeutiche. Questa è la posizione adottata dall'Autorità regolatoria Europea (27), che si può considerare perfettamente aderente ai dati disponibili.

Credo sia anche opportuno ricordare che l'attenzione alla sicurezza dovrebbe riguardare tutti i farmaci e non solo quelli introdotti più recentemente. Molti pensano che una molecola in commercio da molti decenni debba essere ormai perfettamente conosciuta in tutti i suoi aspetti, ma in realtà non è così. In passato, la documentazione (preclinica e clinica) necessaria per la registrazione di un nuovo farmaco era estremamente limitata, per cui venivano introdotte nell'uso clinico molecole della cui sicurezza si sapeva abba-

Possiamo oggi affermare che le terapie incretiniche non determinano un grossolano aumento del rischio di pancreatite; resta la possibilità di un lieve aumento di rischio, peraltro ad oggi non dimostrata.

L'attenzione nei confronti della sicurezza dei trattamenti è doverosa; essa dovrebbe però estendersi a tutte le terapie e non limitarsi a quelle più recenti.

stanza poco. L'idea che la successiva esperienza clinica possa sopperire alla carenza di studi sistematici è fallace: un aumento dell'incidenza di un evento avverso che può verificarsi anche in assenza di farmaci (quale è la pancreatite) difficilmente viene colto dal singolo medico, anche molto esperto, nella sua pratica clinica. Anche il sistema di farmacovigilanza è poco utile a questo riguardo, perché è raro che un medico pensi di attribuire un evento avverso inaspettato ad un farmaco disponibile da molto tempo, del quale si presume che il profilo di sicurezza sia ormai ben noto. In assenza di studi epidemiologici specifici o di trial di grandi dimensioni, la conoscenza degli eventi avversi alle terapie più antiche resta quindi approssimativa. Curiosamente, anche quando dati di questo genere sono disponibili, se il farmaco è in commercio da molto tempo si tende a sottovalutarli. Per restare all'esempio delle pancreatiti acute, uno studio epidemiologico ha mostrato un aumento di rischio di oltre tre volte nei pazienti trattati con glibenclamide (28), ma questo risultato, curiosamente, non ha generato alcun allarme.

L'attenzione nei confronti della sicurezza dei trattamenti è doverosa; essa dovrebbe però estendersi a tutte le terapie e non limitarsi a quelle più recenti. Qualora emergano sospetti su possibili eventi avversi inattesi, è importante che vengano rapidamente avviate le indagini di approfondimento e che la gestione dell'informazione avvenga in maniera cauta, evitando inutili allarmismi. Da questo punto di vista, la vicenda delle pancreatiti in associazione alle incretine è stata governata in maniera impropria. Dati molto preliminari e poco dimostrativi sono stati presentati sulla letteratura medica come pressoché certi (29), accendendo una discussione serrata e talora sopra le righe tra detrattori e sostenitori delle nuove terapie (10,29). Ciò che è peggio, le posizioni più allarmate ed allarmanti sono state trasmesse alla stampa laica e addirittura ai mezzi di comunicazione di massa, generando paure ingiustificate nei pazienti; paradossalmente, il rumore generato nell'ambiente non medico si è riverbera-

to sulla stampa scientifica, mescolando dati clinici e trovate giornalistiche ed aumentando ancora la confusione (30). La sensazione di disorientamento si aggrava se si considerano i molteplici interessi che possono aver condizionato gli attori principali di questa disordinata discussione (industrie che producono incretine, industrie che producono farmaci concorrenti delle incretine, soggetti interessati alla riduzione della spesa per farmaci, testate giornalistiche in cerca di pubblicità, eccetera).

Dopo che le autorità regolatorie, quali la Food and Drug Administration e la European Medicines Agency, hanno preso una posizione più netta (27) e con la pubblicazione dei dati relativi alle pancreatiti nei primi due grandi studi di outcome cardiovascolare con gli inibitori DPP4 (24,25), è presumibile che la pressione mediatica su questo argomento si allenti e che il dibattito riprenda toni più adeguati. È importante che, una volta spenti i riflettori dell'attualità, si continuino a raccogliere dati sulla possibilità di associazione tra incretine e pancreatiti, in modo da chiarire meglio le residue aree di incertezza.

Bibliografia

1. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224-35.
2. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17.
3. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2011;33:511-27.
4. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jul 6. doi: 10.1111/dom.12175.
5. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Feb;15(2):112-20.
6. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6
7. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes* 2009;58:1604-1615.
8. Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm* 2010;2010:592760.
9. Souza-Mello V, Gregorio BM, Relvas-Lucas B, da Silva Faria T, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Pancreas* 2011;40:715-722.
10. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013.
11. Horsch D, Goke R, Eissele R, Michel B, Goke B. Reciprocal cellular distribution of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) immunoreactivity and GLP-1 receptor mRNA in pancreatic islets of rat. *Pancreas* 1997;14:290-294.
12. Fehmann HC, Goke B, Weber V, Goke R, Trautmann ME, Richter G, et al. Interaction of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and cholecystokinin-8 in the endocrine and exocrine rat pancreas. *Pancreas* 1990;5:361-365.
13. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2595-60.
14. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:559-566.
15. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2349-2354.
16. Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:904-911.
17. Wenten M, Gaebler JA, Hussein M, Pelletier EM, Smith DB, Girase P, et al. Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med* 2012;29:1412-1418.
18. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1019-1027.
19. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:534-539.
20. Gale E. Incretin therapy: should adverse consequences have been anticipated? *BMJ* 2013;346:f3617.
21. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* 2013;4:119-145.
22. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ, von Eynatten M. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(5):470-8.
23. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors And Pancreatitis Risk. *Diabetes Obes Metab* 2013.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Sep 2.
25. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 2.
26. Macconell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:29-41.
27. European Medicines Agency. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. London, U.K.; 2013. Report No.: EMA/463027/2013.
28. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care*. 2002 Feb;25(2):298-302.
29. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2118-25.
30. "Diets, Drugs, and Diabetes", programma trasmesso in Inghilterra su Channel 4, in data 10.06.2013.

Acido urico: un giano bifronte per la salute cardiovascolare

Claudio Borghi*, Giovambattista Desideri**

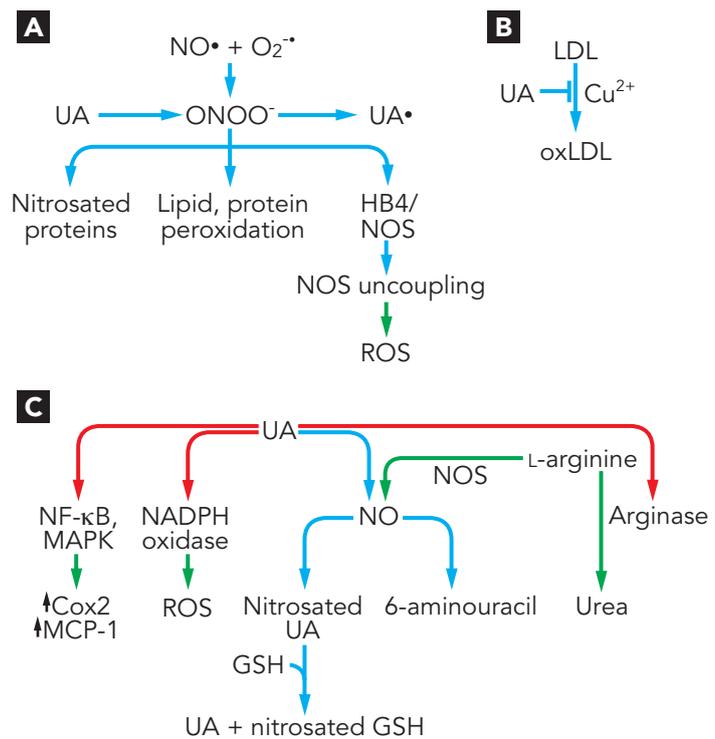
* Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

** Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

Ciò suggerisce l'opportunità di un attento monitoraggio dei livelli circolanti di acido urico al fine di valutare l'opportunità di impostare strategie terapeutiche che possano confinare i livelli circolanti di acido urico entro il limite massimo di 6 mg/dL suggerito dalle raccomandazioni internazionali per i pazienti con malattia da deposito di urato al fine di preservare la salute delle articolazioni e, probabilmente, anche ai fini di una protezione cardio-nefro-metabolica

Nel corso degli ultimi anni un numero crescente di pubblicazioni scientifiche ha fornito evidenze sempre più convincenti che l'acido urico, quando presente in circolo a concentrazioni aumentate, possa giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione delle patologie cardio- e cerebrovascolari (Figura 1). Queste evidenze sembrano mal conciliarsi con gli studi di paleontologia genetica che dimostrano come la presenza di livelli moderatamente aumentati di acido urico sia una prerogativa che l'uomo e le grandi scimmie, quali chimpanzé, gorilla, orangutango e gibboni, hanno acquisito in tempi relativamente recenti su scala evuzionistica. Considerando che l'evoluzione delle specie non commette errori è difficile ipotizzare che nel corso dei millenni si sia selezionato positivamente un meccanismo di danno per l'organismo. Invero, nella maggior parte dei mammiferi il metabolismo delle basi puriniche esogene ed endogene, adenina e guanina, ha come prodotto finale una sostanza altamente solubile, l'allantoina, mentre il suo precursore acido urico, meno solubile, non supera nel plasma la concentrazione di 2 mg/dL. L'aumento dell'uricemia nell'uomo e nei primati (e inspiegabilmente anche nel cane dalmata) è dovuto al silenziamento del gene dell'enzima urato-ossidasi (anche nota come uricasasi) che catalizza l'ossidazione dell'acido urico ad allantoina. Questo silenziamento genico si sarebbe verificato nel Miocene, cioè nel periodo compreso fra 10 e 20 milioni di anni fa, probabilmente in momenti

Metabolismo dell'acido urico. La presenza di aumentati livelli circolanti di acido urico espone ad un aumentato rischio di gotta e di malattie cardiovascolari e renali



modificato da So A et al. J Clin Invest 2010

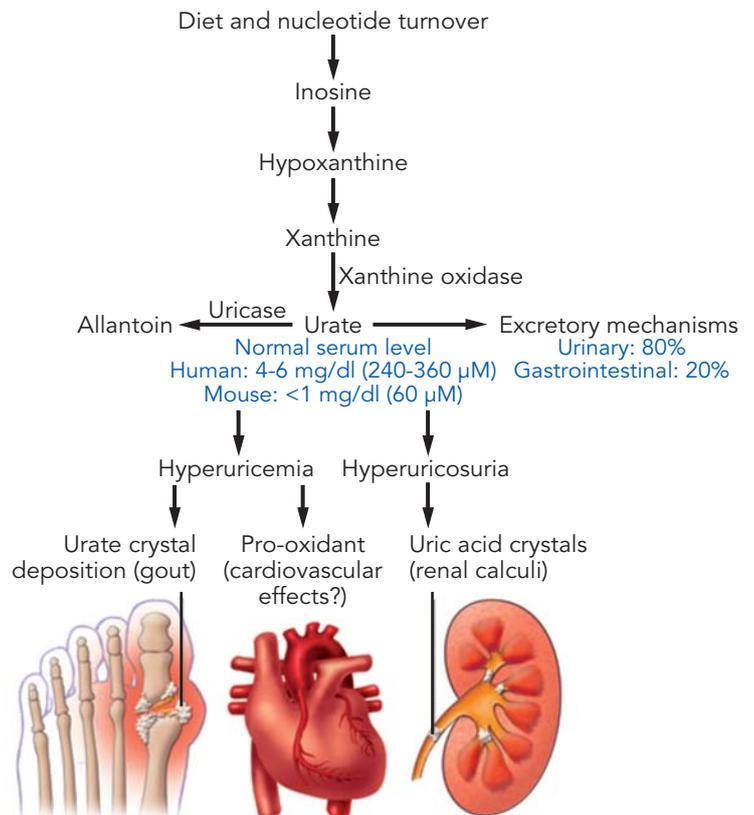
Figura 1

L'acido urico, infatti, contribuisce per sé a circa la metà del potere antiossidante del plasma umano e le sue proprietà antiossidanti sono comparabili a quelle dell'acido ascorbico.

diversi di questa era geologica nelle diverse specie. Certamente è lecito ipotizzare che l'aumento delle concentrazioni circolanti di acido urico si possa essere realmente tradotto, almeno inizialmente, in un vantaggio evolutivo. In un momento in cui i primati che si alimentavano con cibi vegetali, e quindi poveri di sale, stavano assumendo la posizione eretta l'aumento dell'uricemia avrebbe potuto compensare l'iponatremia favorendo il mantenimento o l'innalzamento della pressione arteriosa rendendola, quindi, più adeguata all'ortostatismo. Alcuni interessanti evidenze scientifiche, inoltre, attribuiscono all'acido urico anche un potenziale ed importante effetto immunostimolante in quanto la sua produzione a partire dal DNA delle cellule danneggiate rappresenterebbe per il sistema immunitario un segnale diretto di danno. Il più importante vantaggio evolutivo dovuto alla presenza di livelli circolanti di acido urico moderatamente aumentati nei primati e nell'uomo sarebbe stato, tuttavia, rappresentato da un potenziamento delle difese contro lo stress ossidativo. L'acido urico, infatti, contribuisce per sé a circa la metà del potere antiossidante del plasma umano e le sue proprietà antiossidanti sono comparabili a quelle dell'acido ascorbico. Questa molecola è in grado di prevenire la nitrosilazione delle proteine indotta dal perossinitrito, la perossidazione dei lipidi e delle proteine, l'inattivazione della tetraidropterina, un cofattore essenziale della sintesi dell'ossido nitrico, e l'ossidazione delle LDL rame-dipendente. L'acido urico ha anche la capacità di proteggere dalla degradazione la superossido dismutasi extracellulare, enzima fondamentale per preservare le cellule dalla tossicità dell'anione superossido. Questi effetti biologici possono evidentemente giustificare un potenziale protettivo di non trascurabile rilevanza nei riguardi delle patologie cardiovascolari e degenerative come pure nei processi di invecchiamento. Invero, le evidenze in vitro e gli studi di biologia cellulare dimostrano che l'acido urico può anche esercitare un potente effetto proossidante in relazione soprattutto al microambiente in cui si trova e alle concentrazioni che raggiunge (Figura 2). Se da un lato l'acido urico protegge le LDL nei confronti dell'ossidazio-

ne indotta da ioni rame dall'altro è in grado di aumentare il grado di ossidazione della LDL già ossidate, ricche di prodotti di perossidazione lipidica; questa sua ambivalenza biologica dipende dalla presenza o meno di metalli di transizione. Oltre a ciò, a seguito dell'ossidazione dell'acido urico da parte del perossinitrito vengono generati radicali che a loro volta amplificano lo stato proossidante, soprattutto in presenza di ridotta disponibilità di acido ascorbico. La disponibilità di ossigeno rappresenta un altro fattore che può condizionare un effetto protettivo o all'opposto lesivo dell'acido urico. L'acido urico, infatti, può reagire direttamente con l'ossido nitrico in condizioni aerobiche per generare un metabolita nitrosilato, piuttosto instabile chimicamente, che tende a cedere l'ossido nitrico ad altre molecole quali il glutatone. In condizioni di anaerobiosi l'interazione tra acido urico e ossido nitrico porta invece alla formazione di un composto chimicamente stabile, il 6 amino-uracile, con conseguente riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico. In linea con queste evidenze è la

Effetti antiossidante e proossidante di acido urico



modificato da So A et al. J Clin Invest 2010

Figura 2

dimostrazione che nell'animale da esperimento l'aumento dei livelli circolanti di acido urico dovuto alla somministrazione di uricasi è associato ad una riduzione dei livelli plasmatici dei metaboliti dell'ossido nitrico. Analogamente, in modelli cellulari è stato osservato come l'esposizione diretta delle cellule endoteliali all'acido urico riduca la biodisponibilità di ossido nitrico sia in condizioni basali che dopo stimolo con vascular endothelial growth factor, probabilmente anche in ragione della capacità di acido urico di ridurre la biosintesi di questa molecola cruciale nella fisiologia e nella fisiopatologia vascolare. Nelle cellule endoteliali polmonari, infatti, è stato dimostrato che l'acido urico riduce la produzione di ossido nitrico inducendo un aumento dell'attività dell'enzima arginasi con conseguente consumo di L-arginina che viene convertita in urea con conseguente riduzione della disponibilità di questo substrato enzimatico della sintesi dell'ossido nitrico endoteliale. Infine, è interessante notare come l'acido urico, anche a concentrazioni fisiologiche, sia in grado di stimolare la produzione di specie reattive dell'ossigeno attraverso un'attivazione della NAPDPH ossidasi a livello delle cellule adipocitarie, effetto che potrebbe contribuire all'induzione dello stato di flogosi cronica e dell'insulinoresistenza che si osservano tipicamente nell'obesità. Nelle cellule muscolari lisce vasali, inoltre, l'acido urico è in grado di stimolare la produzione di monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 attraverso l'attivazione di Nuclear Factor- κ B, Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs) e ciclossigenasi-2. La capacità di acido urico di up-regolare il recettore AT1 dell'angiotensina II rappresenta un ulteriore meccanismo di potenziale danno vascolare in quanto espone le cellule ad una iperstimolazione da parte di questo potente mediatore della flogosi vascolare aterogena. Da ultimo va considerato che la precipitazione di acido urico, sia nella forma grossolana dei depositi tofacei a livello dei tessuti molli e delle articolazioni che in forma di accumuli "discreti" a livello renale o vascolare, che si verifica puntualmente quando l'uricemia supera il limite di solubilità di questa molecola, è in grado di indurre uno stato di flogosi cronica dovuto all'attivazione di diverse pathway infiammatorie, quali l'attivazione dell'inflammasoma NALP3 che porta alla produzione di interleuchina 1-beta. La precipitazione tissutale di acido urico non rappresenta, tuttavia, una condizione necessaria per lo sviluppo di danno vascolare da acido urico in quanto le evidenze epidemiologiche dimostrano che la relazione tra i livelli circolanti di acido urico e le patologie cardiovascolari si estrinseca per livelli di uricemia pari a 5-5.5 mg/dL, valori inferiori al limite di solubilità della molecola.

Nella loro globalità queste evidenze scientifiche dimostrano come l'acido urico sia una molecola dotata di effetti bio-

La capacità di acido urico di up-regolare il recettore AT1 dell'angiotensina II rappresenta un ulteriore meccanismo di potenziale danno vascolare in quanto espone le cellule ad una iperstimolazione da parte di questo potente mediatore della flogosi vascolare aterogena.

chimici e metabolici oltremodo complessi che evidentemente non possono essere semplicisticamente distinti in benefici o lesivi prescindendo da variabili strettamente connessi al ruolo biologico di questa molecola quali il microambiente nel quale l'acido urico si trova ad operare e le concentrazioni che raggiunge nei fluidi biologici. E' tuttavia lecito ipotizzare che il vantaggio evolutivo che la specie umana avrebbe dovuto ottenere dal silenziamento del gene dell'uricasi, e dal conseguente aumento dei livelli circolanti di acido urico, ha cominciato a perdersi nei tempi moderni quando la traiettoria dell'evoluzione genetica è entrata in rotta di collisione con quella dell'evoluzione sociale che, rendendo di uso comune cibi ipercalorici e ricchi di purine, ha determinato una diffusione epidemica dell'iperuricemia e, conseguentemente, della malattia da depositi di urato, che oggi rappresenta la forma di artrite più frequente nell'anziano, e delle patologie cardiovascolari, renali e metaboliche ad essa correlate. Attualmente sembra dunque che l'iniziale vantaggio evolutivo si sia trasformato - in una dinamica di ambivalenza relazionale tipica del bifrontismo - in un potenziale elemento di danno. Ciò suggerisce l'opportunità di un attento monitoraggio dei livelli circolanti di acido urico al fine di valutare l'opportunità di impostare strategie terapeutiche che possano confinare i livelli circolanti di acido urico entro il limite massimo di 6 mg/dL suggerito dalle raccomandazioni internazionali per i pazienti con malattia da deposito di urato al fine di preservare la salute delle articolazioni e, probabilmente, anche ai fini di una protezione cardio-nefro-metabolica.

Lecture consigliate

1. Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future - CRISTAL. Sinergie Edizioni Scientifiche. 2012
2. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 2012;64(10):1431-1446.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-24.
4. So A, Thorens S. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; 120(6):1791-1799.