



# 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](http://www.patientandcvr.com)

Anno VII - N. 3, 2015

ISSN 2039-8360

ASA E PREVENZIONE PRIMARIA:  
È ORA DI GUARDARE PIÙ LONTANO?

---

ACIDO URICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:  
A CHE PUNTO SIAMO?

---

AUTOMISURAZIONE DOMICILIARE E COMORBIDITÀ

---

DPP4 E RISCHIO RENALE

---

LA PRIMA TRIPLICE ASSOCIAZIONE ANTIIPERTENSIVA  
IN SINGOLA COMPRESSA CON FARMACI CHE COPRONO  
LE 24 ORE: UN PASSO AVANTI PER L'OTTIMALE CONTROLLO  
DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

---

PUFA N-3 E MALATTIE CARDIOVASCOLARI:  
LA PROTEZIONE CHE VIENE DAL MARE



ASA e prevenzione primaria: è ora di guardare più lontano? <i>Claudio Borghi, Federico Maria Verardi, Ilenia Pareo</i>	4
Acido urico e rischio cardiovascolare: a che punto siamo? <i>Davide Grassi</i>	12
Automisurazione domiciliare e comorbidità <i>Eugenio Roberto Cosentino, Ilaria Ricci Iamino, S. De Martini, Claudio Borghi</i>	17
DPP4 e Rischio Renale <i>(estratto da "Beyond Glycemia - n. 3, 2015)</i> <i>Davide Lauro</i>	21
La Prima Tripla associazione antiipertensiva in singola compressa con farmaci che coprono le 24 ore: un passo avanti per l'ottimale controllo della pressione arteriosa <i>Riccardo Sarzani</i>	28
PUFA N-3 e malattie cardiovascolari: la protezione che viene dal mare <i>Pierpaolo De Ciantis, Enrico Occhiuzzi, Raffaella Bocale, Giovambattista Desideri</i>	31

### Editore

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

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

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

### Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

### Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

### Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
[redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)

### Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

### Stampa

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

### Tiratura

10.500 copie

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

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

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

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

Copyright ©2015 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

# ASA e prevenzione primaria: è ora di guardare più lontano?

Claudio Borghi, Federico Maria Verardi, Ilenia Pareo  
 UO Medicina Interna - Università di Bologna  
 Bologna

La aspirina a basso dosaggio è stata utilizzata per molti anni nel trattamento e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.... vari studi e meta-analisi dimostrano un effetto positivo di ASA, particolarmente nei pazienti ad alto rischio

## Introduzione

La aspirina (ASA) a basso dosaggio è stata utilizzata per molti anni nel trattamento e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV). Mentre i benefici clinici di ASA per la prevenzione secondaria sono ben stabiliti, le evidenze sul ruolo di aspirina per la prevenzione primaria è meno chiaro (1), nonostante vari studi e meta-analisi che dimostrano un effetto positivo di ASA, particolarmente nei pazienti ad alto rischio (2-7). Non sorprende pertanto che le attuali linee guida per l'uso profilattico di aspirina non siano univoche nelle raccomandazioni che risultano talora contrastanti. Ciò può essere dovuto alle diverse interpretazioni dei dati degli studi clinici sull'impiego di ASA in prevenzione primaria, che porta a differenze nel profilo di rischio-beneficio percepito per tale farmaco (8). Il vantaggio legato all'impiego di ASA in prevenzione primaria può essere influenzato dalla mole crescente di evidenze sul suo ruolo nel ridurre il rischio di neoplasie del colon-retto e, in misura meno chiara, di altre localizzazioni (9,10). Infatti se alla valutazione omnicomprensiva del beneficio dell'ASA in ambito cardiovascolare si associa la riduzione della incidenza del cancro (assumendo una riduzione conservativa del 10%, come descritto da Thun et al., 10), si raggiunge un beneficio netto per il trattamento con ASA, nonostante il rischio legato alla probabilità di sanguinamento gastrointestinale (GI). A supporto di questa evidenza i nuovi orientamenti sulla gestione delle forme ereditarie di tumore del colon-retto come la sindrome di Lynch (LS), raccomandano l'uso regolare di aspirina, sulla base di dati di follow-up a lungo termine (10 anni) dello studio CAPP2 nel quale l'ASA ha ridotto significativamente l'incidenza di cancro in portatori dell'allele LS carriers (11). Tutto ciò apre una interessante prospettiva circa la possibilità che l'impiego di ASA a basse dosi possa svolgere

una azione ad ampio spettro nei confronti delle malattie CV e neoplastiche, contribuendo quindi ad incrementare il numero di soggetti nei quali il rapporto rischio beneficio si colloca in territorio favorevole. La duplicità del beneficio descritto non deve stupire in quanto MCV e cancro condividono un certo numero di fattori di rischio comuni, tra cui una vita sedentaria, l'obesità, il diabete, la cattiva alimentazione ed il fumo (12), mentre sul versante patogenetico sono in grado di coinvolgere alcuni degli stessi meccanismi di malattia tra i quali la microinfiammazione tissutale giocherebbe un ruolo fondamentale e potrebbe giustificare il beneficio combinato.

Nonostante la disponibilità di evidenze di beneficio, i dati di utilizzo dimostrano che l'ASA è sottoutilizzata per la prevenzione primaria dei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (>10% del rischio a 10 anni di infarto del miocardio (MI) o morte coronarica, o la presenza di diabete con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare) (13). In una analisi retrospettiva di una coorte trasversale in pazienti ambulatoriali in Italia, solo il 15,2% dei 151.526 pazienti idonei e liberi da CVD aveva ricevuto una prescrizione di ASA (14). Uno studio trasversale condotto negli Stati Uniti, ha messo in evidenza come solo il 31% dei pazienti per i quali esisteva una indicazione alla terapia con ASA usavano tale farmaco regolarmente, mentre lo stesso farmaco veniva somministrato al 18% dei partecipanti senza alcuna indicazione per il suo uso (15). Tutto ciò nonostante la disponibilità di precise racco-

Nonostante la disponibilità di evidenze di beneficio i dati di utilizzo dimostrano che l'ASA è sottoutilizzata per la prevenzione primaria dei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare.

mandazioni per l'uso di ASA, che negli Stati Uniti erano basate sulle linee guida prodotte dalla Task Force del US Preventive Service (USPSTF), che suggeriva come appropriata la terapia con ASA per gli uomini di età compresa tra 45-74 anni con un rischio a 10 anni di malattia coronarica moderato o elevato e per le donne di età compresa tra 55-74 anni con un rischio medio o elevato a 10 anni di stroke (16). A ciò va aggiunto che i tassi di aderenza alla terapia con ASA sono spesso bassi (17) e la sospensione è comune. Uno studio retrospettivo in Italia su modelli di consumo di aspirina ha rilevato che solo il 23,4% dei pazienti a 1 anno e del 12,2% a 2 anni aveva mantenuto con l'uso di aspirina (14). Ciò significa che esiste una evidente necessità di rafforzare le motivazioni per l'impiego della ASA in prevenzione primaria, non solo attraverso una più precisa identificazione dei soggetti che possono giovare di questo trattamento, ma anche attraverso la identificazione degli eventuali benefici aggiuntivi quali quelli descritti in precedenza e che potrebbero allargare la base di soggetti da sottoporre a prevenzione in conseguenza dell'incremento del denominatore nella frazione tra rischio di complicanze e beneficio clinico. Questo articolo passa brevemente in rassegna l'evidenza clinica sull'uso di ASA in prevenzione primaria, presenta alcune considerazioni sulla adeguatezza delle linee guida attuali ed esplora se esistono elementi per proporre un nuovo approccio per l'uso profilattico di ASA a popolazioni di pazienti appropriati, per una migliore protezione ad ampio spettro dello stato di salute.

### **Evidenze relative all'uso di ASA nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari e cancro**

#### *Benefici cardiovascolari*

Ad oggi, i benefici dell'ASA per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari (CV) sono stati valutati in nove studi che sono elencati nella Tabella 1 (18,19,7,2,20,21,5,22,23). Quattro meta-analisi sono state inoltre condotte utilizzando i dati di questi trials (24-27). L'analisi più solida in termini numerici è certamente quella condotta nel 2009 dai Antithrombotic Trialists Collaboration (ATTC) che ha riunito i dati provenienti da sei studi (BDT, PHS, WHS, HOT, TPT, PPP) (24) dimostrando una riduzione proporzionale del 12% di eventi vascolari maggiori (ASA 0,51% vs controllo 0,57% per anno;  $p = 0.0001$ ). Questo risultato è stato in gran parte dovuto ad una riduzione non fatale di circa un quinto degli eventi non fatali (ASA 0,18% vs 0,23% di controllo per anno;  $p < 0.0001$ ). Tre analisi più recenti hanno incluso anche i dati degli studi JPAD, POPADAD e AAA (25-27) incrementando ulteriormente il livello di informazione in prevenzione primaria e dimostrando che la terapia con ASA a basso dosaggio riduce il rischio di even-

Esiste una evidente necessità di rafforzare le motivazioni per l'impiego della ASA in prevenzione primaria.

La terapia con ASA a basso dosaggio riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus e CV morte), infarto miocardico non fatale, mortalità per tutte le cause e ictus ischemico.

ti cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus e CV morte), infarto miocardico non fatale, mortalità per tutte le cause e ictus ischemico (18). Anche se non ci sono prove significative che l'aspirina riduca la mortalità CV, i risultati di queste meta-analisi suggeriscono una importante anche se modesta riduzione della mortalità per qualsiasi causa. Per contro la mancanza di significatività cardiovascolare può essere attribuita al fatto che la maggior parte dei pazienti negli studi inclusi in queste analisi erano a basso rischio CV.

#### *Benefici cardiovascolari di ASA nei pazienti diabetici*

Secondo i risultati del trials JPAD e POPADAD, l'impiego dell'ASA non ha mostrato alcun apparente effetto protettivo nei pazienti diabetici (5,22) e la stessa evidenza per un trend favorevole che non raggiunge la significatività statistica è stata suggerita dalla metanalisi ATTC (24). La mancanza di un risultato auspicabile è stata attribuita ad una serie di limitazioni del disegno degli studi che risultano non adeguatamente costruiti per ottenere una risposta affidabile (28). Nello studio JPAD, gli eventi cardiovascolari previsti erano 52 per 1000 persone-anno, mentre il tasso effettivo è stato solo 17 eventi per 1000 persone-anno, quindi solo un terzo di quello previsto. Interessante però rilevare la riduzione significativa della mortalità cardiovascolare ed una riduzione sempre significativa degli eventi limitata al sottogruppo degli over 65. Una possibile spiegazione per lo scarso livello di prevenzione offerta da ASA nella popolazione di pazienti diabetici potrebbe essere la ridotta efficacia di basse dosi di ASA nella soppressione della funzione piastrinica. Si ipotizza che nei pazienti diabetici esista un ricambio più rapido delle piastrine con una maggiore disponibilità di ciclossigenasi che sfugge al blocco della ASA durante l'intervallo di dosaggio di 24 ore (in particolare tra 12-24 ore) (29,30). Studi farmacocinetici condotti nell'uomo suggeriscono che la duplice somministrazione giornaliera di ASA a basso dosaggio nei pazienti possa contrastare questo recupero accelerato di piastrine funzionali e favorire la persistenza della azione antiaggregante e della prevenzione ad essa conseguente anche nei pazienti diabetici (31). Un altro approccio potrebbe essere quello di aumentare la dose di ASA in pazienti resi-

### Sommario dei principali trial clinici sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria

Study	Trial design	Treatment regimen	Primary endpoint(s)
<b>British Doctors' Trial (BDT)</b> <sup>20</sup>	Randomised, non-blinded; apparently healthy male doctors aged 19-90 years (N=5139); 47% aged <60 years; mean follow up 6 years	Aspirin 500 mg/day (ordinary, soluble or effervescent as desired) or enteric-coated aspirin 300 mg/day or no aspirin	Reduction in incidence of, and mortality from, stroke, MI or other vascular conditions
<b>Physicians' Health Study (PHS)</b> <sup>21</sup>	Randomised, double-blind, placebo-controlled; healthy male physicians aged 40-84 years (N=22,071); mean follow up 5.2 years (terminated early)	Aspirin 325 mg every other day or no aspirin	Incidence of first MI (fatal, non-fatal, total), stroke (fatal, non-fatal, total), and combined events (non-fatal MI, non-fatal stroke, CV death)
<b>Thrombosis Prevention Trial (TPT)</b> <sup>7</sup>	Randomised, factorial, double-blind; men aged 45-69 years, at high risk of ischaemic heart disease (N=5499); mean follow up 6.8 years	Aspirin 75 mg/day and placebo warfarin, placebo aspirin and placebo warfarin, active aspirin and active warfarin, or placebo aspirin and active warfarin	All ischaemic heart disease, defined as the sum of coronary death and fatal and non-fatal MI
<b>Hypertension Optimal Treatment study (HOT)</b> <sup>3</sup>	Randomised, double-blind; men and women with hypertension aged 50-80 years (N=18,790); mean follow up 3.8 years (range 3.3-4.9 years)	Aspirin 75 mg/day randomly added to antihypertensive treatment (felodipine and if necessary stepwise ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics)	Incidence of CV complications
<b>Primary Prevention Project (PPP)</b> <sup>22</sup>	Randomised, open-label, factorial; patients (mean age 64.4 years) with one or more of the following: hypertension, hypercholesterolaemia, diabetes, obesity, family history of premature MI, or individuals who are elderly (N=4495); mean follow up 3.6 years (terminated early)	Aspirin 100 mg/day or no aspirin	Cumulative rate of CV death, nonfatal MI and non-fatal stroke
<b>Women's Health Study (WHS)</b> <sup>23</sup>	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 x 2 factorial; apparently healthy women aged 45 years (N=39,876); mean follow up 10.1 years (range 8.2-10.9 years)	Aspirin 100 mg every other day or placebo	Combination of non-fatal MI, non-fatal stroke, CV-related death
<b>Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial (JPAD)</b> <sup>5</sup>	Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded study in Japan; patients (N=2539) aged 30-85 years with type 2 diabetes without a history of atherosclerotic disease; median follow up 4.37 years	Aspirin 81 or 100 mg daily or no aspirin	Atherosclerotic events, including fatal or nonfatal ischaemic heart disease, fatal or nonfatal stroke, and peripheral arterial disease
<b>Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Trial (POPADAD)</b> <sup>24</sup>	Multicentre, randomised, double-blind, 2x2 factorial, placebo-controlled trial; adults (N=1276) aged 40 years with type 1 or 2 diabetes and an ankle brachial pressure index 0.99 but no symptomatic CVD; median follow up for randomised participants 6.7 years	Daily aspirin 100 mg tablet plus antioxidant capsule (n=320); aspirin tablet plus placebo capsule (n=318), placebo tablet plus antioxidant capsule (n=320); or placebo tablet plus placebo capsule (n=318)	Two hierarchical composite primary end points: death from CHD or stroke, non-fatal MI or stroke, or amputation above the ankle for critical limb ischaemia; and death from CHD or stroke
<b>Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA)</b> <sup>25</sup>	Randomised, double-blind, controlled trial; men and women (N=3350) aged 50-75 years who were free from CVD and had a low ankle brachial pressure index (0.95); mean (SD) follow-up 8.2 (1.6) years	Daily aspirin 100 mg aspirin (enteric coated) or placebo	Composite of initial fatal or nonfatal coronary event or stroke or revascularisation

ACE, angiotensin-converting enzyme; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction

Tabella 1

stenti con il diabete. I risultati di una recente sottoanalisi di Aspirina Versus/Or Clopidogrel in diabetici Aspirin-resistant Diabetics inflammation (AVOCADO) hanno dimostrato che raddoppiando la dose di aspirina da 75 mg a 150 mg è possibile raggiungere una migliore soppressione della reattività piastrinica in pazienti con diabete di tipo 2 (28). La verifica di tale ipotesi è attesa dai risultati di alcuni studi clinici condotti con ASA nel paziente diabetico, anche se molti di essi pre-

vedono comunque una monosomministrazione giornaliera che potrebbe ancora risultare insufficiente (32,33).

*Effetto della ASA nella profilassi delle malattie neoplastiche*  
Accanto alla prevenzione cardiovascolare c'è oggi un rilevante numero di evidenze da studi clinici randomizzati e studi osservazionali che dimostrano come l'impiego in monosomministrazione di ASA a basse dosi determina una riduzione

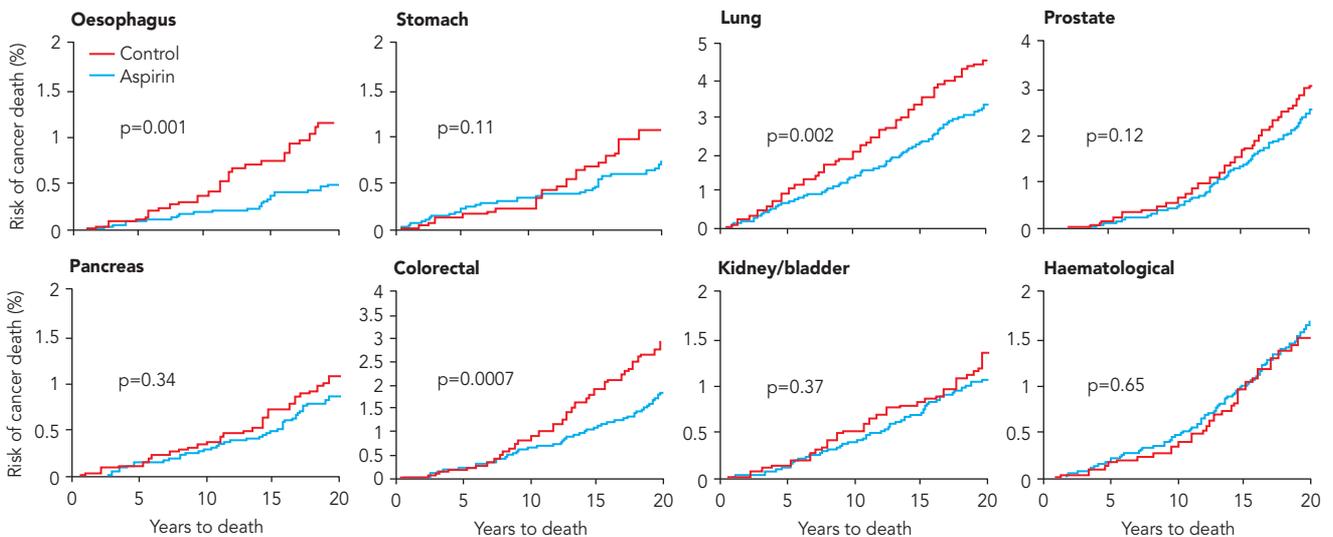
della recidiva di adenomi colo-rettali, della incidenza di cancro del colon-retto e della mortalità per lo stesso tipo di neoplasia (10,34,35). In aggiunta la letteratura propone una serie di ulteriori informazioni che i benefici dell'ASA si estendono anche ad altri tipi di neoplasie, anche se le informazioni relative al tubo digerente appaiono soverchianti. Gli effetti protettivi di ASA su vari tipi di neoplasie sembrano essere sostenuti a basse dosi di 75-100 mg (36-38) che debbono però essere somministrati per un lungo periodo di tempo (> 5 anni) in modo da potere interferire con la storia naturale dei meccanismi responsabili per lo sviluppo e progressione del cancro (39). La lunga durata del periodo di trattamento è indispensabile affinché l'ASA possa dimostrare un beneficio reale e coerente con una "reale" ipotesi di prevenzione della malattia escludendo l'intervento di fattori confondenti. Tra essi un ruolo di primo piano potrebbe essere quello di una capacità di indurre una semplice diagnostica più precoce in ragione del maggior rischio di sanguinamento colon-rettale, ma questa ipotesi è contraddetta dal fatto che una analoga prevenzione colon-rettale non è stata dimostrata nei pazienti trattati con warfarin (40). Un'analisi aggregata che ha compreso sei studi in pazienti trattati per 4-8 anni con basse dosi di ASA per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari, ha dimostrato una riduzione della incidenza complessiva di can-

L'impiego in monosomministrazione di ASA a basse dosi determina una riduzione della recidiva di adenomi colo-rettali, della incidenza di cancro del colon-retto e della mortalità per lo stesso tipo di neoplasia.

cro del 19% [OR (95% CI): 0.81 (0,67-0,98)] dopo 3-5 anni di utilizzo di ASA. Un allungamento della osservazione ad un periodo > 5 anni ha dimostrato un incremento della riduzione al 29% [OR (95% CI): 0.71 (0,57-0,89),  $p = 0.003$ ], indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla abitudine al fumo (41). Una ulteriore analisi complessiva di 34 studi basati sull'impiego di ASA (dosaggio 40-1500 mg/die) in prevenzione cardiovascolare, per un periodo >5 anni, ha confermato una riduzione della mortalità per cancro del 37% [OR (95% CI): 0,63 (0,49-0,82)  $p = 0,0005$ ] (38). Inoltre una analisi cumulativa di 3 studi, che hanno analizzato gli effetti della somministrazione di ASA durante più di 20 anni di follow-up, hanno esteso la riduzione della mortalità anche a tutti i tumori solidi [OR (95% CI): 0,80 (0,72-0,88),  $p < 0,0001$ ], altri tumori gastrointestinali [OR (95% CI): 0,65 (0,54-0,78),  $p < 0,0001$ ], ma non a neoplasie in ambito ematologico [OR (95% CI): 1.03 (0,74-1,43),  $p = 0,87$ ] (Fig. 1) (42).

Naturalmente accanto ad evidenze indicative di una azione

**Effetto del trattamento con ASA vs. controllo sulla mortalità di diversi tipi di neoplasie in una popolazione cumulativa, 10.502 pazienti seguiti per un periodo di oltre 20 anni di follow-up**



Number at risk	6258	5816	5243	4485	2634	6258	5816	5243	4485	2634	6258	5816	5243	4485	2634	6258	5816	5243	4485	2634
Aspirin	6258	5816	5243	4485	2634	6258	5816	5243	4485	2634	6258	5816	5243	4485	2634	6258	5816	5243	4485	2634
Control	4244	3948	3545	3006	1493	4244	3948	3545	3006	1493	4244	3948	3545	3006	1493	4244	3948	3545	3006	1493

Modificato da ref. 42

Figura 1

favorevole nella prevenzione delle malattie neoplastiche, esistono anche alcune limitate metanalisi che non supportano tale punto di vista, le quali tuttavia sono basate sulla osservazione di studi clinici nei quali i fattori confondenti e la breve durata di osservazione non permettono una solidità di conclusione analoga a quella degli studi descritti in precedenza. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione attraverso il quale la ASA potrebbe ridurre la incidenza di malattie neoplastiche soprattutto colo-rettali, occorre inizialmente ricordare che le piastrine sono una ricca fonte di ciclossigenasi e di stimolatori e inibitori dell'angiogenesi e il rilascio di, per esempio, vascular endothelial growth factor da piastrine attivate può giocare un ruolo diretto nel contribuire alla crescita tumorale (stimolo angiogenesi) (43). In condizioni fisiologiche, le cellule endoteliali sono scarsamente inclini ad interagire con le piastrine, garantendo in questo modo il mantenimento di un regolare flusso ematico. Nel tessuto neoplastico sembrerebbe, invece, verificarsi una esaltazione dell'interazione endotelio-piastrine con conseguente produzione di un coagulo di fibrina e rilascio di sostanze in grado di interagire con COX-2 e promuovere lo sviluppo e progressione del tessuto neoplastico (44,45). Le principali caratteristiche dell'effetto chemiopreventivo di basso

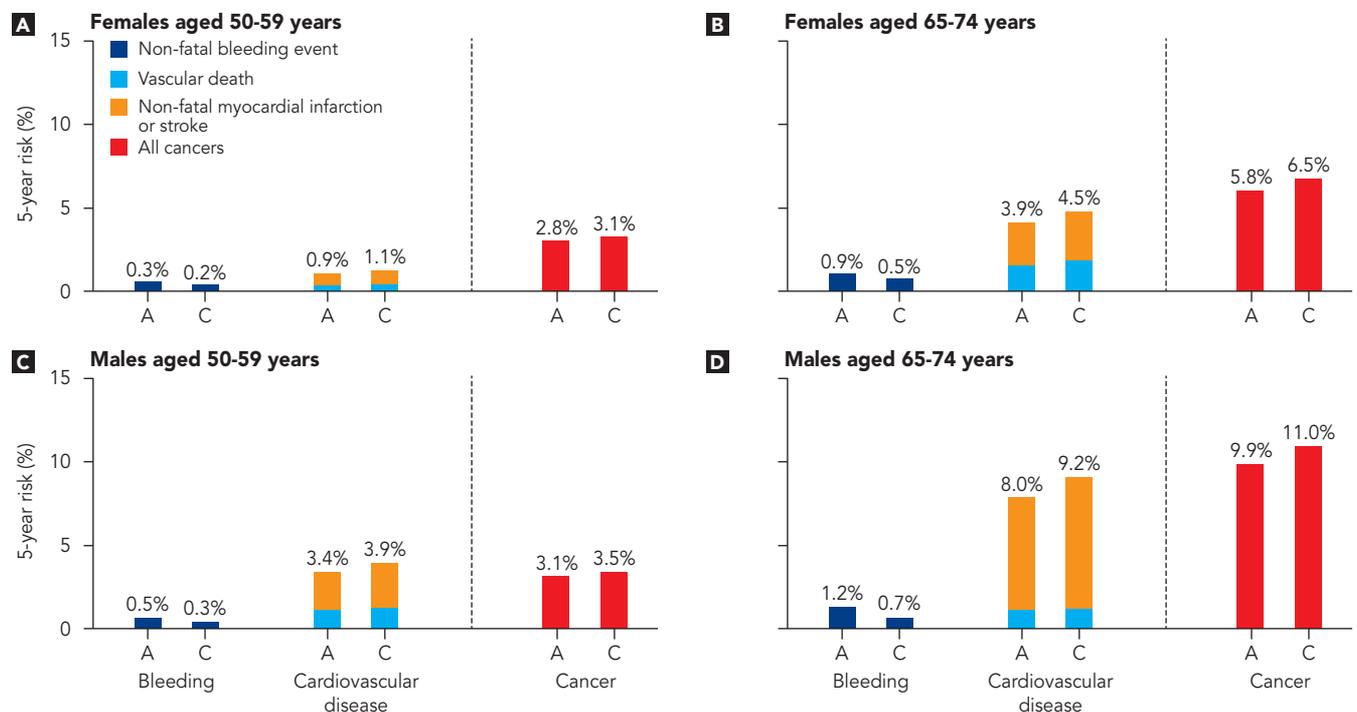
Si ipotizza... che l'inattivazione permanente della COX-1 indotta dall'ASA possa svolgere un ruolo chiave nel prevenire la formazione adenoma colo-rettale.

dosaggio di ASA non sono però coerenti con un effetto inibitorio diretto sulla COX-2 (richiede dosi molto maggiori) o con un meccanismo COX-indipendente. Si ipotizza per contro che l'inattivazione permanente della COX-1 indotta dall'ASA possa svolgere un ruolo chiave nel prevenire la formazione adenoma coloretale, sopprimendo l'induzione di COX-2 nelle cellule adiacenti (10,46). In aggiunta la ASA potrebbe anche avere un certo numero di azioni aggiuntive che contribuiscono alla sua attività chemiopreventiva, tra cui modulazione diretta della espressione e trascrizione di alcuni oncogeni e la promozione di apoptosi delle cellule tumorali (47).

*Effetto combinato di ASA su malattie cardiovascolari e neoplastiche*

Una recente analisi di rischio a 5 anni che ha combinato l'effetto di basse dosi di ASA sulla incidenza di eventi vascolari fatali e non-fatali, sanguinamenti maggiori (basata su studi di

**Incidenza a 5 anni di eventi cardiovascolari, sanguinamenti maggiori e incidenza di malattie neoplastiche aggiustata per età e sesso in pazienti trattati con basse dosi di ASA**



Modificato da ref. 10

Figura 2

prevenzione primaria di aspirina vs placebo) e di una ipotetica riduzione del 10% dell'incidenza di cancro aggiustata per età e sesso, ha mostrato un beneficio netto evidente di uso di aspirina sia per gli uomini che per le donne, con un beneficio ancora maggiore per gli uomini di età compresa tra 65 anni, rispetto alle donne o soggetti di età più giovane (Fig. 2) (10). Appare non inutile sottolineare come la stima, peraltro molto conservativa, della riduzione delle neoplasie sopra riportata sia stata derivata da dati reali, relativi a pazienti trattati con ASA e non basata su dati empirici. Questo tipo di approccio potrebbe addirittura sottovalutare sostanzialmente la riduzione dell'incidenza del cancro che si verificherebbe con il continuo uso di aspirina oltre il limite di 10 anni.

### Quale è la posizione attuale delle linee guida rispetto alle evidenze?

Una sintesi di attuali linee guida per l'uso di ASA in prevenzione primaria è previsto nella Tabella 2 e dimostra come gli stessi documenti forniscano suggerimenti diversi ed a volte contrastanti. Ad esempio, linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) 2012 affermano che l'aspirina non è raccomandata per la prevenzione primaria nei pazienti senza CVD conclamata, a causa del maggior rischio di sanguinamento maggiore (anche se è consigliato per alcuni particolari gruppi di pazienti, cioè pazienti ipertesi senza una storia di CVD, i pazienti con ridotta funzionalità renale, e quelli a rischio alto CV) (48). Al contrario, le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 nelle stesse condizioni raccomandano un uso quotidiano di aspirina a basse dosi (75-100 mg) in persone di età  $\geq$  50 anni senza CVD (49). Queste ultime raccomandazioni, per la prima volta, si basano su una valutazione dei benefici preventiva di aspirina sia su CVD e cancro. In termini di interpretazione, è interessante notare come la pressochè totalità delle linee guida disponibili siano basate sulla stessa serie di 9 studi condotti in soggetti suscettibili di prevenzione primaria delle malattie CV e le stesse giungano a conclusioni diverse sulla base di una diversa interpretazione dei dati di rischio/beneficio. Ad esempio le linee guida ESC che raccomandano "in patients without overt CVD, aspirin cannot be recommended in primary prevention due to its increased risk of major bleeding" (48) sono prevalentemente basate

sulle evidenze dei dati derivati dalla metanalisi ATTC del 2009 (24), che include i risultati di studi condotti in pazienti nei quali non è presumibile attendersi un beneficio e quindi ci si espone ad un rilievo prevalente degli effetti indesiderati ed in particolare del sanguinamento. Inoltre la quasi totalità delle linee guida (ESC, United States Preventive Services Task Force) prendono come misura del vantaggio dell'ASA solo le complicanze CV e come stima del rischio la incidenza di sanguinamento mentre probabilmente deve essere aperta una nuova strada con l'inserimento dei dati sulla prevenzione delle malattie neoplastiche, oggi appannaggio solo delle linee guida più estensive e cioè quelle prodotte da ACCP (49) che rappresentano il vero sguardo verso il futuro. Recentissimamente, la USPSTF ha rilasciato un documento preliminare che si muove nello stesso ambito suggerendo che, accanto alla prevenzione cardiovascolare, la somministrazione di ASA per almeno 10 anni può con-

### Panoramica delle raccomandazioni delle attuali linee guida sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria

Organisation	Recommendation
<b>European Society of Cardiology (ESC) 2012</b> <sup>64</sup>	In patients without overt CVD, aspirin cannot be recommended in primary prevention due to increased risk of major bleeding Antiplatelet therapy may be considered in hypertensive patients without a history of CVD, but with reduced renal function or at high CV risk Antiplatelet therapy with aspirin is not recommended for people with diabetes who do not have clinical evidence of atherosclerotic disease
<b>American Diabetes Association (ADA) 2013</b> <sup>73</sup>	Consider aspirin therapy (75–162 mg/day) as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 diabetes at increased cardiovascular risk (10-year risk >10%). This includes most men aged >50 years or women aged >60 years who have at least one additional major risk factor (family history of CVD), hypertension, smoking, dyslipidemia or albuminuria
<b>American College of Chest Physicians (ACCP) 2012</b> <sup>65</sup>	Persons aged 50 years without symptomatic CVD: low-dose aspirin 75-100 mg daily
<b>American Heart Association (AHA)/ American Stroke Association (ASA) 2011</b> <sup>74</sup>	Use of aspirin CV prophylaxis is recommended for persons whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment (i.e. 10-year risk of CV event = 6-10%) Aspirin can be useful for the prevention of a first stroke among women whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment Aspirin is not useful for preventing a first stroke in persons at low risk Aspirin is not useful for preventing a first stroke in persons with diabetes or diabetes plus asymptomatic peripheral artery disease in the absence of any other CVD
<b>United States Preventive Services Task Force (USPSTF) 2009</b> <sup>16</sup>	Encourage men aged 45-79 years to use aspirin when the potential benefit of a reduction in MI outweighs the potential harm Encourage women aged 55-79 years to use aspirin when the potential benefit of a reduction of ischaemic stroke outweighs the potential harm

CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction

Tabella 2

Le evidenze recenti suggeriscono come il beneficio netto della aspirina, depurato dei sanguinamenti, possa derivare dalla prevenzione combinata di malattie cardiovascolari e di alcune forme di quelle neoplastiche.

tribuire alla riduzione della incidenza del cancro colo-rettale suggerendo tuttavia come la somministrazione debba essere limitata ai soggetti con elevato profilo di rischio CV (> 15% a 10 anni) e maggiore (come ovvio visto l'orizzonte temporale antineoplastico) nei soggetti di età 50-59 anni mentre per l'ambito 60-69 il vantaggio deve essere quantificato in una logica di valutazione generale delle condizioni del paziente. Per pazienti di età inferiore a 50 anni e superiore a 70 le linee guida USPSTF non propongono alcuna soluzione per la mancanza di evidenze in grado di indirizzare le scelte (50).

#### **Quale sarà quindi il ruolo della ASA nell'ambito della prevenzione primaria?**

Le malattie cardiovascolari e quelle neoplastiche rappresentano le principali cause di morte nel mondo con stime che attribuiscono a queste due cause il 50% della mortalità per cause non trasmissibili sul nostro pianeta (circa 17 milioni di soggetti) (51). Poiché le evidenze recenti suggeriscono come il beneficio netto della aspirina, depurato dei sanguinamenti, possa derivare dalla prevenzione combinata di malattie cardiovascolari e di alcune forme di quelle neoplastiche, esistono elementi che fanno presumere un ruolo ancora determinante della ASA nelle strategie di prevenzione primaria del presente e del futuro.

Tale potenzialità richiede un necessario adattamento delle strategie di identificazione individuale dei soggetti che possono beneficiare del trattamento giornaliero con basse dosi di ASA considerando che la maggiore ampiezza del beneficio potrebbe spostare l'equilibrio a favore di un impiego su una popolazione più ampia.

I criteri che nel prossimo futuro potrebbero identificare i pazienti passibili di prevenzione primaria con ASA sono:

- Soggetti sani con un elevato rischio di malattie CV (>15% a 10 anni) o di neoplasie
- Pazienti con malattie CV conclamate
- Soggetti con cancro colo-rettale clinicamente evidente in particolare in presenza di lesioni prossimali.

In conclusione ci stiamo avviando verso una nuova ed esaltante era per l'impiego di ASA come caposaldo della prevenzione primaria dopo altre 100 anni dalla sua entrata in commercio come farmaco antipiretico ed antinfiammatorio. Dati emergenti dalla analisi retrospettiva di grandi studi clinici dimostrano una capacità dell'ASA di ridurre non solo la

incidenza di malattie CV, ma anche di alcune forme di neoplasia e questo ultimo aspetto dovrà essere necessariamente tenuto in considerazione nella stima del rapporto rischio/beneficio di ASA in pazienti potenziali soggetti di prevenzione. Tutto ciò dovrebbe indurre anche una revisione delle linee guida disponibili che dovranno rivedere le proprie raccomandazioni ampliando l'ambito già ampio nel quale l'ASA potrà essere ritenuta un valido strumento per le strategie di prevenzione e profilassi.

#### **Bibliografia**

1. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J.* 2013.
2. Bartolucci AA and Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol.* 2006;98:746-50.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351:1755-62.
4. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:956-65.
5. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:2134-41.
6. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G and Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care.* 2003;26:3264-72.
7. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet.* 1998;351:233-41.
8. Morgan G and Elwood P. Aspirin bleeding in perspective. *Qual Prim Care.* 2011;19:251-3.
9. Rothwell PM. Aspirin in prevention of sporadic colorectal cancer: current clinical evidence and overall balance of risks and benefits. *Recent Results Cancer Res.* 2013;191:121-42.
10. Thun MJ, Jacobs EJ and Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:259-67.
11. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62:812-23.
12. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109:3244-55.
13. Romero SC, Dela Rosa KM and Linz PE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: using the Framingham Risk Score to improve utilization in a primary care clinic. *South Med J.* 2008;101:725-9.
14. Filippi A, Bianchi C, Parazzini F, Cricelli C, Sessa E and Mazzaglia G. A national survey on aspirin patterns of use and persistence in com-

- munity outpatients in Italy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18:695-703.
15. Vanwormer JJ, Greenlee RT, McBride PE, et al. Aspirin for primary prevention of CVD: are the right people using it? *J Fam Pract.* 2012;61:525-33.
  16. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.
  17. Naderi SH, Bestwick JP and Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125:882-7 e1.
  18. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:313-6.
  19. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med.* 1989;321:129-35.
  20. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet.* 2001;357:89-95.
  21. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-304.
  22. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008;337:a1840.
  23. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:841-8.
  24. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.
  25. Bartolucci AA, Tendra M and Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol.* 2011;107:1796-801.
  26. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M and Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med.* 2011;124:621-9.
  27. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:209-16.
  28. Farkouh ME and Fuster V. Diabetes and aspirin: beware of underpowered negative trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6:1.
  29. Patrono C. Diabetes: Does aspirin increase the risk of major bleeds? *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:495-6.
  30. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1220-30.
  31. Rosiak M, Postula M, Kaplon-Cieslicka A, et al. The effect of doubling the dose of acetylsalicylic acid (ASA) on platelet function parameters in patients with type 2 diabetes and platelet hyperreactivity during treatment with 75 mg of ASA: a subanalysis of the AVOCADO study. *Kardiol Pol.* 2013;71:552-7.
  32. University of Oxford Clinical Trial Service Unit. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). 2013.
  33. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials.* 2007;8:21.
  34. Algra AM and Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012;13:518-27.
  35. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J and La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol.* 2012;23:1403-15.
  36. Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:256-66.
  37. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1741-50.
  38. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW and Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379:1591-601.
  39. Ye X, Fu J, Yang Y and Chen S. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One.* 2013;8:e57578.
  40. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP and Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377:31-41.
  41. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379:1602-12.
  42. Pinedo HM, Verheul HM, D'Amato RJ and Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet.* 1998;352:1775-7.
  43. Manegold PC, Hutter J, Pahernik SA, Messmer K and Dellian M. Platelet-endothelial interaction in tumor angiogenesis and microcirculation. *Blood.* 2003;101:1970-6.
  44. Sabrkhany S, Griffioen AW and Oude Egbrink MG. The role of blood platelets in tumor angiogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1815:189-96.
  45. Patrono C, Patrignani P and Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest.* 2001;108:7-13.
  46. Chan AT, Arber N, Burn J, et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5:164-78.
  47. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
  48. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e637S-68S.
  49. USPSTF Bulletin. U.S. Preventive Task Force Seeks comments on draft recommendation statement on Aspirin to prevent cardiovascular disease and cancer. [www.uspreventiveservicetaskforces.org](http://www.uspreventiveservicetaskforces.org), 2015.
  50. World Health Organization. NCD mortality and morbidity. 2013.

# Acido urico e rischio cardiovascolare: a che punto siamo?

Davide Grassi

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

L'iperuricemia favorisce la precipitazione dei depositi di urato e le conseguenti complicanze invalidanti osteoarticolari e d'organo, come la gotta, la nefrolitiasi e la nefropatia cronica.

Tuttavia, un crescente numero di evidenze identifica l'iperuricemia, con o senza depositi di urato, come una condizione di rischio cardiovascolare associata all'ipertensione arteriosa, alla sindrome metabolica e ad altri disturbi cardiometabolici. In questo ambito, è possibile considerare l'iperuricemia come specifico target terapeutico nella prevenzione cardiovascolare?

Nuove prospettive vengono dal febuxostat indicato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa), dimostratosi più efficace della terapia standard con allopurinolo nel raggiungere e mantenere il controllo dell'uricemia

## Introduzione

La maggior parte dei mammiferi presenta una uricasi, enzima in grado di catalizzare l'ossidazione dell'acido urico in allantoina che, essendo molto più solubile dell'acido urico, non cristallizza nei liquidi biologici favorendone l'eliminazione per via renale. Nell'uomo, invece, l'uricasi è assente e l'acido urico, essendo scarsamente solubile tenderà ad accumularsi in circolo favorendo le condizioni di iperuricemia (1, 2). Per iperuricemia si intende la presenza di concentrazioni sieriche di acido urico eccedenti i livelli di saturazione nel plasma a 37° C (6,8 mg/dL a temperature e pH fisiologici) (3-5). In accordo con questo, il valore di normalità per la concentrazione di urati viene considerato usualmente inferiore a 6,8 mg/dL. Diversi studi, tuttavia, indicano la necessità di adattare questi valori ad ogni specifica popolazione considerata e di valutare come normali nei pazienti con iperuricemia cronica e deposito di urato (gottosi), per ambo i generi, valori <6,0 mg/dL. Tali valori, infatti, sono quelli destinati ad impedire effettivamente la formazione e precipitazione dei cristalli di urato.

In accordo con ciò, l'iperuricemia risulta molto frequente nella nostra popolazione, quasi sempre a causa di una dieta inappropriata (eccessivo introito di purine, alcool e fruttosio) e di uno stile di vita più generalmente scorretto (3-6). In aggiunta, farmaci sovente usati nel paziente con iperuricemia cronica e deposito di urato, in ragione della presenza di comorbidità e/o fattori di rischio cardiovascolare maggiori,

possono essere deleteri per il metabolismo delle purine. Infatti, i diuretici tiazidici e quelli dell'ansa oltre che l'assunzione di basse dosi di acido acetilsalicilico possono frequentemente determinare iperuricemia (6).

La specie umana, pertanto, è in grado di sviluppare iperuricemia spontaneamente. Sebbene per lungo tempo questa predisposizione genetica abbia favorito un effetto protettivo con vantaggio evolutivo, grazie all'azione antiossidante dell'acido urico (3), l'iperuricemia è ormai riconosciuta oggi come condizione dannosa per la salute umana (4). Nello specifico, l'iperuricemia cronica è descritta essere la base patogenetica fondamentale per lo sviluppo della precipitazione dei depositi di urato e delle conseguenti complicanze invalidanti osteoarticolari e d'organo, come la gotta, la nefrolitiasi e la nefropatia cronica (5). Di particolare rilievo clinico, un crescente numero di dati scientifici, identifica l'iperuricemia, con o senza depositi di urato, come una condizione di rischio cardiovascolare associata all'ipertensione arteriosa, alla sindrome metabolica e ad altri disturbi cardiometabolici che ne hanno fatto nel tempo uno specifico target terapeutico nella prevenzione cardiovascolare (6).

Diverse evidenze epidemiologiche suggeriscono come l'iperuricemia cronica si associ ad un maggior rischio di morbilità e mortalità cardiovascolari.

**Livelli di acido urico sierico ed espressione di danno d'organo nel paziente con ipertensione essenziale**

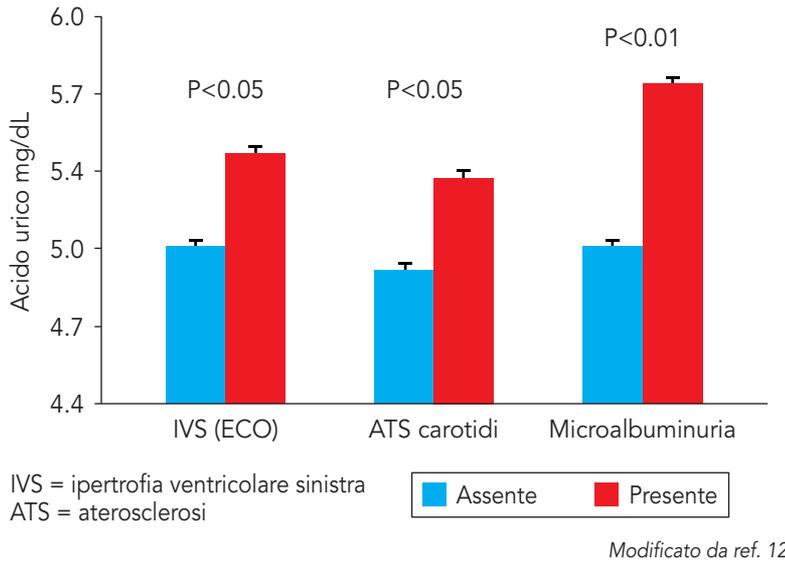


Figura 1

**Evidenze epidemiologiche**

Choi et al. (7), nell'Health Professionals Follow-up Study, hanno dimostrato come i pazienti con una storia di iperuricemia cronica e deposito di urato presentassero un rischio di mortalità per malattie cardiovascolari più elevato rispetto ai pazienti con storia di malattia coronarica. In aggiunta lo stesso gruppo indicava come, nel Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, i pazienti con iperuricemia cronica e deposito di urato avessero una probabilità maggiore di sviluppare la sindrome metabolica rispetto ai non gottosi (8). Ulteriori studi clinici di rilievo hanno dimostrato un aumento significativo del rischio di infarto miocardico in pazienti con iperuricemia cronica e deposito di urato, ma non senza deposito di urato, anche dopo aver aggiustato per funzionalità renale, sindrome metabolica, uso dei diuretici ed altri tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (9,10). In aggiunta, crescenti evidenze supportano l'ipotesi che l'iperuricemia possa rappresentare *per se* un rilevante fattore di rischio - indipendente - per lo sviluppo non solo di malattie cardiovascolari e/o cerebrovascolari, bensì anche di diverse patologie renali, di ipertensione arteriosa e, a quanto pare, anche di diabete mellito di tipo 2.

In accordo con ciò, in uno studio di Johnson et al (11) il riscontro di iperuricemia è stato associato a tutte quelle condizioni in grado di definire un incremento del rischio cardiovascolare: uomini, donne in fase post-menopausale (effetto uricosurico degli estrogeni), obesi, ipertesi - particolarmente se con danno d'organo (Fig. 1) (12) - diabetici e/o dislipidemic.

A conferma di una serie di studi su tale argomento, Loachimescu et al. (13) nel Preventive Cardiology Information System (PreCIS) Study, hanno mostrato come i livelli sierici di acido urico risultassero maggiori nei pazienti con pregressa diagnosi di coronaropatia rispetto al resto dei pazienti studiati (6.3±1.7 mg/dL versus 5.9±1.6 mg/dL; p < 0.001). La stessa differenza era rilevabile tra pazienti con diabete di tipo 2 rispetto al resto dei pazienti (6.3±1.8 mg/dL versus 6.0±1.6 mg/dL; p < 0.001). Di particolare interesse, gli autori indicavano come il rischio di mortalità crescesse gradualmente all'aumentare dei valori di uricemia, pur risultando significativamente superiore solo per il gruppo di pazienti nel quartile più alto (7.1-13.9 mg/dL) rispetto a quelli nel quartile più basso (0.4-4.9 mg/dL), soprattutto a partire dal terzo anno di follow-up. In particolare, per ogni innalzamento di 1 mg/dL di acido urico sierico il rischio di mortalità per tutte le cause cresceva del 39% (intervallo di confidenza al 95%: 1.28-1.50, p < 0.001) (13) (Fig. 2).

**Iperuricemia e mortalità cardiovascolare in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. PreCIS database cohort study**

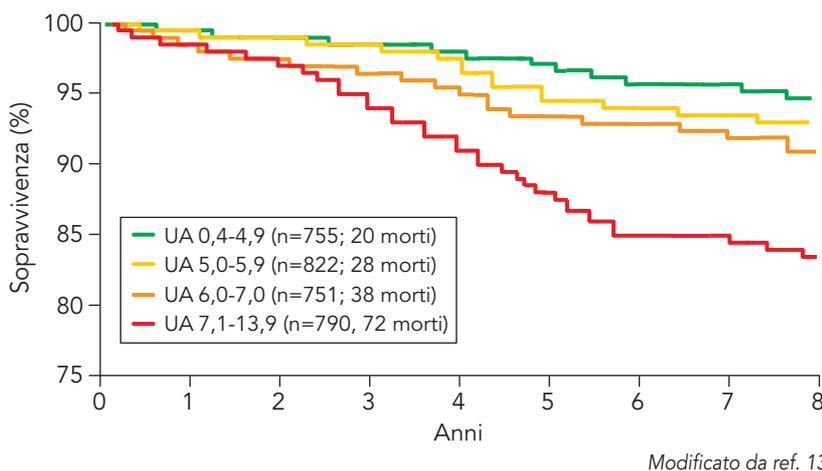


Figura 2

**Prospettive terapeutiche e appropriatezza prescrittiva**

Le evidenze citate dimostrano come l'inclusione dei valori circolanti di acido urico, sia

basali che monitorati nel tempo, possa migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare globale.

Alla luce di ciò, pertanto, la riduzione del livello uricemico appare fondamentale.

Sia l'iperuricemia che il conseguente deposito tissutale di urati si associano ad una maggiore prevalenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare. La presenza di una elevata concentrazione di acido urico è stata dimostrata accelerare il processo aterosclerotico ed incrementare il rischio di mortalità/morbilità cardiovascolare e/o renale (6). In accordo con ciò, pur in assenza di studi clinici specifici in merito, è verosimile che la riduzione dell'uricemia fino a valori < 6,0 mg/dL possa inserirsi in pieno in una più generalizzata riduzione del "rischio cardiocerebrovascolare" (4, 6, 7). In tale ambito, la pur fondamentale terapia non farmacologica è spesso non prescritta oppure prescritta solo in parte oppure ancora gode di scarsissima attenzione da parte del paziente (14). È quindi auspicabile che ad essa si faccia più comune e più completo ricorso. Per quanto

attiene, invece, la terapia farmacologica nel paziente con iperuricemia cronica e deposito di urato (gottoso), essa deve essere in grado di ridurre efficacemente i livelli di uricemia (< 6,0 mg/dL) (14). Come nel caso della terapia non farmacologica, per cause inerenti la scarsa compliance del paziente e la sottovalutazione dell'impatto clinico dell'iperuricemia, la terapia ipouricemizzante viene iniziata e proseguita per un tempo limitato e/o circoscritto alle sole occasionali fasi acute, e quindi non in maniera continuativa nel tempo (4-6, 14, 15). Vale la pena ricordare in questo contesto, che contrariamente a quanto talora si fa, la cura dell'iperuricemia cronica con deposito di urato non si esaurisce affatto alla cura dell'acuzie e dell'atroce dolore che sovente la caratterizza, poiché essa è una malattia cronica. In tale contesto, tra le terapie ipouricemizzanti disponibili in Italia, l'allopurinolo è stato per decenni il farmaco più utilizzato.

Come è noto, esso è un inibitore purinosimile della xantina ossidasi e, pur non sempre efficace, è stato fino ad ora l'unico farmaco a nostra disposizione (1, 5, 14). In aggiunta all'allopurinolo, dal dicembre 2010 è a nostra disposizione il febuxostat, nuovo inibitore selettivo non purino-simile della xantina ossidasi (15, 16), indicato per il trattamento dell'ipe-

La cura dell'iperuricemia cronica con deposito di urato non deve limitarsi al trattamento dell'acuzie.

### Livelli medi dell'acido urico sierico dall'insieme degli studi di fase III

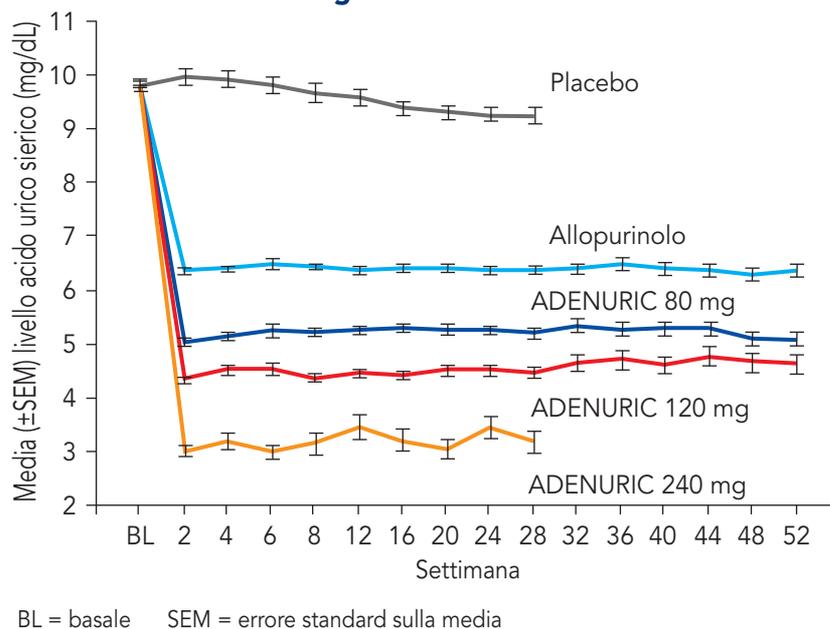


Figura 3

uricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa) (16). In relazione alle evidenze cliniche di questo farmaco, è stato in particolare riportato come il febuxostat al dosaggio di 80 mg/die e 120 mg/die sia significativamente superiore rispetto alle convenzionali dosi di allopurinolo (300 mg/die) nel raggiungere e mantenere il controllo dell'uricemia (< 6,0 mg/dL) in linea con quanto raccomandato dalle Linee Guida Europee (14, 16, 17) (Fig. 3). In aggiunta a questo, vale la pena evidenziare come, sulla base della sua prevalente eliminazione per via epatica, il febuxostat sia risultato più maneggevole ed efficace dell'allopurinolo nella popolazione di pazienti affetti da insufficienza renale lieve/moderata (Figura 4) (18), senza necessità, rispetto a quanto accade per allopurinolo, di aggiustare la posologia nel paziente anziano e con dimostrata sicurezza ed efficacia determinate in maniera completa nei pazienti con insufficienza renale di grado severo (clearance della creatinina <30 ml/min).

In conclusione, le prospettive aperte dall'apparizione del febuxostat, in accordo alla propria indicazione terapeutica, sono molto interessanti. Tali prospettive, in dettaglio, ci permettono di considerare e ripensare pienamente l'intero ambiente relativo all'iperuricemia cronica con deposito di urato ed alle comorbilità associate sia a tale malattia che alla sola iperuricemia.

Ciò stante, la clinica ha assoluto bisogno di studi controllati

In aggiunta all'allopurinolo, dal dicembre 2010 è a nostra disposizione il febuxostat, nuovo inibitore selettivo non purinosimile della xantina ossidasi, indicato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa).

Il febuxostat al dosaggio di 80 mg/die e 120 mg/die è stato dimostrato essere significativamente superiore rispetto alle convenzionali dosi di allopurinolo (300 mg/die) nel raggiungere e mantenere il controllo dell'uricemia (< 6,0 mg/dL) in linea con quanto raccomandato dalle Linee Guida Europee.

finalizzati a comprovare l'efficacia dei regimi terapeutici nei confronti della prevenzione cardiovascolare e/o renale. Tali trial potrebbero portare, nel futuro, a nuove possibili indicazioni della terapia ipouricemizzante.

In questo preciso ambito si inseriscono anche le interessanti recentissime evidenze derivanti dallo studio FLORENCE nel contesto della prevenzione della sindrome da lisi cellulare in pazienti con tumori del sangue, in cui febuxostat si è dimostrato più efficace rispetto ad allopurinolo nel controllo dei valori di uricemia (19).

Particolare attenzione da parte del clinico dovrà essere indirizzata al trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato, cui già oggi fa da ovvio corollario il miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti e la riduzione degli eventi e delle complicanze cliniche direttamente correlabili. La conferma dei benefici extra-articolari derivanti dalla terapia ipouricemizzante sarebbe seguita, infatti, anche da un evidente decremento del rischio cardiovascolare globale nel paziente trattato. Il complesso ambito entro il quale considerare la condizione di iperuricemia si arricchisce quotidianamente di nuove evidenze e la comprensione di queste mediante i dati di efficacia di nuove terapie non potrà non aprire la porta a nuove prospettive cliniche.

#### Bibliografia

1. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:9412-6.
2. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*. 1992;34:78-84.
3. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant - and radical - caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:6858-62.

4. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-1821.
5. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318-28.
6. Grassi D, Desideri G, Ferri C. New Insight into Urate-Related Mechanism of Cardiovascular Damage. *Curr Pharm Des*. 2014 Apr 16. [Epub ahead of print]
7. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116: 894-900.
8. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57:109-15.
9. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR: Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006, 54:2688-2696.
10. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008, 168:1104-1110.
11. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.
12. Viazi F, Parodi D, Leoncini G, Parodi A, Falqui V, Ratto E, Vettoretti S, Bezante GP, Del Sette M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2005;45(5):991-6.
13. Loachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(2):623- 30.
14. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Görska I; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-24.
15. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2003;349:1647-1655.
16. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(1):30-8.
17. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353:2450-2461.
18. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:1540-1548.
19. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, Borsaru G, Pristupa AS, Bosi A, Grosicki S, Glushko NL, Ristic D, Jakucs J, Montesinos P, Mayer J, Rego EM, Baldini S, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA, Simonelli C; FLORENCE Study Group. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2155-61.

# Automisurazione domiciliare e comorbidità

Eugenio Roberto Cosentino, Ilaria Ricci Iamino, S. De Martini, Claudio Borghi  
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare  
Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna

Le nuove linee guida sottolineano i vantaggi connessi all'automisurazione domiciliare monitorata dal paziente. A questa metodica viene riconosciuta la superiorità di tali pressione rispetto alla clinica

Uno degli elementi che culturalmente contraddistingue le nuove linee guida ESH-ESC è certamente la grande enfasi posta sul problema della importanza della misurazione della pressione e del suo significato in termini di implicazioni prognostiche. Le nuove linee guida sottolineano i vantaggi connessi all'automisurazione domiciliare monitorata dal paziente. A questa metodica viene riconosciuta la superiorità di tali pressione rispetto alla clinica a scopo diagnostico, nella valutazione del rischio cardiovascolare nonché nella determinazione degli effetti della terapia (1). La cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di eventi mortali e non, negli Stati Uniti; si stima che nel 2008 si sono verificati 700.000 pazienti che hanno avuto un primo infarto acuto del miocardio e in circa la metà si è verificata una recidiva di infarto. Le linee guida dell'American Heart Association (2), proposte nel 2007, hanno suggerito che, tra le strategie terapeutiche per prevenire una recidiva di infarto acuto del miocardio, 3 principali interventi dovrebbero essere perseguiti e tra questi il controllo della pressione arteriosa. Nei pazienti con malattia coronarica il rischio di un nuovo evento coronarico è aumentato in presenza di elevati valori pressori. Per tale motivo, nei pazienti con malattia coronarica, sembra attualmente ragionevole ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica in un range compreso fra 130 e 139 mmHg e di evitare riduzione della pressione diastolica inferiori a 75 mmHg. L'automisurazione del peso corporeo, della pressione arteriosa e della glicemia

può rappresentare un elemento utile nel migliorare la consapevolezza e quindi la compliance dei pazienti infartuati. L'American Heart Association ha sviluppato una applicazione Web, dal nome Heart 360, che si basa su una piattaforma di registrazione elettronica di dati relativi alla salute, sviluppata per facilitare la comunicazione tra i pazienti, i medici e gli infermieri, e per promuovere il coinvolgimento del paziente ischemico nella gestione della sua malattia. Lo studio SPRITE (Secondary Prevention Risk Interventions via Telemedicine and Tailored Patient Education) è stato disegnato allo scopo di paragonare l'efficacia sul controllo pressorio di due forme di intervento per la riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con pregresso infarto del miocardio (3). E' possibile che questo studio riesca a meglio identificare l'utilità della automisurazione pressoria ma anche il target dei valori pressori domiciliari in questo gruppo particolare di pazienti ad alto rischio. Per quanto riguarda la patologia diabetica, le evidenze raccolte sul valore predittivo della pressione domiciliare risultano comunque ben rappresentate nel panorama scientifico. I risultati di

Le linee guida dell'American Heart Association, hanno suggerito che, tra le strategie terapeutiche per prevenire una recidiva di infarto acuto del miocardio, 3 principali interventi dovrebbero essere perseguiti e tra questi il controllo della pressione arteriosa.

Lo studio SPRITE ha lo scopo di paragonare l'efficacia sul controllo pressorio di due forme di intervento per la riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con pregresso infarto del miocardio.

Alla automisurazione domiciliare della pressione viene riconosciuta la superiorità rispetto alla clinica a scopo diagnostico, nella valutazione del rischio cardiovascolare nonché nella determinazione degli effetti della terapia.

**Variazione circadiana dell'insorgenza di ictus, infarto del miocardio e morte cardiaca improvvisa in due meta-analisi di 61 studi (7)**

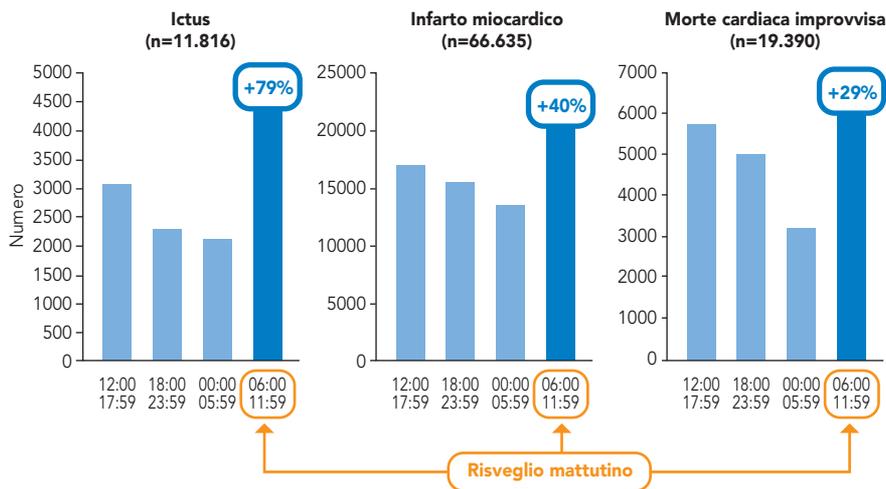


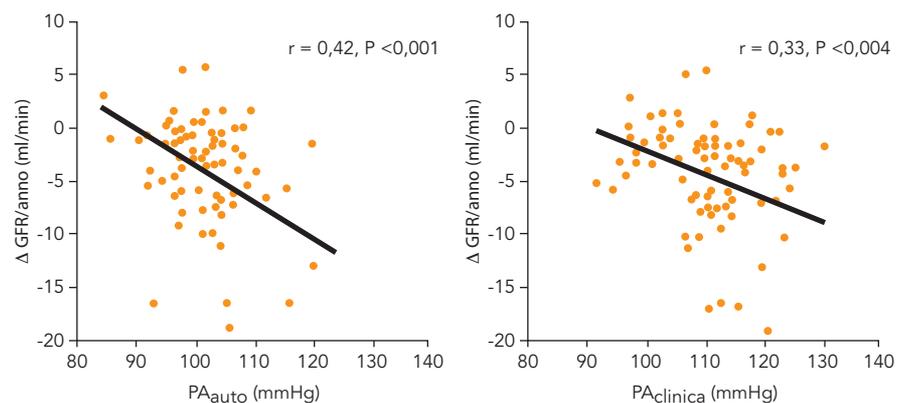
Figura 1

questi studi, si di natura trasversale che longitudinale, possono essere riassunti nel seguente modo. In primo luogo, in un gruppo di pazienti affetti da diabete di tipo 2 la prevalenza di nefropatia, retinopatia, malattia coronarica e malattia cardiovascolare in genere risulta essere predetta in maniera significativa dei valori domiciliari pressori ma non da quelli clinici (4). Lo studio ha evidenziato come il significato prognostico possa essere particolarmente evidente nel caso di alterazioni che colpiscono il microcircolo e la funzione endoteliale, e cioè anomalie di precoce sviluppo nella storia clinica della malattia. Altrettante conclusioni sono state descritte da uno studio giapponese (5), che ha evidenziato come nel paziente diabetico nefropatico la pressione domiciliare registrata nel primo mattino possa rivestire un significato prognostico per lo sviluppo di danno renale (microalbuminuria) e cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra). I dati dello studio prospettico ADVANCED-J (6), hanno ampiamente confermato in oltre 300 pazienti diabetici il significato prognostico della pressione domiciliare (specie quella valutata al risveglio mattutino), particolarmente nei confronti di marker biochimici di funzionalità renale. Questi dati suggeriscono l'importanza

della pressione domiciliare misurata nelle prime ore del mattino, suggerendo che le complesse alterazioni di variabili cardiovascolari che hanno luogo in questa fascia oraria del giorno (attivazione adrenergica, disfunzione endoteliale, aggregabilità piastrinica) potrebbero partecipare all'incremento pressorio mattutino ed al suo significato prognostico (Fig. 1) (7). Lo studio che presenta il follow-up di maggiore durata (oltre 6 anni) è stato eseguito per dimostrare ancora una volta il maggiore impatto prognostico sulla progressione della malattia renale della pressione domiciliare rispetto alla pressione clinica (Fig. 2) (8). Richard J. McManus, dell'Università di Oxford, nello studio

TASMIN-SR ha esaminato 552 pazienti con storia di ipertensione, ictus, malattia coronarica, diabete, o malattia renale cronica. I pazienti venivano suddivisi in due gruppi, un gruppo veniva assegnato alla automisurazione domiciliare della pressione arteriosa in combinazione con un algoritmo di titolazione dei farmaci e il gruppo di controllo, veniva assegnato alla misurazione ambulatoriale e alla titolazione dei farmaci dal proprio medico di medicina generale. Dopo 12 mesi, la pressione arteriosa sistolica

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



Δ GFR: variazione annuale del valore del filtrato glomerulare

Figura 2

**Pressione arteriosa sistolica a 12 mesi nel sottogruppo dei pazienti partecipanti allo studio**

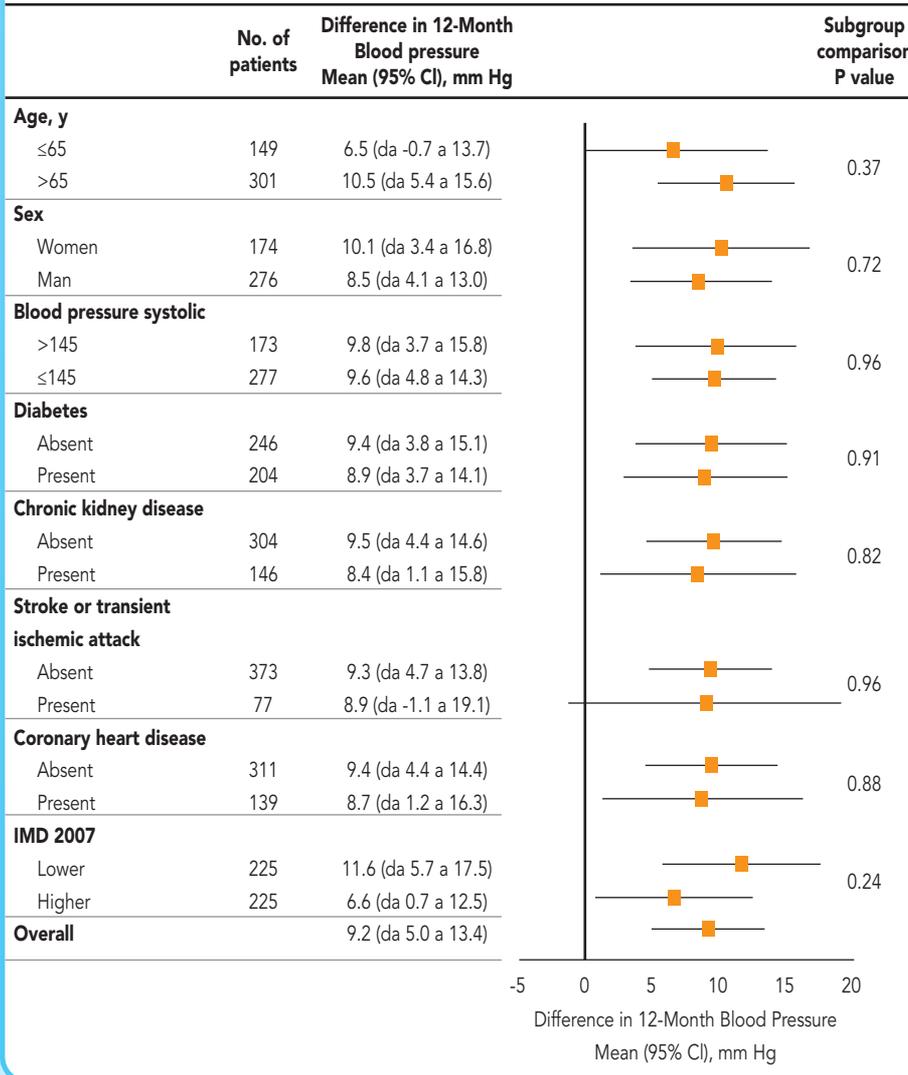


Figura 3

media era diminuita in entrambi i gruppi, ma era più bassa nel gruppo di intervento (128,2/73,8 millimetri Hg vs 137,8/76,3 millimetri Hg) (Fig. 3-4). La riduzione della pressione diastolica era maggiore nel gruppo autocontrollo. I risultati sono stati simili in tutti i sottogruppi, senza eventi avversi eccessivi. Questo studio ha dimostrato per la prima

volta l'efficacia della automisurazione domiciliare, in un gruppo di soggetti ad alto rischio, con ipertensione e significative comorbidità cardiovascolari. Per quanto riguarda la correlazione fra la malattia renale e la automisurazione domiciliare, tutti gli studi finora citati si basavano su misurazioni pressorie effettuate nelle unità di dialisi, prima o dopo la seduta emodialitica. Un lavoro di Agarwal, comparso su Hypertension nel 2010 (10), ha segnato una tappa importante riguardo al problema dei target pressori nei pazienti in emodialisi. In questo studio, per la prima volta, la relazione tra pressione arteriosa e mortalità veniva analizzata mettendo a confronto dati relativi a valori pressori ottenuti con differenti metodiche di misurazione: nelle unità dialitiche, tramite automonitoraggio a domicilio e con monitoraggio pressorio ambulatoriale (Holter pressorio di 44 ore). Venivano studiati 326 pazienti per un follow-up di 32 mesi. Il rischio di morte aumentava con l'aumentare dei quartili dei valori di pressione arteriosa sistolica ottenuti al di fuori delle unità di dialisi e l'associazione rimaneva significativa anche dopo la correzione per tutti i possibili fattori confondenti. La più stretta associazione tra pressione arteriosa e mortalità era ottenuta con i dati derivanti dal monitoraggio ambulatoriale, mentre i valori registrati nelle unità di dialisi non avevano valore prognostico. In questo studio, i soggetti con i più bassi valori pressori non mostravano un maggior rischio di morte, ma erano, invece, quelli con prognosi migliore. I target pressori sistolici sug-

gerivano un maggior rischio di morte, ma erano, invece, quelli con prognosi migliore. I target pressori sistolici sug-

Nello studio TASMIN-SR, dopo 12 mesi, la pressione arteriosa sistolica media era diminuita in entrambi i gruppi, ma era più bassa nel gruppo di intervento (128,2/73,8 millimetri Hg vs 137,8/76,3 millimetri Hg).

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

Questo studio ha dimostrato per la prima volta l'efficacia della automisurazione domiciliare, in un gruppo di soggetti ad alto rischio, con ipertensione e significative comorbidità cardiovascolari.

**Pressione arteriosa sistolica e diastolica al basale e dopo 12 mesi nei due gruppi**

	Blood Pressure, mm Hg							
	Baseline		6 Month		12 Month		Difference <sup>b</sup>	
	No. of patients	Mean (95% CI) <sup>a</sup>	No. of patients	Mean (95% CI) <sup>a</sup>	No. of patients	Mean (95% CI) <sup>a</sup>	6 Month	12 Month
<b>Systolic blood pressure complete case</b>								
Usual care	230	143,6 (141.9-145.4)	225 <sup>c</sup>	138.1 (136.0-140.3)	230	137.8 (135.4-140.3)	6.1 (2.9-9.3)	9.2 (5.7-12.7)
Intervention	220	143,1 (141.4-144.9)	215	131.8 (129.6-134.1)	220	128.2 (125.9-130.4)		
<b>Systolic blood pressure with multiple imputation for missing values</b>								
Usual care	276	144.2 (142.3-146.1)	276	138.4 (136.3-140.5)	276	138.2 (136.1-140.2)	5,5 (1.6-9.5)	8.8 (4.9-12.7)
Intervention	276	143.5 (141.6-145.4)	276	132.1 (129.8-134.4)	276	128.6 (126.5-130.7)		
<b>Diastolic blood pressure complete case</b>								
Usual care	230	79.5 (78.3-80.8)	225 <sup>c</sup>	77.2 (75.9-78.5)	230	76.3 (75.0-77.6)	3,0 (1.4-4.7)	3.4 (1.8-5.1)
Intervention	220	80.5 (79.2-81.8)	215	75.3 (74.0-76.6)	220	73.8 (72.6-75.0)		
<b>Diastolic blood pressure with multiple imputation for missing values<sup>b</sup></b>								
Usual care	276	79.9 (78.8-81.1)	276	77.6 (76.4-78.8)	276	76.4 (75.1-77.7)	2,7 (0.4-5.1)	3,1 (0.7-5.5)
Intervention	276	80.2 (79.1-81.4)	276	75.2 (73.9-76.4)	276	73.6 (72.4-74.8)		

<sup>a</sup> Mean of second and third blood pressure readings.

<sup>b</sup> Blood pressure difference between intervention and usual care groups taking into account baseline difference.

<sup>c</sup> Blood pressure data unavailable for one person who attended sixth month follow-up.

Figura 4

geriti dall'Autore erano 120-130 mmHg per quanto riguarda l'automonitoraggio a domicilio e 110-120 mmHg per il monitoraggio ambulatoriale. Le misurazioni effettuate nelle unità di dialisi (su cui si basano le raccomandazioni KDOQI) si sono dimostrate non affidabili, mentre il monitoraggio pressorio ambulatoriale e la automisurazione a domicilio sono più strettamente correlati agli eventi cardiovascolari e

Un lavoro di Agarwal, comparso su Hypertension nel 2010, ha segnato una tappa importante riguardo al problema dei target pressori nei pazienti in emodialisi.

Le misurazioni effettuate nelle unità di dialisi si sono dimostrate non affidabili, mentre il monitoraggio pressorio ambulatoriale e la automisurazione a domicilio sono più strettamente correlati agli eventi cardiovascolari e alla mortalità.

alla mortalità. Concludendo, nuove linee di ricerca esploreranno se ed in che misura alte misure pressorie siano marker affidabili quanto la pressione domiciliare nel riflettere la prognosi del paziente iperteso con comorbidità.

**Bibliografia**

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115:2761-88.
- Shah B, Adam M, Peterson E, Powers B, Oddone E, Royal R, McCant F, Grambow S, Lindquist J, Bosworth B. Secondary prevention risk interventions via telemedicine and tailored patient education (SPRITE) A randomized trial to improve postmyocardial infarction management *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4:235-242.
- Kamoi K, Miyakoshi M, Soda S, Kaneko S, Nakagawa O. Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25:2218-2223.
- Kuriyama S et al. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal disease: effect of intensive anti-hypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med*. 2005;44:1239-1246.
- Tanaka Y, Daida H, Imai Y, Miyauchi K, Sato Y, Hiwatari M, Kitagawa A, Kishimoto J, Yamazaki T, Kawamori R. Morning home blood pressure may be a significant marker of nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: ADVANCED-J study 1. *Hypertens Res*.2009;32:770-774.
- Elliot WJ: circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-996.
- Rave K, Bender R, Heise T, Sawicki PT. Value of blood pressure self-monitoring as a predictor of progression of diabetic nephropathy. *J Hypertens*. 1999; 17:597-601.
- McManus RJ1, Mant J2, Haque MS3, Bray EP4, Bryan S5, Greenfield SM3, Jones MI3, Jowett S6, Little P7, Penaloza C6, Schwartz C1, Shackleford H3, Shovelton C3, Varghese J3, Williams B8, Hobbs FD1, Gooding T9, Morrey I10, Fisher C11, Buckley D12. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMINE-SR randomized clinical trial. *Jama* 2014;312(8):799-808.
- Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55 (3): 762-8.

# DPP4 e Rischio Renale

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 3, 2015

Davide Lauro

Professore Ordinario di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi,  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Negli algoritmi terapeutici per il trattamento del Diabete Mellito di Tipo 2 vi sono ancora dei bisogni clinici non completamente soddisfatti. Diversi obiettivi terapeutici sono potenzialmente raggiungibili come normali valori ematici di glucosio. Differentemente, si ricorda che il potenziale rischio terapeutico nell'aumentare o indurre il danno renale può riscontrarsi nel trattamento ipoglicemizzante "classico", metformina, sulfaniluree e glinidi

## Introduzione

La modulazione farmacologica del segnale ormonale stimolato dal sistema incretinico rappresenta un recente e rilevante avanzamento nel trattamento del Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2). La fisiologia del sistema incretinico è caratterizzata da meccanismi di controregolazione ormonale che, quando attivati, portano ad una risposta terapeutica vantaggiosa. Difatti, dopo l'assunzione di un pasto aumenta la sintesi degli ormoni incretinici, che sono secreti dalle cellule endocrine intestinali, hanno un'azione insulinotropica e possono regolare l'omeostasi glucidica anche mediante differenti meccanismi indipendenti dalla secrezione insulinica. Fra i differenti ormoni incretinici, il Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) anche conosciuto come Gastric Inhibitory Polipeptide, la cui secrezione è localizzata a livello delle cellule K del duodeno e del digiuno prossimale (1), ha normalmente un'azione insulinotropica, aumentando la secrezione insulinica glucosio dipendente a livello delle cellule beta pancreatiche. Comunque, il ruolo del GIP nel trattamento del DMT2 è praticamente nullo, poiché la stimolazione della secrezione insulinica glucosio dipendente da parte di questo ormone nelle cellule beta pancreatiche è assente nei pazienti con DMT2 (2). Il principale ormone incretinico efficace nel trattamento del DMT2 è il Glucagon-Like Peptide (GLP)-1. Questo ormone è secreto dalle cellule intestinali L, localizzate prevalentemente nel colon e nell'ileo distale. Il GLP-1 si lega ai propri recettori a livello della cellula beta pancreatica, sensibilizzandola ed aumentando la secrezione insulinica glucosio dipendente (3). Inoltre, in presenza d'iperglicemia, come nel periodo post-prandiale, il GLP-1 inibisce il rilascio del glucagone, riducendone come conseguenza l'azione a livello epatico e bloccando la gluconeogenesi. La sommini-

strazione del GLP-1 riduce sia lo svuotamento gastrico dopo i pasti, diminuendo, come conseguenza, l'assorbimento dei nutrienti (4) che l'appetito, incrementando il senso di sazietà (5). Il GLP-1 e il GIP endogeni sono clivati rispettivamente dopo 2-3 e 7 minuti dall'enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), ed i livelli endogeni del GLP-1 nel periodo post-prandiale sono ridotti nei pazienti con DMT2. Attualmente, sono proposti due differenti approcci terapeutici per ovviare alla rapida degradazione del GLP-1 e potenziare l'azione degli ormoni incretinici, a tal fine sono stati sviluppati farmaci agonisti del recettore del GLP-1 ed inibitori della DPP-4 (DPP-4i) che inattivano questo enzima. L'utilizzo di questi trattamenti si associa ad un ridotto rischio d'ipoglicemie ed ha un effetto neutro o di riduzione del peso corporeo, differentemente nella terapia insulinica e con sulfoniluree si ha frequentemente un aumento delle ipoglicemie e del peso corporeo (6). I DPP-4i riducono l'inattivazione del GLP-1 e del GIP stimolando la secrezione insulinica e diminuendo quella del glucagone a livello dell'isola di Langerhans, entrambe dipendenti dai valori della glicemia ematica. Nei pazienti con DMT2 questo determina un rilevante miglioramento del controllo della glicemia senza induzione d'ipoglicemie e dell'aumento del peso corporeo, difatti i DPP-4i hanno un effetto neutro sul

La modulazione farmacologica del segnale ormonale stimolato dal sistema incretinico rappresenta un recente e rilevante avanzamento nel trattamento del Diabete Mellito di Tipo 2. I DPP-4i riducono l'inattivazione del GLP-1 e del GIP, aumentando in particolare i livelli ematici del GLP-1, e come conseguenza stimolano la secrezione insulinica glucosio dipendente.

peso corporeo (7). Il vantaggio di questa terapia si può avere in differenti situazioni come nel trattamento della persona anziana (8), che spesso ha un grado più o meno elevato d'insufficienza renale cronica (IRC).

### La Nefropatia Diabetica

La prevalenza del DMT2 è in rapido incremento nel mondo ed in uguale proporzione nella popolazione anziana. Numerosi pazienti con il DMT2 hanno la malattia renale cronica, e la conseguente insufficienza renale può essere misurata con la riduzione della stima della percentuale di filtrazione glomerulare (eGFR) e classificata nei vari gradi di IRC in accordo con la severità (da stadio 1, a stadio 5) (Fig. 1) (9).

Un'elevata percentuale di pazienti con DMT2 ha o svilupperà l'insufficienza renale, e il diabete è considerato la causa principale che determina l'IRC e lo stadio terminale della malattia renale (ESRD) (10). I pazienti con DMT2 sono responsabili di almeno un terzo di tutti i casi di ESRD che richiedono dialisi, e la nefropatia diabetica rappresenta la singola complicanza cronica più costosa nel trattamento del DM (11). La nefropatia è una complicanza microvascolare del diabete causata dal danno indotto dalle aumentate concentrazioni ematiche di glucosio a livello dei vasi capillari che irrora i glomeruli, portando a una progressiva glomerulosclerosi intercapillare ed una riduzione costante della funzionalità renale (12). La nefropatia diabetica ha un inizio graduale ed, usualmente, non appare per parecchi anni dopo i primi sintomi di diabete, circa il 25-40% dei pazienti con DMT2 svilupperà la nefropatia diabetica (Fig. 2) (13).

Esiste, comunque, una vasta eterogeneità sulla storia naturale della malattia (14), circa il 3% dei pazienti con DMT2 mostrano qualche grado d'IRC alla diagnosi della malattia (15). Ultimamente, il classico paradigma dell'inizio della nefropatia diabetica con l'aumento della microalbuminuria seguito da un peggioramento della funzione renale è stato

Un'elevata percentuale di pazienti con DMT2 ha o svilupperà l'insufficienza renale, e il diabete è considerato la causa principale che attualmente determina l'IRC e lo stadio terminale della malattia renale (ESRD). La nefropatia è una complicanza microvascolare del diabete causata dal danno indotto dalle aumentate concentrazioni ematiche di glucosio.

rivisto, poiché non sempre applicabile (16), con circa un quarto dei pazienti con DMT2 e differenti gradi d'IRC, e con una normale escrezione d'albumina (17). In ultimo, la riduzione della filtrazione renale nei pazienti diabetici con nefropatia può variare da 2 a 20 ml/min/anno e la percentuale di diminuzione è fortemente correlata con l'aumento dei livelli della pressione arteriosa e della proteinuria. Il rischio di mortalità associata a IRC è simile a quello dei pazienti con DMT2 e malattia coronarica, con un rischio aumentato di mortalità per le malattie cardiovascolari (18).

### Terapia Ipoglicemizzante e Nefropatia

Nella terapia del diabete mellito si consiglia un approccio personalizzato orientato principalmente alle caratteristiche cliniche del paziente e tra queste, la funzione renale è una variabile principale che deve essere presa in considerazione quando si selezionano il tipo e il dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti utilizzati nel trattamento dell'iperglicemia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere nel controllo metabolico (19). Il rene ha un ruolo importante nella clearance dei farmaci, in generale e, degli agenti ipoglicemizzanti in particolare (20), quindi, il trattamento dell'iperglicemia in pazienti con DMT2 e IRC è impegnativo e può essere considerato come una sfida. La domanda è quali agenti ipoglicemizzanti usare nel DMT2 e come e quando; questi quesiti hanno un'estrema importanza pratica (21). La presenza di IRC può profondamente modificare la farmacocinetica di numerosi farmaci e perciò influenzare la scelta, la dose e il monitoraggio degli agenti ipoglicemizzanti in accordo con la riduzione dell'eGFR (22). Benché, nel DMT2 sia presente un'ampia varietà di farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento dell'iperglicemia, parecchi di quelli comunemente usati sono poco adatti in pazienti con IRC, in particolare perché sono eliminati per via renale. Difatti, questo può determinare una sovrapposizione e alcuni farmaci antidiabetici come le sulfonilure e i glinidi devono essere usati con prudenza e il loro dosaggio deve

Stadio della Malattia Renale Cronica	Descrizione	Clearance della Creatinina
I	Danno renale con valori di eGFR normale o aumentata	>90 ml/min
II	Danno renale con compromissione funzionale lieve	60-89 ml/min
III	Danno renale con compromissione funzionale moderata	30-59 ml/min
IV	Danno renale con compromissione funzionale grave	15-29 ml/min
V	Insufficienza renale terminale	<15 ml/min

Figura 1

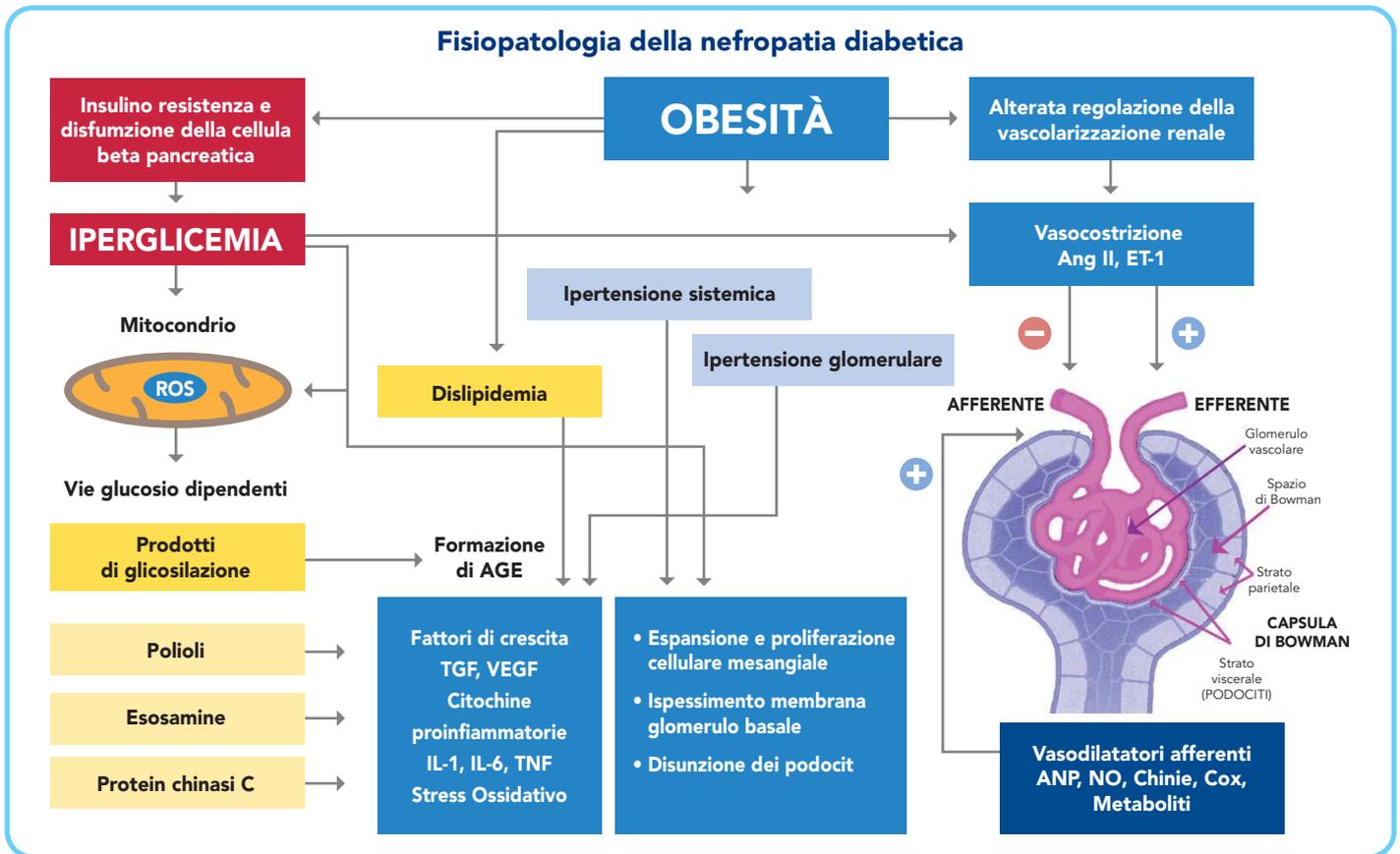


Figura 2

essere aggiustato, raccomandazioni simili sono valide anche per la metformina (20). La sovraesposizione farmacologica è associata ad un aumentato rischio d'ipoglicemia, che può contribuire all'ischemia coronarica, ad episodi di severa aritmia cardiaca e alla morte cardiaca improvvisa (23). In aggiunta a causa di una riduzione della neoglucogenesi renale, gli episodi d'ipoglicemia sono più comuni nei pazienti con insufficienza renale (24). In questa situazione l'utilizzo dei farmaci che modulano il sistema incretinico offre una possibilità ed alternativa terapeutica importante nell'algoritmo del trattamento della persona con DMT2 ed IRC. Inoltre, sia il recettore per il GLP-1 che l'enzima DPP-4 sono espressi nel rene in differenti specie, anche se il ruolo fisiologico e l'esatta localizzazione del recettore della GLP-1 non sia ben definita (25). Comunque, l'attivazione del recettore del GLP-1 (GLP-1R) nel rene ha un effetto diuretico e natriuretico, probabilmente attraverso un'azione diretta sulle cellule tubulari renali e sui trasportatori di sodio (26). Questo può in parte spiegare il perché gli agonisti del GLP-1R hanno un effetto antipertensivo. La eGFR può anche essere regolata dal GLP-1 con meccanismi complessi che possono essere

influenzati dal controllo glicemico. Il peptide natriuretico atriale e/o il sistema renina angiotensina possono essere coinvolti nella mediazione della risposta renale al GLP-1. Inoltre, in differenti studi su piccolo roditore la terapia che modula il GLP-1 ha un effetto renoprotettivo che va oltre quello sul controllo metabolico, riducendo l'albuminuria, la glomerulosclerosi, lo stress ossidativo, l'infiammazione e la fibrosi renale, parzialmente con vie indipendenti dall'attivazione del GLP-1R (27).

#### Gli inibitori della DPP-4

I DPP-4i forniscono una semplice e valida possibilità terapeutica che non aumenta il rischio d'ipoglicemia e non influenza in maniera importante le comorbidità presenti nei pazienti con DMT2, problema che si riscontra nel trattamento con gli altri farmaci ipoglicemizzanti usati nel DMT2 (28). I DPP-4i non sono associati ad un ulteriore declino della capacità di filtrazione glomerulare valutata con l'eGFR, quando si trattano pazienti con malattia renale cronica. Negli ultimi anni, differenti DPP4i sono divenuti disponibili e sono stati valutati nei pazienti diabetici con differenti gradi d'IRC. Questi studi hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità della clas-

Nella terapia del diabete mellito si consiglia un approccio personalizzato orientato principalmente alle caratteristiche cliniche del paziente. La funzione renale è una principale variabile che deve essere presa in considerazione, quando si selezionano il tipo e il dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti utilizzati e l'obiettivo terapeutico da raggiungere nel controllo metabolico.

se dei DPP-4i nei pazienti con DMT2 e, questi risultati hanno portato all'approvazione per l'uso in pazienti con DMT2 e ridotto eGFR dovuto a IRC. Infatti, solamente l'insulina esogena e i DPP-4i sono ad oggi indicati e ampiamente utilizzati in tutti gli stadi dell'insufficienza renale, compreso lo stadio terminale della malattia renale (29). Differentemente rispetto alla linagliptin, con i DPP-4i l'esposizione al farmaco aumenta con una diminuzione della funzione renale e, quindi, il dosaggio deve essere modificato (Fig. 3, Dosaggio degli inibitori della DPP-4 in base all'eGFR).

Si raccomanda, quindi, di ridurre i dosaggi o la frequenza della somministrazione del farmaco in accordo con il grado d'IRC, anche se l'insufficienza renale dovrebbe essere considerata come un continuo. Le soglie da lieve a moderata e da moderata a severa sono sufficienti limiti basati sulla definizione della funzionalità renale d'uso comune che possono essere usati nella valutazione del dosaggio farmacologico da utilizzare (30). Si raccomanda un importante aggiustamento della dose per quasi tutti i DPP-4i adesso in commercio, come il vildagliptin, il sitagliptin, il saxagliptin e l'alogliptin che è dipendente dallo stadio della malattia renale cronica, senza avere comunque la perdita dell'efficacia terapeutica nella riduzione della glicemia. L'effetto del trattamento con vildagliptin 50 mg, per esempio, è conservato quando la frequenza della dose è ridotta da due volte al giorno in pazienti con una normale funzionalità renale, a una volta al giorno in pazienti con IRC da moderata a severa. L'aggiustamento della dose richiede un regolare monitoraggio della funzione

renale, che è anche considerata una norma di buona pratica clinica, poiché è importante il controllo della progressione della malattia renale nel DMT2. In contrasto, il dosaggio del linagliptin, che è principalmente secreto per via biliare e minimamente per via renale (<5%), non deve essere modificato nei pazienti con DMT2 e IRC, eliminando la necessità delle modifiche della terapia con il progredire dell'IRC, in associazione ad un'ottima tollerabilità e senza la presenza di effetti collaterali rilevanti rispetto alla popolazione con DMT2 senza malattia renale cronica. Nella pratica clinica di routine, il fallimento dell'aggiustamento della dose nel trattamento con i DPP-4i in accordo con il declino della funzione renale si riscontra con una certa frequenza, anche se non ci sono evidenze di una correlazione fra un'elevata esposizione al farmaco e la progressione dell'IRC e l'aumento del rischio d'ipoglicemie. Un altro aspetto importante da rilevare è che i DPP-4i sono spesso utilizzati con la metformina, il farmaco di prima scelta per il trattamento del DMT2 (31). Molteplici combinazioni con dosaggi fissi sono adesso disponibili per ogni DPP-4i in commercio (sitagliptin-metformina, saxagliptin-metformina, linagliptin-metformina, alogliptin-metformina, vildagliptin-metformina) (32). Esistono alcune controversie sull'utilizzo della metformina nei pazienti con DMT2 e IRC, specialmente quando i livelli dell'eGFR sono inferiori a quelli raccomandati per la metformina (32). La letteratura scientifica suggerisce di riconsiderare le controindicazioni della metformina nell'IRC al fine di evitare che i medici prescrivano il più comune farmaco per il trattamento dell'iperglicemia al di fuori delle indicazioni consigliate (33). Si consiglia, quindi, un'estrema prudenza quando si usano combinazioni di metformina e gliptine a dosaggio fisso in pazienti con IRC per ridurre il rischio di somministrazione inappropriata di un farmaco come la metformina o i DPP-4i nel paziente con DMT2 e IRC (34).

Le caratteristiche dei differenti inibitori della DPP-4 variano leggermente a secondo del farmaco utilizzato (Fig. 4).

Il sitagliptin viene escreto non modificato nelle urine per circa l'80% della dose somministrata (35). La farmacocinetica di una singola dose di 50 mg di sitagliptin è stata valutata in pazienti con differenti gradi di IRC da lieve e moderata a severa (36) e la sua azione è stata controllata anche in pazienti con DMT2 in dialisi. L'incremento dell'esposizione al farmaco misurata con le concentrazioni plasmatiche dell'area sotto la curva (AUC) sono state di circa 1.6, 2.3, 3.8 e 4.5 volte maggiori nei pazienti con DMT2 e IRC rispettivamente lieve, moderata, severa e con malattia renale terminale (36). Similmente, le concentrazioni

Stima dell'eGFR (ml/min)	IR lieve 50-89	IR moderata 30-49	IR grave <30
DPP-4i			
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die
Saxagliptin	2,5 o 5 mg/die	2,5 mg/die	
Alogliptin	25 mg/die	12,5 mg/die	6,25 mg/die
Linagliptin	5 mg/die		
Vildagliptin	100 mg bid	50 mg/die	

Figura 3

Terapia con DPP-4i	Esposizione (AUC) nei pazienti con IRC	Uso in accordo con eGFR (ml/min)	Uso in pazienti con ESDR e emodialisi
Sitagliptin	Aumentata	≥50, si 30-50, metà dose <30, 1/4 della dose	Con cautela
Vildagliptin	Aumentata	≥50, si <50, metà dose	Con cautela
Saxagliptin	Aumentata (+ metabolita attivo)	≥50, si <50, metà dose <30, metà dose con cautela	No
Alogliptin	Aumentata	≥50, si ≤50, ridotta	Con cautela
Linagliptin	Nessun cambiamento	Si, senza aggiustamento della dose	Probabilmente si (no dati)

Figura 4

plasmatiche massimali ( $C_{max}$ ) aumentano progressivamente sebbene in percentuale minore rispetto a quelle che si hanno con la valutazione dell'AUC delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Basandosi su questi ed altri risultati ottenuti sulla cinetica farmacologica del sitagliptin nei pazienti diabetici con IRC si raccomanda un dosaggio di 50 mg/die per un'IRC moderata e 25 mg/die per un'IRC severa, per avere un'esposizione al farmaco comparabile a quella di pazienti con una normale funzione renale (100 mg/die). Il sitagliptin è ben tollerato nei pazienti con DMT2 e malattia renale cronica ed ha un'efficacia terapeutica nel controllo dell'iperglicemia nei pazienti con IRC moderata e severa, simile a quella dei pazienti con DMT2 senza IRC (37). Il vildagliptin è principalmente metabolizzato mediante idrolisi ed i suoi metaboliti sono secreti dal rene, anche se una piccola quantità è secreta nella sua forma nativa dal rene (23%) (38). Quindi la farmacocinetica del vildagliptin è modificata nei pazienti con IRC ed è stato dimostrato, che con un dosaggio di 50 mg/die di vildagliptin, somministrato per 14 giorni nei pazienti con una IRC lieve, moderata e severa, il valore medio della AUC aumentava rispettivamente del 40, 71 e 100%. L'incremento della  $C_{max}$ , che aveva la stessa tendenza, era rispettivamente del 37, 32 e 36% in confronto alle persone con una normale funzione renale; l'esposizione dei metaboliti della vildagliptin è ancora maggiore, ma essendo inattivi il significato clinico di questo incremento è triviale. Comunque, l'AUC del vildagliptin non mostra una chiara correlazione con la severità dell'IRC, questo potrebbe indicare che il vildagliptin sia idrolizzato anche a livello renale. In ultimo, si consiglia in presenza di un'IRC media e severa la riduzione del dosaggio a metà di quella normale e, quindi, una dose di 50 mg/die, essendo l'esposizione al farmaco valuta-

ta con l'AUC aumentata di circa 2 volte nei pazienti con IRC (39). La riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) nei pazienti con DMT2 e IRC trattati con il vildagliptin 50 mg/die era simile alla riduzione osservata con il vildagliptin 50 mg somministrata per due volte al giorno in una popolazione con le stesse caratteristiche cliniche, ma senza malattia renale cronica (40). Il saxagliptin è in parte metabolizzato in vivo formando il 5 idrossi-saxagliptin è il suo metabolita attivo, entrambi i composti sono escreti a livello renale. La farmacocinetica del saxagliptin e del suo metabolita attivo è stata valutata in persone senza IRC, con differenti gradi di malattia renale

cronica e nella fase terminale dell'insufficienza renale (41). La durata d'esposizione è stata valutata con la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dell'AUC confrontando persone senza e con IRC trovando un aumento dell'AUC nell'IRC lieve, moderata e severa rispettivamente del 16, 41 e 108% per il saxagliptin e del 67, 192 e 347% per il 5 idrossi-saxagliptin (42). Valutando queste ed altre proprietà farmacocinetiche la dose consigliata per il saxagliptin è di 2,5 mg/die (metà della dose normale) per i pazienti con IRC moderata o severa e in emodialisi. Questo dosaggio offre un'efficacia terapeutica nel controllo dell'iperglicemia per i pazienti con DMT2 e IRC moderata e severa, ma non è consigliato per i pazienti con insufficienza renale terminale poiché l'efficacia terapeutica è assente (43). In ultimo, nello studio SAVOR-TIMI 53 è stata osservata una riduzione della microalbuminuria nei pazienti con DMT2 e trattati con il saxagliptin (44). L'alogliptin è eliminato lentamente, ma principalmente a livello renale mediante escrezione urinaria (45). La valutazione del periodo d'esposizione per l'alogliptin, confrontando volontari sani e persone con IRC, ha dimostrato un aumento dell'esposizione al farmaco valutata con l'AUC nelle persone con IRC lieve, moderata, severa e con insufficienza renale terminale di circa 1.7, 2.1, 3.5 e 4.8 volte. Queste valutazioni consigliano un aggiustamento del dosaggio nei pazienti

I DPP-4i forniscono una semplice e valida possibilità terapeutica che non aumenta il rischio d'ipoglicemia e non influenza in maniera importante le comorbidità presenti nei pazienti con DMT2, problema che si riscontra nel trattamento con gli altri farmaci ipoglicemizzanti. I DPP-4i non sono associati ad un ulteriore declino della capacità di filtrazione glomerulare valutata con l'eGFR, quando si trattano pazienti diabetici con malattia renale cronica.

Il linagliptin è principalmente secreto per via biliare e minimamente per via renale (<5%). Questa peculiare caratteristica permette di non modificarne il dosaggio nei pazienti con DMT2 e IRC, il tutto in presenza di un'ottima tollerabilità e senza effetti collaterali rilevanti.

Nell'insufficienza renale cronica l'esposizione al farmaco aumenta per tutti i DPP-4i (Sitagliptin, Saxagliptin, Alogliptin e Vildagliptine), tranne il Linagliptin, e, quindi, il dosaggio deve essere ridotto, ed a volte si raccomanda una diminuzione della frequenza di somministrazione. La dose complessiva dei DPP-4i deve, quindi, essere modificata in accordo con la severità dell'insufficienza renale cronica.

con DMT2 e IRC moderata, severa e insufficienza renale terminale rispettivamente di 12,5 mg o 6,25 mg invece della dose normale di 25 mg. Questi dosaggi hanno dimostrato una buona tollerabilità ed un'efficacia terapeutica nel controllo dell'iperglicemia, simile a quella che si ha a dosaggio normale nei pazienti con DMT2 senza IRC. In contrasto rispetto agli altri inibitori della DPP-4, che sono escreti principalmente nelle urine, il linagliptin è principalmente eliminato per via epatobiliare (46). Il linagliptin, quindi, può essere usato in tutti gli stadi della malattia renale cronica senza alcuna necessità di modificarne il dosaggio. I valori dell'AUC e della  $C_{max}$  mostrano un'ampia sovrapposizione comparando le persone senza malattia renale cronica con quelle con malattia renale cronica in tutti gli stadi dell'IRC (47). In ultimo, un'analisi combinata di 4 studi completi ha identificato 217 persone con DMT2 e albuminuria (definita come rapporto albumina/creatinina di 30-3000 mg/g creatinina), che sono stati randomizzati con trattamento o con linagliptin 5 mg/die, o con placebo. Il trattamento con linagliptin ha portato ad una significativa riduzione dell'albuminuria in pazienti con DMT2 e disfunzione renale, indipendentemente dai valori glicemici e della pressione arteriosa (48). Questi risultati aprano un importante scenario sul potenziale effetto diretto del linagliptin sulla funzionalità renale che dovrebbe essere ulteriormente studiato. In conclusione, si può affermare che i DPP-4i sono una classe di farmaci che può essere usata con una certa sicurezza nelle persone con DMT2 e insufficienza renale, con un minimo rischio d'ipoglicemie, che è comunque minimo rispetto agli altri trattamenti farmacologici. L'aumentata prevalenza della malattia renale cronica nei pazienti con DMT2 anziani, quindi in una popolazione fragile, richiede l'utilizzo di farmaci che abbiano un'elevata sicurezza e siano ben tollerati e questa esigenza è ben coperta dai DPP-4i. In questa classe di farmaci il linagliptin offre

una maneggevolezza maggiore in quanto il dosaggio non deve essere modificato ed un'efficacia terapeutica conservata con una significativa riduzione del rischio di ipoglicemie severe e non severe, quando confrontato con ipoglicemizanti di altre classi farmacologiche, e con un effetto neutro sul peso corporeo. Differentemente, gli altri DPP-4i necessitano una riduzione del dosaggio pur conservando gli effetti benefici della classe e senza effetti collaterali significativi. Si può concludere, quindi, che gli inibitori della DPP-4 sono raccomandati nel trattamento dei pazienti con DMT2 e IRC, andando a coprire un'esigenza terapeutica non soddisfatta dalle altre classi di farmaci ipoglicemizanti, fra i DPP-4i il linagliptin ha una maneggevolezza maggiore non dovendo essere modificato il dosaggio nell'IRC e nel progredire della stessa, evitando quindi l'esposizione ad un sovradosaggio farmacologico, che è un'eventualità che si può facilmente presentare nella pratica clinica.

#### Bibliografia

1. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, and Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept.* 2002 Jul 15;107(1-3):1-13.
2. Nauck, MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 17-36 amide but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993 Jan;91(1):301-7.
3. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs.* 2011 Jul 30;71(11):1441-67.
4. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 1):E981-E988
5. Näslund E, Gutniak M, Skogor S, Rössner S, Hellström PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr.* 1998 Sep;68(3):525-30.
6. Jax T. Treatment of patients with diabetes with GLP-1 analogues or DPP-4-inhibitors: a hot topic for cardiologists? *Clin Res Cardiol.* 2009 Feb;98(2):75-9.
7. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Jan;13(1):81-99.
8. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapy. *Drugs Aging.* 2008;25(11):913-25 *Drugs Aging.* 2008;25(11):913-25.
9. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154.
10. Joyce AT, Iacoviello JM, Nag S, Sajjan S, Jilinskaia E, Throop D, Pedan A, Ollendorf DA, Alexander CM. End-stage renal disease-associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Dec;27(12):2829-35.
11. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850-86.
12. Altemtam N, Russell J, El Nahas M A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2012 May;27(5):1847-54.

13. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11; 346(15):1145-51.
14. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 May;20(3):246-57.
15. Bonnet F, Gauthier E, Gin H, Hadjadj S, Halimi JM, Hannedouche T, Rigalleau V, Romand D, Rousset R, Zaoui P. Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function. *Diabetes Metab.* 2011 Sep;37 Suppl 2:S1-25.
16. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):195-200.
17. Penno G1, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011 Sep;29(9):1802-9.
18. Debella YT, Giduma HD, Light RP, Agarwal R. Chronic kidney disease as a coronary disease equivalent—a comparison with diabetes over a decade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1385-92.
19. Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care.* 2011 May;34 Suppl 2:S330-4.
20. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2011 Jan;12(1):57-69.
21. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):338-41.
22. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2010 Mar-Apr;23(2):163-8.
23. Anagnostis P1, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Apr;13(4):302-12.
24. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001 Feb;24(2):382-91.
25. von Websky K, Reichetzeder C, Hoher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 Jan;23(1):54-60.
26. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 Sep;15(3):197-207.
27. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):701-11.
28. Dejager S, Schweizer A. Incretin therapies in the management of patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Hosp Pract (1995).* 2012 Apr;40(2):7-21.
29. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jan;54(1):1-21.
30. Levey Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100.
31. Scheen AJ, Radermecker RP. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet.* 2010 Apr 24;375(9724):1410-2.
32. Fass AD, Gershman JA. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. *Adv Ther.* 2013;30(4):337-53.
33. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2013 May;39(3):179-90.
34. Scheen AJ. Saxagliptin plus metformin combination in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Mar;8(3):383-94.
35. Plosker GL. Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014 Feb;74(2):223-42.
36. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30(7):1862-4.
37. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jul;10(7):545-55.
38. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014 Apr;74(5):587-610.
39. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Apr 24;6:161-70.
40. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(10):947-54.
41. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Jan;12(1):103-9.
42. Boulton DW, Li L, Frevort EU, Tang A, Castaneda L, Vachharajani NN, Kornhauser DM, Patel CG. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Apr;50(4):253-65.
43. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomized controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract.* 2011 Dec;65(12):1230-9.
44. 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.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
45. Chen XW, He ZX, Zhou ZW, Yang T, Zhang X, Yang YX, Duan W, Zhou SF. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Oct;42(10):999-1024.
46. McKeage K. Linagliptin: an update of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014 Oct;74(16):1927-46.
47. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, Halabi A, Woerle HJ. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(10):939-46.
48. Groop PH1, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3460-8.

# La Prima Tripla associazione antiipertensiva in singola compressa con farmaci che coprono le 24 ore: un passo avanti per l'ottimale controllo della pressione arteriosa

Riccardo Sarzani

Direttore, Clinica di Medicina Interna e Geriatria, Centro Regionale di Riferimento Ipertensione Arteriosa e Malattie Cardiovascolari, Università Politecnica delle Marche e IRCCS-INRCA, Ancona

*"In quest'ottica, l'arrivo di una tripla in singola compressa non può che essere saluta con felicità da parte di tutti i medici, dai pazienti più consapevoli e, si spera, anche dalle autorità sanitarie che dovrebbero fare della Prevenzione Cardiovascolare il perno centrale di tutta la loro politica sanitaria"*

L'ipertensione arteriosa è il primo fattore di mortalità al mondo e, in genere, prima di uccidere, causa seri problemi di salute per severi danni al cuore all'encefalo e ai reni. (1) Essendo nota come il "Killer Silenzioso" non solo circa uno su tre ipertesi non sa nemmeno di esserlo, ma fino a 2 su tre pazienti trattati farmacologicamente non raggiungono i valori pressori desiderati e necessari. Inoltre, quello che conta veramente, è sia la pressione media nelle 24 ore che la pressione notturna che, se non cala, come può accadere anche d'estate, determina un severo danno cardiovascolare (2). Questo impone che l'efficacia antiipertensiva sia mantenuta fino al giorno successivo all'assunzione del farmaco, ore del risveglio incluse.

Tre sono i problemi principali per ottenere un trattamento efficace dell'ipertensione arteriosa. Il primo è che nella maggioranza degli ipertesi, soprattutto se di grado 2 o 3, servono in media tre farmaci di tre diverse classi in combinazione per ottenere una riduzione pressoria a "target" cioè almeno inferiori a 140/90 mmHg nella maggior parte dei pazienti (1). Il secondo è che servono farmaci in grado di coprire bene le 24 ore con la loro azione (1, 2). Ed il terzo è quello della aderenza e persistenza (compliance) dei pazienti alla terapia prescritta che dipende anche dal numero di compresse.

Riguardo ai tre farmaci necessari in molti pazienti ipertesi, vi è il generale consenso che si dovrebbe preferire un ACE inibitore (o in alternativa un sartano) assieme ad un diuretico tiazidico-simile e ad un calcioantagonista diidropiridinico. I dati a sostegno di questa scelta di classi e rispettiva combinazione sono tanti e sono riassunti anche nelle ultime linee guida europee (1).

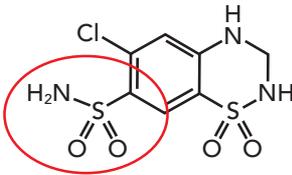
Gli ACE inibitori sono farmaci ormai consacrati anche dai dati sulla riduzione degli eventi e, tra loro, il perindopril, specie a dose piena (10 mg nella salificazione con arginina) si è dimostrato particolarmente efficace nei cardiopatici dello studio EUROPA (3) e nei diabetici dello studio ADVANCE (4).

Riguardo al diuretico si è consolidata la scelta su un diuretico tiazidico-simile (Fig. 1) sia sulla base dei vari risultati positivi del clortalidone, come negli studi SHEP (5) e ALLHAT (6) che su quelli con l'indapamide negli studi PROGRESS (7), HYVET (8) e ADVANCE (4). Recenti metanalisi condotte con grande rigore hanno sancito la netta superiorità dell'indapamide sull'idroclorotiazide sia per quanto riguarda l'efficacia nella riduzione pressoria (9), superando in questo anche il clortalidone (9), che per la riduzione degli eventi cardiovascolari (10), e senza manifestare maggiori effetti collaterali renali o umorali

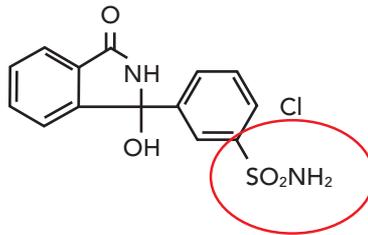
### Diuretici "tiazidici" e tiazidico-simili: dosaggi e durata d'azione

Tiazidici e tiazidico-simili sono sulfonamidi e agiscono inibendo il cotrasportatore  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  del tubulo contorto distale

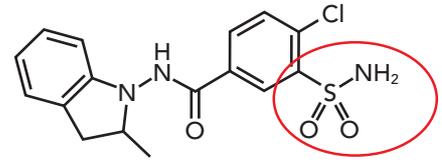
#### Idroclorotiazide



#### Clortalidone



#### Indapamide



	Dosaggio pieno	Durata d'azione
Clortalidone	12,5-25 mg una volta al giorno	da 24 a 72 ore
Idroclorotiazide	25 mg una o due volte al giorno	da 6 a 12 ore
Indapamide	2,5 una volta al giorno	36 ore

Figura 1

(su potassiemia, glicemia, uricemia, colesterolemia e trigliceridemia) (9). Questa superiore efficacia dipende in gran parte dalla durata d'azione che copre abbondantemente le 24 ore, al contrario dell'idroclorotiazide che può agire anche per sole 6 ore, e, forse, anche da alcune proprietà ancillari della molecola che nel passato era stata erroneamente identificata addirittura come un "calcioantagonista". L'indapamide infatti induce enzimi che, dall'acido arachidonico, producono derivati lipidici vasodilatatori, nefroprotettori e stimolanti il recettore PPAR  $\alpha$  tra cui prostaciclina, acidi epossieicosatrienoici e idrossiepossieicosatrienoici (11).

Il terzo farmaco della combinazione in singola compressa è l'amlodipina, un calcioantagonista vasodilatatore molto noto ed efficace anche se gravato da una non trascurabile percentuale di edemi perimalleolari o talvolta anche più estesi. La probabilità di comparsa di questi edemi viene ad essere potentemente ridotta (Tab. 1) (12) dalla combinazione "obbligatoria" con il perindopril e con l'indapamide. Nei 4 dosaggi che saranno disponibili, vi sarà la possibilità di scegliere tra i 5 e i 10 mg di amlodipina sia con i bassi dosaggi di perindopril (5 mg) e indapamide (1,25 mg) che con gli alti dosaggi di 10 mg e 2,5 mg rispettivamente.

Inoltre la triplice in "single pill" è risultata efficace nel ridurre la pressione a prescindere dai tipi di farmaci presenti in combinazione nella duplice che già il paziente faceva (Fig. 2) (12).

La possibilità di prescrivere, anche in Italia, la prima triplice terapia in singola compressa, consentirà di poter raggiungere più facilmente quelli che quasi sicuramente diventeranno i nuovi targets terapeutici in molte linee guida inter-

#### Incidenza di effetti collaterali nello studio PIANIST

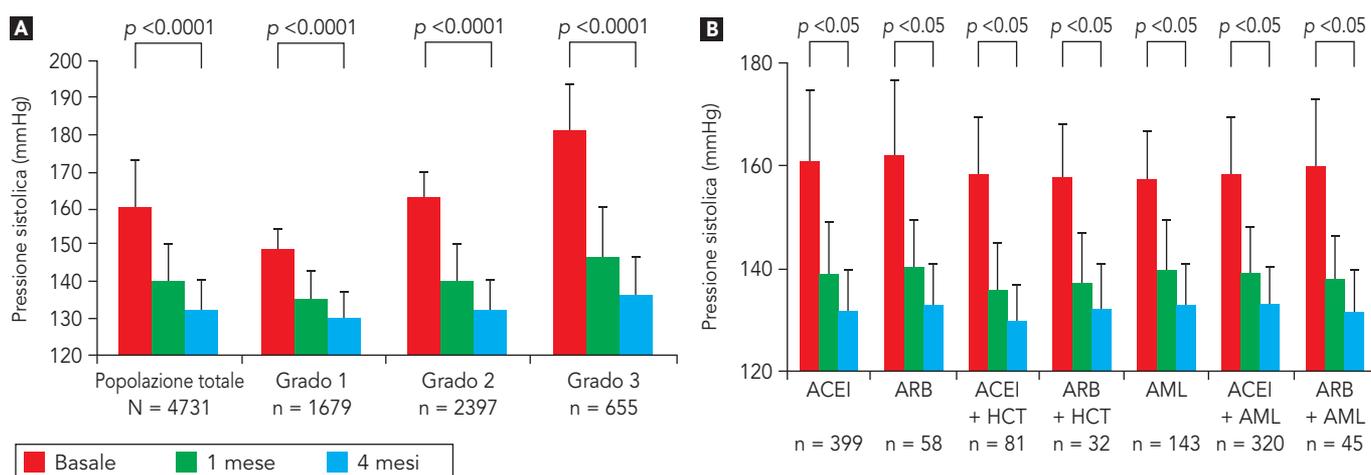
Edema caviglia	0.2%
Ipotensione	0.1%
Tosse	0.08%
Capogiro	0.08%

Tabella 1

nazionali. Infatti sono stati tali i risultati dello studio SPRINT (13) che è stato terminato precocemente per eccesso di beneficio nel gruppo con pressione portata gradualmente sotto a 120 mmHg di sistolica (invece che sotto i 140).

Lo studio SPRINT (13) è uno studio multicentrico randomizzato, finanziato direttamente dall'Istituto di Sanità USA (NIH) con ben 114 milioni di dollari, che ha arruolato più di 9.300 ipertesi di 50 anni o più di età, senza diabete o pregresso ictus, ma comunque ad alto rischio cardiovascolare. La comunicazione del prematuro stop del trial per eccesso di beneficio è stata data dall'NIH proprio l'11 settembre 2015 dato che nel gruppo di pazienti nei quali la pressione è stata portata attorno a 120 mmHg si è osservato un significativo calo del 25% negli eventi cardiovascolari e addirittura del 27% nella mortalità totale. (13) Il successo terapeutico è stato raggiunto con una media di tre diversi comuni farmaci (un ACE inibitore o un sartano, un diuretico tiazidico-simile e un calcioantagonista diidropiridinico) simili a

**Studio PIANIST**



Riduzione della pressione arteriosa sistolica con la triplice combinazione perindopril/indapamide/amlopidina in ipertesi a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato distinti in base al grado di ipertensione (pannello A) e al trattamento pregresso (pannello B)

ACEI: ACE-inibitori; ARB: inibitori recettoriali dell'angiotensina; HCT: idroclorotiazide; AML: amlodipina

da Ref. 12

Figura 2

quelli che si troveranno combinati in una singola pillola, ottenendo enormi benefici già in pochi anni di terapia. In quest'ottica, l'arrivo di una triplice in singola compressa non può che essere saluta con felicità da parte di tutti i medici, dai pazienti più consapevoli e, si spera, anche dalle autorità sanitarie che dovrebbero fare della Prevenzione Cardiovascolare il perno centrale di tutta la loro politica sanitaria.

**Bibliografia**

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
2. Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R. Summer does not always mean lower: seasonality of 24 h, day-time, and night-time blood pressure. *J Hypertens.* 2012 Jul;30(7):1392-8.
3. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
4. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-840.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in

- the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
6. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin- converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97.
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-1898.
9. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015 May;65(5):1041-6.
10. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2015 May;65(5):1033-40.
11. Ma F, Lin F, Chen C, Cheng J, Zeldin DC, Wang Y, Wang DW. Indapamide lowers blood pressure by increasing production of epoxyeicosatrienoic acids in the kidney. *Mol Pharmacol.* 2013 Aug;84(2):286-95.
12. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-45.
13. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control The SPRINT Research Group November 9, 2015 *New England Journal of Medicine* 2015.

# PUFA N-3 e malattie cardiovascolari: la protezione che viene dal mare

<sup>1</sup>Pierpaolo De Ciantis, <sup>1</sup>Enrico Occhiuzzi, <sup>2</sup>Raffaella Bocale, <sup>1</sup>Giovambattista Desideri

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

<sup>2</sup>Complesso Integrato Columbus, Roma

Già nel lontano 1944 Sinclair aveva descritto la rarità delle malattie cardiovascolari presso gli Eschimesi della Groenlandia la cui alimentazione era sostanzialmente basata sul consumo di pesce e di carne di balena e di foca

La scoperta degli effetti cardioprotettivi degli acidi grassi polinsaturi omega-3, comunemente noti con la sigla PUFA N-3 (acronimo dell'inglese *polyunsaturated fatty acids*), è un esempio lampante di come la curiosità scientifica rappresenti il motore vero del progresso della scienza. Già nel "lontano" 1944 Sinclair aveva descritto la rarità delle malattie cardiovascolari presso gli Eschimesi della Groenlandia la cui alimentazione era sostanzialmente basata sul consumo di pesce e di carne di balena e di foca (1). Furono però gli studi di un paio di ricercatori danesi, Bang and Dyberg, a spalancare le porte alla speculazione scientifica sugli effetti cardioprotettivi dei PUFA N-3 (2-4). Negli anni '70 i due ricercatori si spinsero oltre il circolo polare artico per occuparsi della medicina tradizionale delle popolazioni di Eschimesi che abitavano nel distretto di Uummanaq, in Groenlandia, e con grande sorpresa notarono come queste popolazioni, nonostante la dieta povera di frutta, verdura e carboidrati complessi e ricca di grassi saturi e colesterolo, avessero livelli di colesterolo e trigliceridi nel sangue minori rispetto agli adulti di pari età che vivevano nella vicina Danimarca ed anche un più basso rischio di infarto miocardico (2-4). Confrontando le diete degli Eschimesi con quella dei Danesi, popolazione di cui era nota l'elevata incidenza di patologie cardiovascolari, notarono che si differenziavano soprattutto per il contenuto in grassi, simili per quantità ma diversi per tipologia. La dieta danese, basata principalmente sui grassi animali, era ricca di grassi saturi mentre quella degli Eschimesi garantiva un elevato apporto di grassi polinsaturi della serie omega 3 perché basata quasi esclusivamente sul consumo di pesce. Queste

evidenze portarono a speculare sui potenziali benefici sulla salute cardiovascolare dei PUFA N-3, quali componenti essenziali di quello che inizialmente venne etichettato come "Eskimo factor" (5). Queste pionieristiche osservazioni di Bang and Dyberg hanno poi trovato conferma in numerosi studi epidemiologici condotti in diversi Paesi che hanno collocato i PUFA N-3 tra i composti naturali più interessanti per le possibili applicazioni terapeutiche (6). Il Chicago Western Electric Study, ad esempio, che ha arruolato 1822 uomini di età compresa tra 40 e 55 anni seguiti per 30 anni, ha dimostrato che i consumatori di almeno 35 grammi di pesce al giorno presentavano un rischio di infarto sostanzialmente dimezzato rispetto a coloro che non consumavano pesce (7). Analogamente, nel Nurses' Health Study è stata osservata una riduzione del 35% del rischio di malattia coronarica nelle donne che consumavano almeno 5 porzioni di pesce alla settimana rispetto a quelle che lo consumavano solo occasionalmente (meno di una volta al mese) con un effetto protettivo soprattutto evidente nei riguardi della morte improvvisa il cui rischio relativo era di fatto dimezzato tra le forti consumatrici di pesce rispetto alle consumatrici occasionali (8). Anche il rischio di ictus ischemico parrebbe beneficiarsi del consumo di pesce, come suggerito dalle evidenze derivanti dal First National Health and Nutrition Examination Survey

Nello studio GISSI Prevenzione il trattamento con PUFA N-3 ha determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare totale di circa il 21%.

Epidemiologic Follow-up Study (NHANES I), secondo cui il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana ridurrebbe tale rischio di quasi il 75% per donne di età compresa tra i 45 e i 64 anni, e del 50% circa per quelle nella fascia di età tra 65 e 74 anni (9).

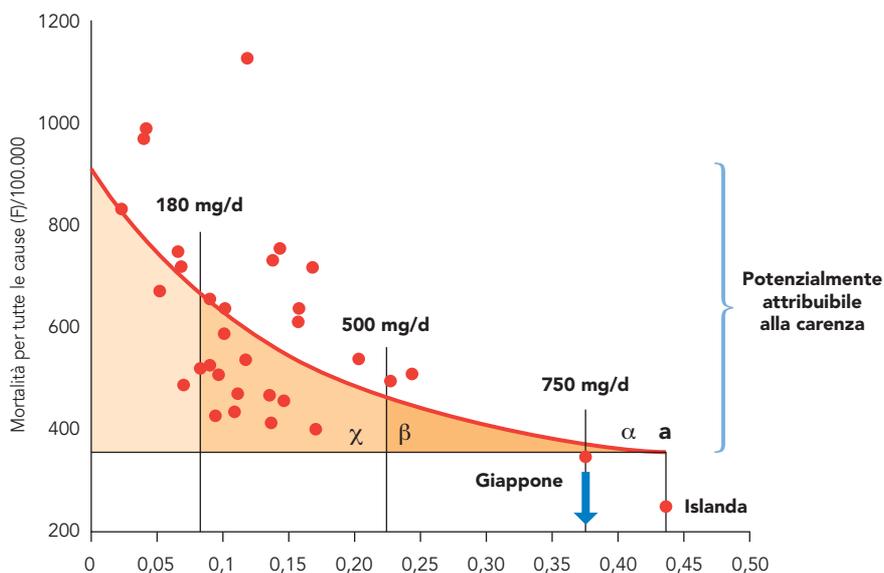
Una robusta conferma all'ipotesi di un rilevante effetto cardioprotettivo dei PUFA N-3 è venuta dagli studi di intervento. Il Diet and Reinfarction Trial (DART), datato 1999 e condotto in un gruppo di 2033 maschi randomizzati a ricevere o meno consigli sull'introito di PUFA N-3 con la dieta nel post-infarto, ha dimostrato una riduzione del 29% della mortalità a 2 anni per tutte le cause nel gruppo di pazienti incoraggiati ad aumentare l'introito alimentare di pesce grasso (due o tre porzioni a settimana) rispetto al gruppo che non ha ricevuto tali suggerimenti dietetici (10). Il primo studio di intervento che ha valutato gli effetti della supplementazione con PUFA N-3 in pazienti a rischio cardiovascolare elevato è stato lo studio Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto del miocardio (GISSI) Prevenzione, condotto in 172 centri cardiologici italiani su più di 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico che sono stati randomizzati all'assunzione di 1g/die di PUFA N-3 altamente purificati sotto forma di etilesteri - con un contenuto minimo di acido eicosapentaenoico (EPA) e di acido docosaesaenoico (DHA)  $\geq 850$  mg/g - o di vitamina E da sola, o di PUFA N-3 più vitamina E o di placebo nel corso di un follow-up di circa 3 anni e mezzo (11). Al termine del periodo di studio il trattamento con PUFA N-3 ha determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare totale di circa il 21% ( $p=0.0064$ ) prevalentemente riconducibile ad una significativa riduzione della morte cardiaca improvvisa (-44%,  $p=0.0006$ ) (11). È stato calcolato che trattando con 1 g di PUFA N-3 al giorno 1.000 pazienti per 3 anni e mezzo sarebbe possibile salvare circa 20 vite umane. Analisi post-hoc del GISSI-Prevenzione hanno ulteriormente confermato questi risultati dimostrando un beneficio soprattutto evidente nei pazienti che nel post-infarto presentavano una marcata disfunzione ventricolare sinistra, beneficio probabilmente riconducibile all'effetto antiaritmico dei PUFA N-3, come peraltro suggerito anche dalla precocità della comparsa dell'effetto protettivo osservato nel GISSI

Gli effetti cardioprotettivi dei PUFA N-3 sono soprattutto riconducibili alla loro capacità di agire come antiaritmici, ipotrigliceridemizzanti, antitrombotici ed antinfiammatori.

Prevenzione già dopo 3 mesi di trattamento nei confronti della mortalità totale e dopo 4 nei confronti della morte improvvisa (12).

Ulteriori evidenze di un effetto cardioprotettivo di PUFA N-3 sono poi derivate dal più recente studio Japan EPA lipid intervention (JELIS), che ha reclutato un campione di 18645 pazienti (14.981 in prevenzione primaria e 3.664 in prevenzione secondaria) con franca ipercolesterolemia (livelli di colesterolo totale uguale o maggiore di 250 mg/dL), randomizzati al trattamento con statina in associazione a 1.8 grammi di EPA altamente purificato o con la sola statina (13). Al termine di un follow-up della durata media di 4.6 anni è stata osservata una frequenza di eventi coronarici maggiori (inclusendo la morte cardiaca improvvisa, infarto fatale e non fatale e altri eventi non fatali come l'angina pectoris instabile, l'angioplastica con o senza stent o il bypass) del 2.8% nel gruppo trattato con statine più EPA e del 3.5% nel gruppo trattato con sole statine corrispondente ad una riduzione del rischio di eventi del 19% ( $p=0.011$ ) in corso di

### Relazione tra livelli di assunzione di PUFA N-3 con la dieta e riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause



da Ref. 15

Figura 1

Laddove sia necessaria una supplementazione bilanciata di PUFA N-3 che garantisca una adeguata biodisponibilità di questi preziosi acidi grassi polinsaturi, come nel caso del paziente infartuato, il ricorso a prodotti di qualità con una adeguata composizione di EPA e DHA appare imprescindibile.

trattamento con EPA (13). Stratificando per storia di malattia coronarica, la riduzione degli eventi maggiori è risultata significativamente inferiore solo nel gruppo con pregressa malattia coronarica. L'evidenza di una simile riduzione del colesterolo LDL nei due gruppi di trattamento (-25%) lascia supporre che l'effetto protettivo di EPA sia sostanzialmente indipendente da eventuali variazioni dell'assetto lipidico (13). I risultati dello studio JELIS appaiono di particolare interesse in ragione del fatto che sono stati ottenuti in un campione composto per il 70% da donne, notoriamente caratterizzate da un rischio cardiovascolare 2-3 volte più basso rispetto agli uomini (14) ed in una popolazione, quella giapponese, adusa ad un più ampio consumo di pesce rispetto alle dosi consigliate per la prevenzione cardiovascolare (15) (Fig. 1). Le evidenze derivanti dagli studi DART, GISSI prevenzione e JELIS sono quindi concordi nell'indicare un notevole effetto di protezione cardiovascolare legato all'assunzione di PUFA N-3. Due recenti trial, denominati Alpha Omega (16) e Omega (17) non sono riusciti, invero, ad evidenziare simili risultati in termini di efficacia clinica della supplementazione di PUFA N-3 probabilmente in ragione di alcuni limiti degli studi medesimi principalmente rappresentati da una potenza statistica inadeguata per evidenziare un effetto protettivo in soggetti già ottimamente trattati secondo i moderni standard terapeutici, dalla breve durata del follow-up (1 anno nello studio Omega) e dalla modesta supplementazione di PUFA N-3 (circa 400 mg/die di EPA/DHA nello studio Alpha Omega). Non sorprende, quindi, che i risultati derivanti da diverse metanalisi condotte per valutare l'efficacia dei prodotti a base di PUFA N-3 nella riduzione degli eventi cardiovascolari abbiano fornito risultati non sempre concordanti (18-22), a volte per motivi di ordine francamente metodologi-

co (22). La più recente di queste metanalisi, pubblicata nel 2014 da Chowdhury et al (23), probabilmente quella maggiormente esaustiva dal punto di vista del numero di studi (32 studi osservazionali con supplementazione dietetica di acidi grassi, 17 studi osservazionali sui biomarker degli acidi grassi e 27 trial randomizzati controllati) e di individui analizzati dimostra per la supplementazione con acidi grassi polinsaturi - EPA/DHA - valutata negli studi osservazionali con misurazione dei biomarker circolanti, un significativo effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari.

Le evidenze sopra riportate dimostrano come gli effetti benefici dei PUFA N-3 siano stati soprattutto osservati a seguito della specifica supplementazione di EPA e DHA, motivo per cui l'autorità regolatoria ha recentemente autorizzato l'uso in regime di rimborsabilità nel post-infarto dei PUFA N-3 restringendo, tuttavia, l'indicazione ai soli preparati a base di acidi grassi polinsaturi con contenuto di EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto tra loro pari a 0.9-1.5 (24). I meccanismi sottesi agli effetti cardioprotettivi dei PUFA N-3 non sono completamente noti ma sono probabilmente molteplici e sostanzialmente riconducibili alla loro capacità di agire, sia direttamente che attraverso i loro prodotti metabolici, come antiaritmici, ipotrigliceridemizzanti, antitrombotici ed antinfiammatori (18,25,26). L'effetto antia-

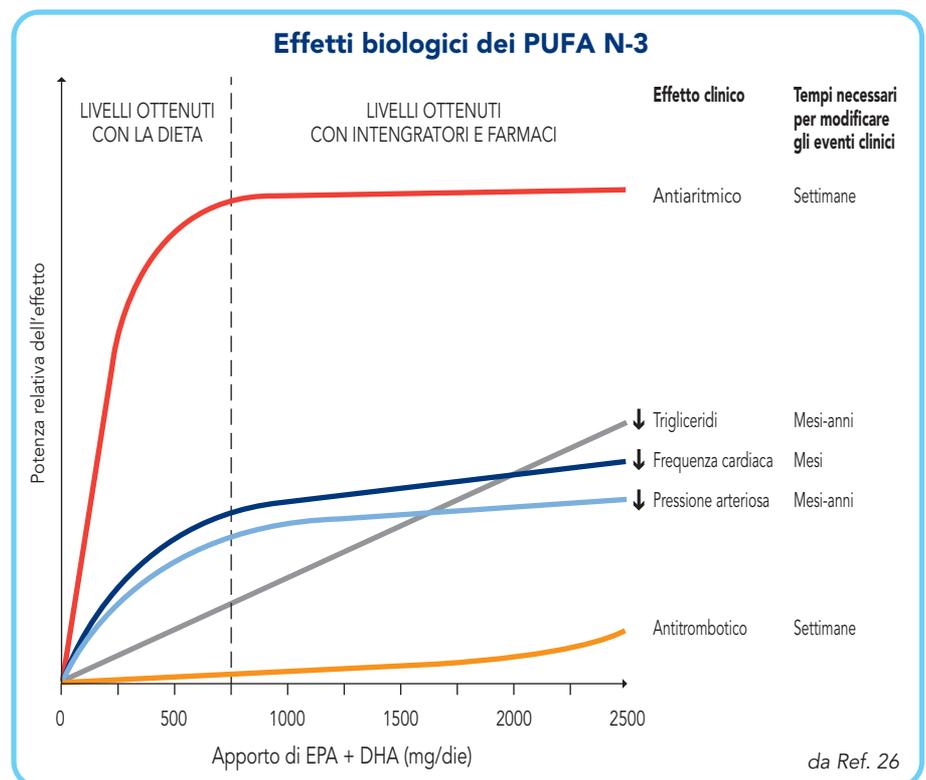


Figura 2

ritmico è evidente già per livelli di assunzione ottenibili con il consumo regolare di alimenti naturalmente ricchi in PUFA N-3, con un effetto in termini di riduzione del rischio di morte improvvisa e di eventi coronarici fatali che comincia ad evidenziarsi dopo alcune settimane (Fig. 2) (26). Con dosi più elevate si possono ottenere altri importanti effetti clinici rilevanti, quali la riduzione della trigliceridemia e del rischio di trombosi, che richiedono però tempi più lunghi di assunzione per evidenziarsi (Fig. 2) (26).

### Conclusione

Un apporto adeguato di PUFA N-3 rappresenta certamente un prezioso strumento di protezione cardiovascolare. Allo stato attuale delle conoscenze, un'assunzione equilibrata di alimenti ricchi di PUFA N-3 a lunga catena (EPA e DHA) costituisce una opzione terapeutica da considerare attentamente per massimizzare il beneficio terapeutico dei pazienti in associazione alle altre terapie di comprovata efficacia clinica. Ciò anche in ragione dell'eccellente profilo di tollerabilità di questi prodotti. Dosi giornaliere di PUFA N-3 raggiungibili con la dieta equilibrata possono, infatti, essere sufficienti per ridurre il rischio cardiovascolare (15). Laddove, tuttavia, sia necessaria una supplementazione bilanciata di PUFA N-3 che garantisca una adeguata biodisponibilità di questi preziosi acidi grassi polinsaturi, come nel caso del paziente infartuato, il ricorso a prodotti farmaceutici di qualità con una adeguata composizione di EPA e DHA appare imprescindibile.

### Bibliografia

- Sinclair HM. The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc Nutr Soc* 1953;12:69-82.
- Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972;192:85-94.
- Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980;3:1-22.
- Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975;28: 958-66.
- William H. Omega-3 fatty acids: the "Japanese" factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:425.
- Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:585-94
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1046-53.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815-21.
- Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (National Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996;156:537-42.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989 Sep 30;2(8666):757-61.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354; 447-455.
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087-95.
- Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, et al. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1483S-93S.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified Omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-59.
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047-67.
- Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72.
- Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24-9.
- Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:686-94.
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between Omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsors S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406.
- Nota 94 AIFA, Gazzetta Ufficiale 5 dicembre 2013.
- Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, et al. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet* 2010;376:540-550.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-99.