



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno V - N. 4, 2013

ISSN 2039-8360

È realmente "normale" l'attuale
"range di normalità" dell'uricemia?

Corretta misurazione della pressione arteriosa
e fibrillazione atriale

Controllo della pressione arteriosa in Italia

Nuove prospettive nel trattamento dei soggetti
con diabete mellito tipo 2

Antiaggregazione piastrinica con ASA:
oltre la prevenzione cardiovascolare?

È realmente "normale" l'attuale "range di normalità" dell'uricemia? <i>Giovambattista Desideri, Roberto Pontremoli, Claudio Borghi</i>	4
Corretta misurazione della pressione arteriosa e fibrillazione atriale <i>Paolo Verdecchia, Marta Garofoli, Claudia Bartolini, Valentina De Filippo, Adolfo Aita, Letizia Di Giacomo</i>	13
Controllo della pressione arteriosa in Italia <i>Maria Lorenza Muiesan, Massimo Salvetti, Anna Pains, Claudia Agabiti Rosei, Carlo Aggiusti</i>	17
Nuove prospettive nel trattamento dei soggetti con diabete mellito tipo 2 (estratto da "Beyond Glycemia - n. 4 2013) <i>Giorgio Sesti</i>	20
Antiaggregazione piastrinica con ASA: oltre la prevenzione cardiovascolare? <i>Antonio Camerota, Pierpaolo De Ciantis, Daniela Mastroiacovo, Giovambattista Desideri</i>	32

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Elisa Rebecca Rinaldi
Martina Rosticci

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2013 SINERGIE S.r.l.

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

È realmente "normale" l'attuale "range di normalità" dell'uricemia?

Giovambattista Desideri*, Roberto Pontremoli**, Claudio Borghi***,

* *Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila*

** *Università degli Studi e IRCCS AOU San Martino-IST, Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova, Italia*

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

Nel corso degli ultimi anni un crescente numero di evidenze scientifiche ha rivalutato il ruolo dell'iperuricemia nel contesto delle patologie cardiovascolari, peraltro già ipotizzato ad alcune pionieristiche intuizioni di brillanti scienziati di fine '800, conferendogli una responsabilità fisiopatologica, certamente non trascurabile, in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dall'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali

Il ruolo biologico dell'acido urico è da alcuni anni oggetto di intenso dibattito scientifico in quanto alle evidenze, prevalentemente in vitro, di un possibile effetto protettivo di questo metabolita delle purine, ipotizzato soprattutto in ragione della sua potente azione antiossidante, fanno da contraltare le molteplici evidenze epidemiologiche e sperimentali di un suo coinvolgimento fisiopatologico in vari ambiti di patologia umana che spaziano dalla gotta al danno articolare clinicamente asintomatico, dall'ipertensione alle malattie cardiovascolari, dalla cerebropatia vascolare cronica alla demenza, dalla nefrolitiasi all'insufficienza renale (1). Invero, l'aumento dell'uricemia nell'uomo e nei primati è un'acquisizione piuttosto recente su scala evolutiva in quanto il silenziamento del gene dell'enzima urato-ossidasi (anche noto come "uricasasi") che catalizza l'ossidazione dell'acido urico ad allantoina, sostanza molto solubile e facilmente eliminabile con le urine, si dovrebbe essere verificato nel Miocene, cioè nel periodo compreso fra 10 e 20 milioni di anni fa, probabilmente in momenti diversi di questa era geologica nelle diverse specie (2). La selezione positiva di questa mutazione genica nel corso di milioni di anni ha portato ad ipotizzare che un aumento moderato dei livelli circolanti di acido urico potesse aver conferito alle specie che avevano subito il suddetto silenziamento genico un qualche effetto protettivo. Un potenziamento delle difese antiossidanti, un'azione analettica a livello cerebrale (l'acido urico è strutturalmente simile alla caffeina),

un effetto di immunomodulazione e una compensazione dell'iponatriemia, dovuta alla dieta vegetale dei primati povera di sale, al fine di favorire l'innalzamento della pressione arteriosa per renderla più adeguata all'ortostatismo che i primati stavano lentamente assumendo, sono alcuni dei vantaggi evolutivi che sarebbero derivati da un moderato aumento dei livelli circolanti di acido urico conseguente al silenziamento dell'uricasasi (2). La plausibilità biologica di queste ipotesi è fuori discussione, soprattutto in ragione del fatto che l'evoluzione non commette mai errori. Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, si sono andate accumulando numerosissime evidenze suggestive di un coinvolgimento fisiopatologico rilevante di acido urico in patologie di larga diffusione, apparentemente distanti dal danno articolare (1). Queste evidenze hanno rappresentato la base per lo sviluppo del progetto Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare (CRISTAL), più volte ospitato nelle pagine di questo giornale, nato con la finalità di creare un tavolo di discussione permanente per generare conoscenza e condivisione intorno al ruolo fisiopatologico dell'acido urico nelle

Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, si sono andate accumulando numerosissime evidenze suggestive di un coinvolgimento fisiopatologico rilevante di acido urico in patologie di larga diffusione, apparentemente distanti dal danno articolare.

patologie cardio-nefro-metaboliche (1). Il crescente numero di pubblicazioni su questa tematica rende ragione, infatti, del grande interesse che sta polarizzando una materia che evidentemente racchiude nei livelli plasmatici di un semplice prodotto del nostro metabolismo un universo di conoscenze complesse ed eterogenee. Nella loro globalità le evidenze scientifiche attualmente disponibili sembrano indicare una sorta di "ambivalenza biologica" per l'acido urico con effetti che da protettivi potrebbero trasformarsi in marcatamente lesivi. L'acido urico, ad esempio, contribuisce per sé a circa la metà del potere antiossidante del plasma umano e le sue proprietà antiossidanti sono comparabili a quelle dell'acido ascorbico (3). Questa molecola è in grado di prevenire la nitrosilazione delle proteine indotta dal perossinitrito, la perossidazione dei lipidi e delle proteine, l'inattivazione della tetraidropterina, un cofattore essenziale della sintesi dell'ossido nitrico, e l'ossidazione delle LDL rame-dipendente (3). L'acido urico ha anche la capacità di proteggere dalla degradazione la superossido dismutasi extracellulare, enzima fondamentale per preservare le cellule dalla tossicità dell'anione superossido (3). Evidenze in vitro e studi di biologia cellulare dimostrano, tuttavia, che l'acido urico può anche esercitare un potente effetto proossidante in relazione soprattutto al microambiente in cui si trova e alle concentrazioni che raggiunge. Infatti, se da un lato l'acido urico protegge le LDL nei confronti dell'ossidazione indotta da ioni rame, dall'altro è in grado di aumentare il grado di ossidazione della LDL già ossidate, ricche di prodotti di perossidazione lipidica, a seconda della presenza o meno di metalli di transizione e della disponibilità di ossigeno (3). In condizioni di anaerobiosi l'acido urico reagisce con l'ossido nitrico generando un composto chimicamente stabile, il 6-amino-uracile, con conseguente riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico (3). In linea con queste evidenze è la dimostrazione che nell'animale da esperimento l'aumento dei livelli circolanti di acido urico dovuto alla somministrazione di un inibitore dell'uricasi è associato ad una riduzione dei livelli plasmatici dei metaboliti dell'ossido nitrico (3). Nelle cellule muscolari lisce vasali, inoltre, l'acido urico è in grado di stimolare la produzione di monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 attraverso l'attivazione di Nuclear Factor- κ B, Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs) e ciclossigenasi-2 (1,4). La capacità di acido urico di up-regolare il recettore AT1 dell'angiotensina II rappresenta un ulteriore meccanismo di potenziale danno vascolare in quanto espone le cellule ad una iperstimolazione da parte di questo potente mediatore della flogosi vascolare aterogena (1,4). L'acido urico, infine, anche a concentrazioni fisiologiche, è in grado di stimolare la produzione di specie reattive

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

dell'ossigeno attraverso un'attivazione della NADPH ossidasi a livello delle cellule adipocitarie, effetto che potrebbe contribuire all'induzione dello stato di flogosi cronica e dell'insulino-resistenza che si osservano tipicamente nell'obesità (1,4). Nella loro globalità queste evidenze scientifiche dimostrano come l'acido urico sia una molecola dotata di effetti biologici oltremodo complessi che evidentemente non possono essere semplicisticamente distinti in benefici o lesivi prescindendo da variabili strettamente connesse al ruolo biologico di questa molecola quali il microambiente nel quale l'acido urico si trova ad operare e, soprattutto, le concentrazioni che raggiunge nei fluidi biologici (3). Queste evidenze forniscono una interessante prospettiva per raggiungere una sorta di "quadratura del cerchio" conciliando il possibile effetto protettivo derivante da aumenti discreti dell'uricemia, frutto di una strategia evolutiva probabilmente vincente fino ad un recente passato, con l'evidente lesività cardio-nefro-metabolica di livelli di uricemia aumentati ben oltre il "disegno evolutivo" (2). In altri termini, il vantaggio evolutivo che la specie umana avrebbe ottenuto dal silenziamento del gene dell'uricasi, e dal conseguente aumento moderato dei livelli circolanti di acido urico, ha cominciato a perdersi nei tempi moderni quando la traiettoria dell'evoluzione genetica è entrata in rotta di collisione con quella dell'evoluzione sociale che, rendendo di uso comune cibi ipercalorici e ricchi di purine, ha determinato il progressivo incremento dei livelli circolanti di acido urico che nel mondo occidentale sono passati da 3.4 mg/dL negli anni '20 (5) a 6.25 mg/dl negli anni '70 (6). Il naturale derivato di questa "quadratura del cerchio" è la necessità di tornare a riflettere su quelli che oggi consideriamo "livelli normali" o "livelli di riferimento" per l'acido urico anche alla luce delle conoscenze biochimiche e delle recenti acquisizioni fisiopatologiche su questo fascinoso prodotto del metabolismo purinico.

L'importanza di "riferirsi"

La finalità di ogni determinazione laboratoristica è quella di fornire al clinico informazioni in merito al fatto che un individuo possa essere affetto da una determinata patologia, o che debba essere considerato a rischio nei confronti di alcune malattie o per valutare l'evoluzione di un processo morboso o la risposta al trattamento. È evidente, quindi, che per l'in-

interpretazione clinica il risultato analitico deve essere confrontato con i cosiddetti "valori di riferimento" che possono essere associati ad una condizione di buona salute oppure a specifiche situazioni fisiopatologiche. I "valori di riferimento" sono nati insieme agli esami di laboratorio perchè nessun risultato ha un significato in assoluto, ma solo in quanto riferito ad un particolare contesto e quindi, in genere, in rapporto ad una situazione fisiologica (7). I valori di riferimento di una grandezza biologica vengono stabiliti in base a criteri arbitrari e convenzionali, nella generalità dei casi facendo riferimento ai valori più frequentemente riscontrati negli individui "sani" della specie umana (8). Si può, infatti, ragionevolmente supporre che l'organismo vivente, come organismo e come specie, tenda a mantenere costanti i valori dei suoi parametri biochimici entro certi limiti che definiscono, appunto, l'intervallo di riferimento. Per questo motivo il dato di laboratorio generalmente viene confrontato con un determinato intervallo di valori che vengono definiti "valori normali", o più correttamente "valori di riferimento", ovvero come valori riscontrati nella popolazione costituita dagli individui "sani". Invero, fino agli anni '70, la dicitura "valori normali" era quella comunemente utilizzata ma aveva il limite di risultare soggettiva ed ambigua; inoltre implicava che ciò che cade al di fuori dell'intervallo di normalità fosse "anormale", mentre questo, data anche la modalità di calcolo degli intervalli, non è necessariamente vero (9). Gli intervalli, infatti, vengono ottenuti effettuando delle misure su una popolazione di soggetti ritenuti "sani" al fine di ottenere una "distribuzione

di riferimento" dei valori del parametro oggetto di studio. Questa distribuzione va analizzata con metodi statistici in modo tale da ottenere una stima dei limiti di riferimento. Per convenzione questi limiti sono definiti in modo tale da comprendere non il 100% dei valori del gruppo campione di riferimento utilizzato, ma una frazione di essi, in genere pari al 95%, attraverso l'individuazione dei livelli medi del parametro oggetto di studio ± 2 Deviazioni Standard nelle varie popolazioni di riferimento (8). I limiti di riferimento superiore e inferiore definiscono, appunto, un "intervallo di riferimento" (Figura 1). Utilizzando questo tipo di approccio sono stati identificati per la nostra popolazione due distinti "intervalli di riferimento": 3.5-7.2 mg/dL nei maschi adulti e nelle donne in postmenopausa e 2.6-6.0 mg/dL nelle donne in età premenopausale (10). Questa differenziazione dipende dal fatto che nelle donne in età fertile l'uricemia tende ad essere più bassa per l'effetto uricosurico degli estrogeni (1). È evidente, quindi, che l'attuale "intervallo di riferimento" per l'uricemia prescinde da ogni considerazione di tipo fisiopatologico. Questo tipo di approccio all'individuazione degli "intervalli di riferimento" evidentemente ha come momento centrale, di rilevanza fondamentale, la corretta individuazione della popolazione dei soggetti che vengono utilizzati per ottenerli. È fondamentale, infatti, definire chiaramente i criteri utilizzati per individuare la popolazione di riferimento da cui viene selezionato, a sua volta, il campione di riferimento. Quest'ultimo non deve essere necessariamente composto da individui assolutamente "sani", ma è sufficiente, ad esempio, che sia

costituito da individui non affetti dalla malattia direttamente riconducibile alla variabile laboratoristica di cui si vogliono determinare i limiti di riferimento o da condizioni che influenzano la suddetta variabile. Nel caso dell'intervallo di riferimento per l'acido urico un elemento di criticità è rappresentato dal fatto che fino ad un recente passato le uniche patologie fisiopatologicamente ricondotte ad un aumento dei livelli circolanti di questo metabolita erano la gotta, fondamentalmente nella sua classica estrinsecazione clinica in forma di "podagra", e la nefrolitiasi uratica (1). Le evidenze scientifiche degli ultimi anni suggeriscono, invece, da un lato l'esistenza di un non trascurabile "sommerso" di danno articolare da acido urico clinicamente silente e dall'altro una lesività extraarticolare di acido urico che va ben oltre il danno renale da litiasi (1).

La gran parte degli intervalli di riferimento dei parametri di laboratorio vengono definiti con metodo statistico utilizzando la media ± 2 deviazioni standard dei valori osservati nella popolazione "sana" che identifica il 95% dei soggetti

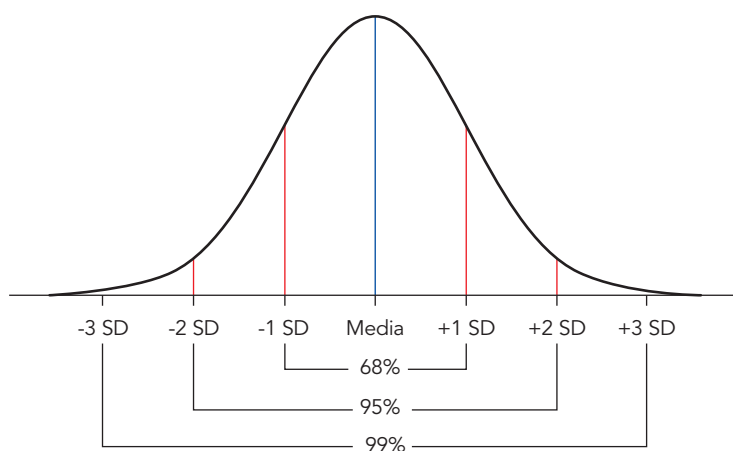


Figura 1

A che concentrazioni inizia la lesività articolare

Ancora più interessante è l'evidenza di segni ecografici di deposito articolare di cristalli di urato monosodico nel 25% dei soggetti iperuricemici clinicamente asintomatici e senza storia di artrite gottosa.

di acido urico?

Chimicamente l'acido urico è un acido debole (pKa di 5.75) che al pH fisiologico di 7.4 del compartimento extracellulare si presenta in forma ionizzata per il 98%. In ragione dell'elevata concentrazione di sodio nel liquido extracellulare lo ione urato è presente in larga parte come urato monosodico con un limite di solubilità nel plasma di circa 6.8 mg/dL a 37°C (11), limite che si riduce considerevolmente con la diminuzione della temperatura (4.5 mg/dL a 30°C). La precipitazione di cristalli di urato monosodico a livello articolare è il determinante fisiopatologico della gotta (1,12). Quando i cristalli precipitano per eccesso di soluto, o si staccano da depositi articolari preformati, vengono rivestiti da molecole polipeptidiche o proteiche, in particolare IgG che ne facilitano la fagocitosi (1,12). L'adsorbimento proteico non è però una tappa indispensabile per l'attivazione cellulare, in quanto i cristalli sono in grado di interagire direttamente con le membrane cellulari. Una volta fagocitati i cristalli attivano l'inflammasoma NALP3, complesso citoplasmatico costituito da recettori intracellulari dell'immunità il cui prodotto finale è rappresentato dall'interleukina-1 β che interagendo con lo specifico recettore espresso in altri tipi cellulari, quali i sinoviociti, porta alla produzione di chemochine e mediatori proinfiammatori e all'accumulo di neutrofili nell'articolazione, evento primario di questo tipo di infiammazione (1,12). I cristalli di urato monosodico possono indurre la produzione di citochine infiammatorie anche attivando direttamente il sistema del complemento (1,12). La precipitazione dell'acido urico a livello articolare è condizionata oltre che dalla concentrazione che l'urato monosodico raggiunge nel liquido sinoviale anche da numerosi altri fattori quali lo stato di idratazione dei tessuti, il pH, la concentrazione di cationi e la presenza dei diversi componenti della matrice extracellulare quali i proteoglicani, il collagene e il condroitinsolfato (1). La più bassa temperatura rispetto ad altre articolazioni può spiegare, ad esempio, la particolare predilezione della gotta per la prima articolazione metacarpo-falangea mentre la disidratazione intra-articolare durante il riposo notturno spiega la frequente insorgenza di notte e lo scarso contenuto in collagene e proteoglicani della articolazioni sedi di osteoartrite spiega la particolare suscettibilità di queste articolazioni ad essere interessate dal processo gottoso come pure la possibile comparsa di riacutizzazio-

ne gottose anche in presenza di livelli circolanti di acido urico inferiori al limite di solubilità dell'acido urico (1). Questi meccanismi fisiopatologici non necessariamente si attivano in forma "tumultuosa" per determinare la classica estrinsecazione clinica magistralmente descritta da Thomas Sydenham. Studi basati sull'uso dell'ecografia articolare dimostrano, infatti, come la deposizione articolare di cristalli di urato monosodico si riscontri nei pazienti gottosi in circa il 9% delle articolazioni esenti da segni clinici di flogosi (13). Ancora più interessante è l'evidenza di segni ecografici di deposito articolare di cristalli di urato monosodico nel 25% dei soggetti iperuricemici (uricemia media 8.1 ± 0.9 mg/dL) clinicamente asintomatici e senza storia di artrite gottosa (14). Questi depositi articolati di urato monosodico si riducono fino a scomparire in corso di terapia ipouricemizzante (Figura 2) (15). In linea con i dati ecografici, studi basati sull'uso della risonanza magnetica nucleare dimostrano la presenza di alterazioni strutturali a livello di articolazioni esenti da segni di flogosi (16) ad indicare la precocità del danno articolare nel paziente iperuricemico cronico non ancora gottoso secondo l'accezione tradizionale del termine. Queste evidenze suggeriscono l'opportunità di una rivisitazione del concetto di iperuricemia asintomatica in quanto l'assenza di aspetti clinici di artrite acuta gottosa non esclude certamente un danno articolare sottostante. Quanto sopra esposto suggerisce che il limite superiore dell'intervallo di riferimento dell'uricemia nel-

Immagine ecografica a "doppio contorno" a livello della cartilagine trocleare, espressione della presenza di depositi di urato monosodico, prima (A) e dopo terapia ipouricemizzante (B)

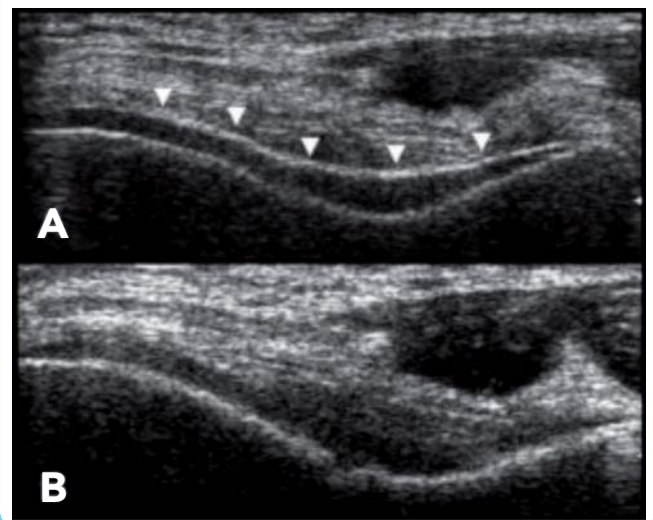


Figura 2

L'iperuricemia, infatti, si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio cardiovascolare tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico.

l'uomo possa ragionevolmente coincidere con il limite di solubilità della molecola in quanto la sua lesività articolare dipende proprio dalla precipitazione dell'urato monosodico (12). Questa argomentazione, peraltro, trova supporto ulteriore nella raccomandazione delle linee guida internazionali per la gestione della gotta di mantenere i livelli circolanti di acido urico nel paziente con malattia articolare da deposito di urati al limite minimo di 6 mg/dL (e spesso <5mg/dL) al fine di prevenire la formazione di depositi di urato, promuovere la dissoluzione dei depositi già presenti e prevenire le riacutizzazioni artritiche (16,17).

A che concentrazioni inizia la lesività extra-articolare di acido urico?

Nel corso degli ultimi anni un crescente numero di evidenze scientifiche ha portato ad una rivalutazione del ruolo dell'iperuricemia nel contesto della patologie cardiovascolari, peraltro già ipotizzato ad alcune pionieristiche intuizioni di brillanti scienziati di fine '800, conferendogli una responsabilità fisiopatologica, certamente non trascurabile, in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dell'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali (1,4,18,19). L'iperuricemia, infatti, si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio cardiovascolare tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico (1). Questa tematica, diffusamente discussa nel progetto CRISTAL, è di grande interesse fisiopatologico oltre che clinico perché l'influenza dell'acido urico sulla fisiopatologia cardiovascolare sembra che cominci ad estrinsecarsi anche per livelli circolanti inferiori al limite di solubilità della molecola (19). Numerose evidenze epidemiologiche, sperimentali e cliniche, infatti, suggeriscono un ruolo fisiopatologico dell'acido urico nello sviluppo di ipertensione arteriosa (1,4,19,20) che sembrerebbe concretizzarsi già a partire dai livelli circolanti di acido urico di 5.0-5.5 mg/dL (21) configurandosi, quindi, come un effetto probabilmente indipendente dalla formazione di cristalli di

urato monosodico. A conferma di ciò, un interessante studio di Feig et al (22) ha dimostrato come la riduzione dei livelli circolanti di uricemia al di sotto di 5 mg/dL in adolescenti iperuricemici porti ad una normalizzazione della pressione arteriosa nell'86% dei casi. La relazione tra uricemia e dismetabolismo glicidico sembra anch'essa concretizzarsi per valori di uricemia inferiori, o al massimo prossimi, al limite di solubilità della molecola. Lo studio Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications (MAGIC), condotto in pazienti con ipertensione essenziale, ad esempio, ha dimostrato che la presenza di livelli circolanti di acido urico >5.3 mg/dL nelle donne e >7.0 mg/dL negli uomini è associata, infatti, ad un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (hazard ratio: 2.78 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.35 e 5.70, p=0.0054) (23). Anche la relazione tra acido urico e sindrome metabolica si evidenzia per livelli circolanti di acido urico prossimi o inferiori al limite di solubilità della molecola. Uno studio statunitense condotto in 8.429 uomini e 1.260 donne di età compresa tra 20 e 82 anni, seguiti nel corso di un follow-up medio di 5.7 anni, ad esempio, ha descritto un progressivo incremento dell'incidenza di sindrome metabolica attraverso i tertili di acido urico sia negli uomini che nelle donne (Figura 3) (24). In particolare, gli uomini nei tertili intermedio e superiore di uricemia presentavano un aumento del rischio di sviluppare sindrome metabolica del 35% e del 60%, rispettivamente, rispetto ai soggetti

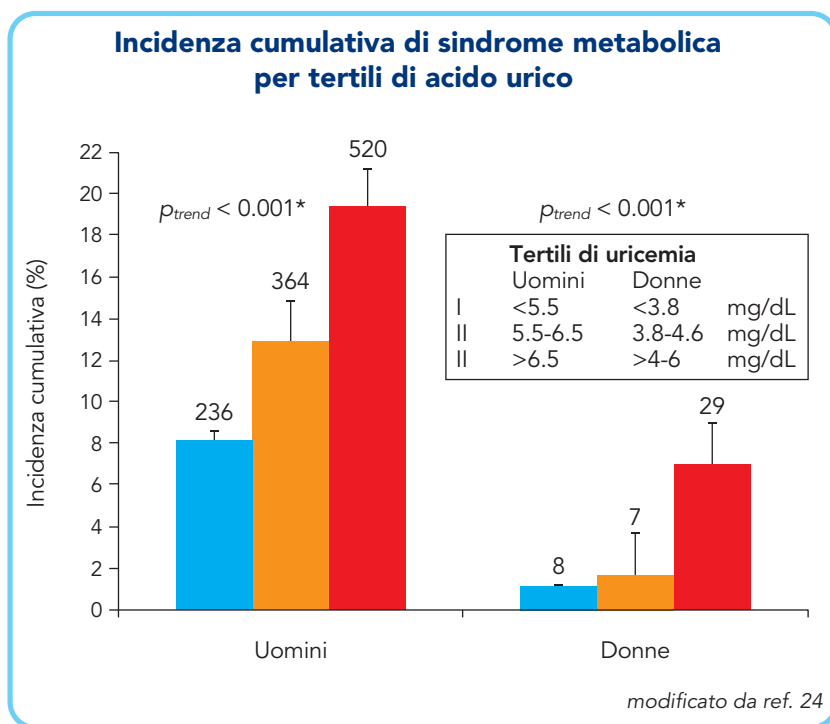


Figura 3

ti nel tertile inferiore ($p < 0.0001$ per il trend) mentre nelle donne nel tertile più alti il rischio risultava addirittura più che raddoppiato rispetto a quelle del tertile più basso (odds ratio 2.29, C.I. $p = 0.02$ per il trend) (24). E' interessante notare sia negli uomini che nelle donne arruolate nello studio ben due dei tre tertili erano definiti da livelli di uricemia inferiori al limite di solubilità della molecola (24) ad indicare anche per la sindrome metabolica un possibile coinvolgimento patogenetico dell'acido urico evidentemente indipendente dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico e che sembra estrinsecarsi per concentrazioni inferiori a quella che oggi rappresenta la soglia di normalità.

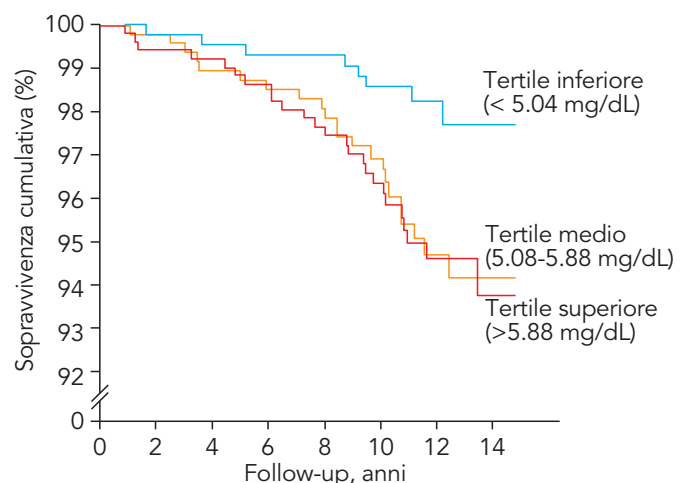
Ancor più interessante in chiave fisiopatologica è l'evidenza che anche la relazione tra livelli circolanti di acido urico e rischio cardiovascolare si comincia ad osservare a partire da livelli di uricemia 5.2-5.5 mg/dL, ricompresi, quindi, nell'attuale "intervallo di normalità" (25-28). Si è già detto, infatti, delle molteplici potenzialità biologiche dell'acido urico per favorire lo sviluppo e la progressione del danno vascolare indipendentemente dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico grazie alle sue capacità di ridurre la biodisponibilità di ossido nitrico a livello endoteliale e di attivare numerose pathway biochimiche coinvolte nell'aterogenesi (1,4,19,29). Al di là della lesività cardiovascolare

direttamente riconducibile all'acido urico va anche considerato che la via metabolica della xantina ossidasi che porta alla produzione di acido urico rappresenta una importante fonte di stress ossidativo (1,4,19,29). L'inibizione di questo enzima chiave nella biosintesi dell'acido urico con il nuovo inibitore della xantina ossidasi febuxostat, superiore in termini di potenza e di selettività dell'inibizione rispetto ad allopurinolo, potrebbe quindi rappresentare un valore aggiunto in termini di protezione vascolare nel paziente con aumentati livelli circolanti di acido urico (30). Alla luce di quanto sopra esposto non sorprende che nel Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio (PIUMA), che ha arruolato 1720 pazienti ipertesi seguiti nel corso di un follow-up medio di 4 anni, la presenza di livelli circolanti di acido urico ai limiti alti della norma sia risultata associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, anche fatali, e della mortalità per tutte le cause rispetto agli individui con più bassi livelli circolanti di acido urico (28). Analogamente, il Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, studio di popolazione che ha arruolato 1423 finlandesi, maschi, senza

evidenza di malattie cardiovascolari o diabete, seguiti nel corso di un follow-up medio di 11.9 anni, la presenza di livelli circolanti di acido urico ai limiti alti della norma è risultata associata ad una aumentata mortalità cardiovascolare (Figura 4) (31). In particolare, nei tertili più alti di uricemia (5.04-5.88 mg/dL e > 5.88 mg/dL, rispettivamente) il rischio di morte per cause cardiovascolari è risultato aumentato di più di 2.5 volte rispetto al tertile più basso (rischio relativo 2.69, 95% CI 1.20-6.04 e 2.69, 95% CI 1.21-5.98, rispettivamente) (31). E' interessante notare come il rischio arrivasse a 3.73 dopo aggiustamento per i fattori di rischio e le variabili comunemente associate con la gotta per arrivare addirittura a 4.77 dopo aggiustamento anche per le diverse componenti della sindrome metabolica (31). La formazione di cristalli di urato monosodico, comunque, pur non rappresentando una condizione indispensabile per lo sviluppo del danno vascolare da acido urico, probabilmente contribuisce alla genesi del danno vascolare medesimo attraverso l'induzione di uno stato di flogosi cronica (1).

In linea con le evidenze di una lesività vascolare dell'acido urico è anche la dimostrazione che livelli circolanti anche solo moderatamente aumentati di questa molecola sono associati ad una aumentata estensione del danno ischemico cerebra-

Curve di Kaplan-Meyer per la mortalità cardiovascolare per tertili di uricemia nel Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study



No. a rischio		Per tertile di uricemia		
1 (3.03-5.04 mg/dl)	432	422	418	203
2 (5.05-5.88 mg/dl)	473	459	444	205
3 (5.89-9.58 mg/dl)	518	505	478	239

modificato da ref. 31

Figura 4

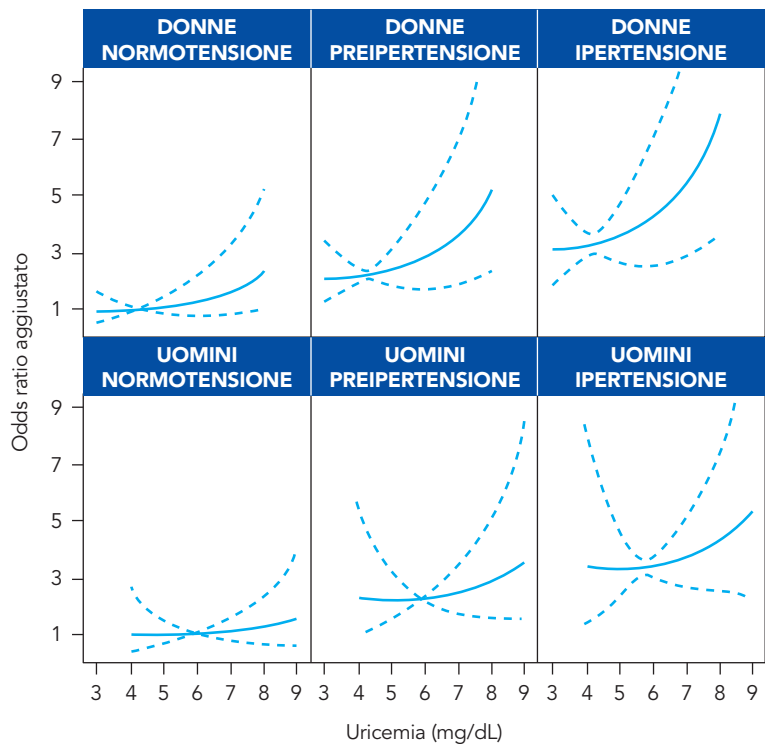
le, soprattutto nei soggetti più anziani (32). Il rischio di presentare una maggiore estensione delle "white matter hypertensities" aumenta di 4-5 volte nei pazienti con livelli di acido urico ai limiti alti della norma, ad indicare il possibile coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico nella genesi del danno ischemico della sostanza bianca cerebrale (32). In piena assonanza con queste evidenze è anche la dimostrazione di una significativa associazione tra i livelli circolanti di acido urico, estensione del danno ischemico cronico cerebrale ed entità della disfunzione cognitiva descritta in soggetti di mezza età o giovani anziani (età media: 59.9 ± 18.9 anni) con livelli circolanti di acido urico nei limiti della norma (4.5 ± 1.4 mg/dL) (33).

Le evidenze scientifiche degli ultimi anni hanno portato ad una completa rivisitazione anche del danno fisiopatologico da acido urico. Invero, la relazione tra iperuricemia e danno renale è rimasta a lungo controversa. Prima che divenissero disponibili farmaci in grado di ridurre l'acido urico, più del 50% dei pazienti con gotta presentava insufficienza renale e circa il 100% aveva una patologia renale all'autopsia (19,34). Le lesioni renali nei pazienti con gotta sono caratterizzate da arteriosclerosi avanzata, glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale, spesso con presenza di cristalli di urato nello strato esterno della midollare (19,34). La presenza di questi depositi di urato aveva dato avvio al termine "nefropatia da gotta" per descrivere questa condizione. Invero, recenti studi hanno dato consistenza all'ipotesi che l'iperuricemia cronica possa rivestire un ruolo nel causare la nefropatia anche in assenza di deposito di cristalli di acido urico (19,34). Studi sperimentali nei ratti hanno mostrato che l'aumento dei valori di acido urico può provocare "de novo" una nefropatia così come può accelerare una nefropatia preesistente. Le lesioni principali dovute all'incremento di acido urico nel ratto sono la glomerulosclerosi, la fibrosi interstiziale e la patologia arteriolare, condizioni simili a quelle osservate nella nefropatia gottosa, ad eccezione dell'assenza di cristalli di urato intrarenali (19,34). Il meccanismo di danno appare essere correlato allo sviluppo di una malattia arteriolare preglomerulare che altera la risposta di autoregolazione renale e quindi causa ipertensione glomerulare (19,34). Nell'animale da esperimento l'aumento dei livelli circolanti di acido urico ottenuto attraverso la somministrazione di un inibitore dell'uricasi determina un aumento della pressione arteriosa e parallelamente la comparsa di alterazioni vascolari renali, rappresentate da un ispessimento della parete arteriolare (35). È interessante notare che il danno vascolare si sviluppa anche quando la pressione arteriosa viene mantenuta normale somministrando un diuretico, ad indicare evi-

dentemente una lesività diretta dell'acido urico quando presente in circolo a concentrazioni aumentate (35). A conferma di questa ipotesi, il trattamento con febuxostat dell'animale reso sperimentalmente iperuricemico determina, parallelamente ad una riduzione dell'uricemia, una riduzione della pressione arteriosa e della pressione di filtrazione glomerulare e previene la comparsa del danno vascolare a carico dell'arteriola afferente (36). In linea con queste evidenze sperimentali nella coorte Kaiser Permanente del Nord della California (177.570 individui seguiti nel corso di un follow-up di 25 anni) gli individui con livelli di uricemia corrispondente al quartile più elevato (6.00-14.90 mg/dL) avevano un rischio raddoppiato di sviluppare end stage renal disease (hazard ratio: 2.14; 95% CI, 1.65-2.77) rispetto ai soggetti del quartile di uricemia più basso (0.10-4.17 mg/dL) (37). È interessante notare come il rischio di sviluppare insufficienza renale fosse aumentato anche nei quartili intermedi, rispettivamente del 47% e del 68%, corrispondenti a livelli di uricemia nei limiti della norma (5.10-5.99 e 4.18-5.09 mg/dL, rispettivamente) (37). Analogamente, nel Rotterdam Study, che ha arruolato 2.601 individui di età >55 anni, con una uricemia media di 5.38 mg/dL, seguiti nel corso di un follow-up medio di 5.5 anni, ogni aumento di 1 mg/dL dell'uricemia è risultato associato ad un più rapido declino del volume di filtrazione glomerulare (0.19 mL/min per 1.73 m^2), soprattutto evidente nei soggetti ipertesi ad indicare che l'influenza negativa dell'acido urico sulla funzione renale è almeno in parte mediata dall'induzione di ipertensione arteriosa (38). Nel Vienna Health Screening Project, condotto analizzando i dati di 21.475 volontari sani seguiti nel corso di un follow-up medio di 7 anni, l'influenza dei livelli circolanti di acido urico sul rischio di sviluppare malattia renale (definita dal raggiungimento di un volume di filtrazione glomerulare <60 mL/min per 1.73 m^2) cresce linearmente con i livelli di acido urico per poi subire una rapida impennata per livelli di uricemia approssimativamente pari a 6-7 mg/dL negli uomini e a 7-8 mg/dL nelle donne (Figura 5) (39). I dati sperimentali e clinici sono, quindi, fortemente suggestivi di una lesività renale da acido urico indipendente dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico.

Alla luce di queste evidenze appare plausibile pensare ad una rivisitazione del concetto di normalità dell'uricemia in quanto l'approccio che ha portato alla identificazione dell'attuale "intervallo di riferimento" appare oggi minato nella sua solidità sostanzialmente da due aspetti critici, uno di ordine epidemiologico e uno di ordine scientifico.

Odd ratios per lo sviluppo di danno renale (definito da un volume di filtrazione glomerulare stimato <60 mL/min per 1.73 m²), in relazione ai livelli circolanti di acido urico rispetto ai valori di riferimento (4.2 mg/dl per le donne e 5.9 mg/dL per gli uomini), stratificato per sesso e livello di pressione



modificato da ref. 39

Figura 5

Conclusion

Le evidenze della letteratura scientifica indicano che evidentemente il coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico è ben più ampio di quanto fino ad un recente passato si poteva immaginare spaziando dall'artrite acuta al danno articolare asintomatico, dalla nefropatia ostruttiva al danno renale parenchimale, dallo sviluppo dell'ipertensione e del dismetabolismo glicidico al determinismo di danno d'organo e di eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e della demenza. La larga quota di questo potenziale lesivo dell'acido urico sembra che cominci a estrinsecarsi per livelli di uricemia inferiori al limite di solubilità della molecola. Le molteplici evidenze della letteratura scientifica suggeriscono, quindi, che quei livelli di uricemia che oggi vengono considerati "normali" probabilmente non solo non identificano tutti i soggetti con danno articolare già presente ma neanche "intercettano" gli individui ad aumentato

rischio di sviluppare problematiche extra-articolari che la recente letteratura scientifica lega sempre più saldamente all'uricemia. Alla luce di queste evidenze appare plausibile pensare ad rivisitazione del concetto di normalità dell'uricemia in quanto l'approccio che ha portato alla identificazione dell'attuale "intervallo di riferimento" appare oggi minato nella sua solidità sostanzialmente da due aspetti critici, uno di ordine epidemiologico e uno di ordine scientifico. Per quanto attiene il primo, il progressivo aumento dei livelli di uricemia media nella popolazione generale fa sì che gli attuali valori di riferimento non siano in linea con quanto si osserva oggi nella popolazione medesima. Questo aspetto dovrebbe condurre, in linea teorica, addirittura ad una paradossale "revisione verso l'alto" dei valori di riferimento attuali se l'approccio seguito per definirli dovesse continuare ad essere quello statistico, basato sulla distribuzione dei valori nella popolazione generale "sana" (8). Per quanto attiene, invece, il secondo elemento di criticità, il progresso della conoscenza scientifica ha ormai attribuito incontrovertibilmente all'acido urico un ruolo fisiopatologico molto ampio, ben al di là di quanto ipotizzabile quando è stata individuata quella coorte di soggetti "sani" da cui il suddetto "intervallo di riferimento" è stato derivato con metodo statistico. Alla luce delle evidenze scientifiche non appare imprudente proporre una soglia di normalità per l'uricemia che corrisponda a quei 6

mg/dL che le raccomandazioni internazionali già suggeriscono come obiettivo da raggiungere per il paziente gotoso. Questo tipo di approccio appare quello che ha le maggiori possibilità di "intercettare" la totalità della lesività dell'acido urico, obiettivo che sempre ci si dovrebbe prefiggere nella definizione di ogni intervallo di normalità (40). Questo tipo di approccio consentirebbe anche di riportare l'attenzione che merita ad una molecola che prepotentemente, e a buon diritto, sta tornando alla ribalta sia nel mondo della ricerca scientifica che in quello della pratica clinica.

Bibliografia

1. Borghi C, Desideri G, Grassi G, et al. Progetto CRISTAL (ConsideRazloni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare). Evidenze, aspetti controversi e prospettive future. Sinergie Edizioni Scientifiche 2012.
2. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? J Comp Physiol B. 2009;179(1):67-76.
3. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. J Clin Invest. 2010;120(6):1791-1799.

4. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, Properzi G, Ferri C. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2013;19: 2432-2438
5. Fishberg AM. The interpretation of blood uric acid in hypertension. *Arch Intern Med (Chic).* 1924;34(4):503-507.
6. Glynn RJ, Campion EW, Silbert JE. Trends in serum uric acid levels 1961-1980. *Arthritis Rheum.* 1983 Jan;26(1):87-93
7. Gräsbeck R, Saris NE. Establishment and use of normal values. *Scand J Clin Lab Invest* 1969;26(Suppl 110):62-3.
8. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Scientific Committee, Clinical Section. Expert Panel on Theory of Reference Values and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:645-56; *Clin Chim Acta* 1987;170:S13-32.
9. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Scientific Committee, Clinical Section. Expert Panel on Theory of Reference Values and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:337-42.
10. Faglia G et al. *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo.* 4a edizione McGraw Hill 2006;477-487.
11. Wortmann RL. Alterazioni del metabolismo delle purine e delle pirimidine. In: *Harrison principi di medicina interna*, 17a ed. McGraw-Hill, New York, NY, 2009.
12. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet.* 2010;375:318-28.
13. Filippucci E, Scirè CA, Delle Sedie A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28:2-5.
14. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:R4
15. Ottaviani S, Bardin T, Richette P. Usefulness of ultrasonography for gout. *Joint Bone Spine* 79 (2012) 441-445
16. Carter JD, Rajendra P, Kedar RP, Anderson SR, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology* 2009;48:1442-1446
17. 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-Gòrska 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.
18. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh M, Neogi T, Pillinger MH, Merill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia G, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1431-1446.
19. Feig DI, Khang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2008; 359(17):1811-1821.
20. Jin M, Yang F, Yang I, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17:656-69.
21. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrology* 2013, 14:164
22. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008;300:924-32.
23. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care.* 2011;34:126-128.
24. Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism.* 2008;57(6):845-52.
25. Feig DI, Johnson RJ: Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003, 42(3):247-252.
26. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:80-6.
27. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1546-51.
28. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension.* 2000 Dec;36(6):1072-8.
29. Borghi C. Uric acid as a cross-over between rheumatology and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(Suppl3):1-2.
30. Sabán-Ruiz J, Alonso-Pacho A, Fabregate-Fuente M, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2013;12(1):94-9.
31. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1546-51.
32. Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology* 2007; 21: 136-140.
33. Vannorsdall TD, Jinnah HA, Gordon B et al. Cerebral Ischemia Mediates the Effect of Serum Uric Acid on Cognitive Function. *Stroke* 2008;39:3418-3420.
34. Cameron JS. Uric Acid and renal disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2006;25(9-11):1055-64.
35. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38(5):1101-1106.
36. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1179-85.
37. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):342-50.
38. Sedaghat S, Hoom EJ, van Rooij FJ, et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. *PLoS One.* 2013;8(11):e76827.
39. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2407-13.
40. Jørgensen LG, Brandslund I, Hyltoft Petersen P. Should we maintain the 95 percent reference intervals in the era of wellness testing? A concept paper. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(7):747-51.

Corretta misurazione della pressione arteriosa e fibrillazione atriale

Paolo Verdecchia, Marta Garofoli, Claudia Bartolini, Valentina De Filippo, Adolfo Aita, Letizia Di Giacomo
Ospedale di Assisi, Dipartimento di Medicina

I pressuometri automatici sono ragionevolmente accurati nella misurazione della pressione sistolica, ed in minor misura della diastolica. Dal momento che la pressione sistolica ha un ruolo più importante della pressione diastolica nei pazienti anziani, i pressuometri automatici possono essere particolarmente idonei nei pazienti anziani con FA

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più frequente in assoluto. Può essere riscontrata in 1-2 soggetti su 100 nella popolazione generale (1). In Europa, poco più di 9 milioni di individui presentano FA e si stima che tale numero aumenterà a 13 milioni nel 2030, e a 17 milioni nel 2050 (2). Ogni anno in Italia, circa 120.000 soggetti in precedenza in ritmo sinusale sviluppano FA. Come è noto, la FA aumenta di 5 volte il rischio di ictus cerebrale. Su 100 pazienti con FA non sottoposti a terapia anticoagulante, circa 5 pazienti ogni anno sviluppano ictus cerebrale. Non va dimenticato che l'ictus cerebrale è mediamente più grave e invalidante nei pazienti con FA che in quelli senza FA.

Insieme all'età, allo scompenso cardiaco e alle valvulopatie, l'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per FA. Ogni anno, circa 1 paziente iperteso su 200 presenta FA di nuova insorgenza (3). Tale numero aumenta tra i pazienti ipertesi anziani e tra quelli con ipertrofia ventricolare sinistra (3). E' anche vero che oltre un paziente su 2 con FA è affetto da ipertensione arteriosa.

Per queste ragioni è necessario fare molta attenzione a due punti essenziali:

1) Importanza dell'identificazione precoce dei pazienti ipertesi con FA

2) Importanza di una corretta misurazione della pressione arteriosa (PA) nei pazienti con FA.

Importanza dell'identificazione precoce dei pazienti ipertesi con FA

Si tratta di un tema la cui importanza è stata posta in giusto rilievo solo recentemente. L'ultima Edizione delle Linee Guida

della Società Europea di Cardiologia sulla gestione dei pazienti con fibrillazione atriale raccomanda (Classe I e livello di evidenza B) di eseguire, in tutti i soggetti di età di 65 anni o maggiore, anche se asintomatici, un attento screening per FA consistente quantomeno nella rilevazione palpatoria del polso radiale (1). In caso di riscontro di polso aritmico, ovvero di battito cardiaco irregolare alla ascoltazione in presenza di polso non rilavabile, il paziente dovrebbe essere immediatamente inviato allo specialista cardiologo per l'esecuzione di un elettrocardiogramma (ECG) al fine di valutare la presenza di FA. In uno studio Britannico di vaste dimensioni, 14.802 soggetti in carico alla Medicina Generale sono stati randomizzati ad uno screening opportunistico (palpazione del polso nel corso di una visita eseguita anche per altri motivi, ed eventuale ECG in caso di anomalie del ritmo) o ad uno screening sistematico (invito del paziente specificamente per eseguire ECG) (4). In entrambi i gruppi randomizzati, 1,6 soggetti su 100 che credevano di essere in ritmo sinusale erano invece affetti da FA. In un'altra analisi dello stesso studio, la sensibilità della rilevazione del polso radiale per la diagnosi di FA era risultata pari a circa l'87%, (su 100 pazienti con verifica di FA all'ECG, l'anomalia del polso radiale ne identificava correttamente 87) con una specificità dell'81% (su 100 soggetti senza FA, l'anomalia del polso radiale inducente un

Insieme all'età, allo scompenso cardiaco e alle valvulopatie, l'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per FA. Ogni anno, circa 1 paziente iperteso su 200 presenta FA di nuova insorgenza.

Studio randomizzato di confronto tra uno screening opportunistico (palpazione del polso eseguita durante una visita effettuata per altri motivi) ed uno screening sistematico (paziente specificamente invitato dallo sperimentatore per eseguire un ECG)

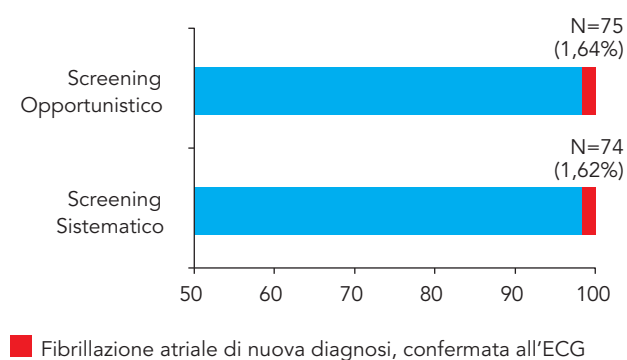


Figura 1

sospetto di FA era presente in 19 soggetti (5). Proprio questo studio ha fornito la base per la raccomandazione, sopra riportata, della Società Europea di Cardiologia di eseguire uno screening per FA consistente almeno nella rilevazione palpatoria del polso radiale.

L'alta incidenza di ictus cerebrale tra i pazienti con FA ha subito una drastica riduzione, pari a circa il 64%, per effetto degli inibitori della vitamina K (warfarin, etc) (6).

Come è noto, grandi ricerche cliniche eseguite nel corso degli ultimi anni hanno dimostrato che i nuovi farmaci antitrombotici possono ulteriormente ridurre il rischio di ictus cerebrale rispetto al warfarin, spesso in associazione con un profilo di sicurezza migliore, soprattutto per quanto riguarda le emorragie endocraniche.

Per queste ragioni, l'identificazione precoce dei pazienti con FA ed il loro trattamento adeguato assumono una grande importanza clinica.

Come si è detto, la FA deve essere sempre confermata all'ECG ai fini di intraprendere ulteriori azioni diagnostiche o terapeutiche. L'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) ha recentemente diramato alcune linee guida sulla diagnosi ECG di FA (Figura 2) e sulle principali indagini da eseguire in questi pazienti (Figura 3)

Automisurazione della pressione arteriosa e screening per fibrillazione atriale. Lo screening opportunistico della FA può essere favorito da alcuni strumenti per l'auto-misurazione della PA, dotati di sensori in grado di identificare una caden-

za non ritmica delle onde sfimigiche sulla base delle quali viene derivata la PA. Generalmente questi strumenti includono una spia che inizia a lampeggiare in caso di sequenza non ritmica delle onde sfimigiche, suggerendo pertanto l'esistenza di un'alterazione del ritmo cardiaco.

Alcuni studi hanno indagato sensibilità e specificità di questi strumenti nella diagnosi della FA, impiegando l'ECG contemporaneo come 'gold-standard'. Verberk e de Leeuw (7) hanno eseguito un'analisi sistematica di 4 studi clinici, uno dei quali (8) metteva a confronto uno strumento della serie OMRON con uno della serie MicroLife, mentre tre valutavano uno strumento MicroLife con differente numero di misurazioni ai fini dell'ottimizzazione della diagnosi di FA. Il primo dei 4 studi ha descrittivamente riportato valori di sensibilità e specificità pari al 100% e 94% con la serie OMRON, e del 92% e 97% con la serie MicroLife. Negli altri studi, eseguiti con prodotti della serie MicroLife, i valori di sensibilità e specificità sono risultati più elevati utilizzando 3 misurazioni anziché una sola (ad esempio, sensibilità 100% e specificità 89% nello studio di Stergiou) (9). Al momento attuale, non esistono in letteratura ampi studi di confronto formalmente pianificati al fine di valutare l'ipotesi di superiorità di uno strumento rispetto all'altro nello screening opportunistico della FA. Infatti, le linee guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) in tema di automisurazione domiciliare della PA scrivono che *'Devices with an arrhythmia detection function might be useful in this group of individuals but require further testing'* (10). Per quanto riguarda

Caratterizzazione della fibrillazione atriale secondo le Linee Guida della Società Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione

La diagnosi di fibrillazione atriale deve essere sempre confermata all'elettrocardiogramma:

- Onde di fibrillazione atriale. Le onde di attivazione atriale (onde P) scompaiono e vengono sostituite da rapide ed irregolari oscillazioni della linea isoelettrica, dette onde f (onde di fibrillazione). Le onde f sono irregolari, variano continuamente in termini di forma, voltaggio ed intervallo f-f, hanno frequenza intorno a 400-600/minuto e durano per tutto il ciclo cardiaco. Causano dunque un aspetto frastagliato della linea isoelettrica;
- Irregolarità degli intervalli R-R. In corso di FA un enorme numero di impulsi di origine atriale raggiunge in ogni momento il nodo atrio-ventricolare (AV). Tuttavia, soltanto una piccola parte di essi si trasmette ai ventricoli. Il numero di impulsi che riesce a raggiungere i ventricoli dipende da vari fattori quali le caratteristiche elettrofisiologiche del nodo AV e delle altre porzioni del sistema di conduzione, la presenza di eventuali vie accessorie, il tono del sistema nervoso autonomo e l'effetto sul nodo AV di farmaci concomitanti. Per queste ragioni, esiste una continua variazione nella durata degli intervalli R-R.

Figura 2

Esami da eseguire in pazienti con fibrillazione atriale secondo le Linee Guida della Società Italiana di Aritmologia e Cardioritmo

INDAGINI PRINCIPALI

Anamnesi ed esame obiettivo

1. Ricerca di eventuale familiarità per fibrillazione atriale
2. Sintomatologia: eventuale presenza di cardiopalmo, dispnea, sincope, dolori toracici
3. Classificazione di FA (prima diagnosi, fibrillazione atriale parossistica, persistente, permanente)
4. Data della prima diagnosi di fibrillazione atriale
5. Numero, durata e frequenza degli episodi di FA
6. Ricerca di eventuali fattori precipitanti
7. Modalità di interruzione della fibrillazione atriale (spontanea, farmacologica, elettrica)
8. Risposta clinica ai farmaci antiaritmici
9. Ricerca di eventuale cardiopatia associata
10. Ricerca di eventuali fattori extracardiaci (ipertiroidismo, abuso di alcol, stress, etc)

Indagini strumentali

1. Elettrocardiogramma
2. Ecocardiografia transtoracica
3. Esami di laboratorio (TSH, FT4, emocromo, elettroliti serici, tests di funzionalità renale ed epatica)

INDAGINI DA VALUTARE CASO PER CASO

1. Esame radiologico del torace
2. Prova da sforzo
3. Monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma (Holter, event recorder, loop recorder esterno, telemetria ambulatoriale, trasmissione transtelefonica, loop recorder impiantabile)
4. Esame ecocardiografico transesofageo
5. Studio elettrofisiologico endocavitario
6. Esame coronarografico
7. Tomografia assiale computerizzata/Risonanza magnetica cardiaca

Figura 3

il monitoraggio ambulatoriale della PA nelle 24 ore, un recente Position Paper dell'ESH fa notare che gli strumenti disponibili a questo scopo non hanno ancora valutato questo aspetto (*'this function has not been tested in ABPM devices'*) (11).

Al momento attuare dovremmo quindi accettare il concetto generale che lo screening opportunistico della FA può giovare di queste metodiche, ricordando di eseguire almeno 3 misurazioni ai fini di ottimizzare l'accuratezza diagnostica della metodica. Siamo in attesa di protocolli, redatti da Società Scientifiche ed universalmente accettati, per la validazione di questi strumenti nello screening della FA.

In ogni caso, la diagnosi di FA suggerita da questi strumenti deve essere sempre confermata dall'ECG tradizionale ed eventualmente da metodiche più complesse in caso di incertezza diagnostica. In particolare, qualsiasi decisione clinica sull'inizio di una terapia anticoagulante non dovrà mai esse-

re basata solo sulla diagnosi presuntiva di FA suggerita dal pressurometro.

Corretta misurazione della PA nei pazienti con FA

Nei pazienti con FA, così come in quelli con irregolarità del ritmo cardiaco dovuta a frequenti extrasistoli sopraventricolari o ventricolari, la gettata sistolica può variare anche in misura consistente tra un battito e l'altro. Pertanto, non in questi casi non è agevole eseguire una corretta misurazione della PA. La situazione potrebbe migliorare sotto l'effetto di farmaci come i β -bloccanti o la digitale, che tendono a regolarizzare il ritmo cardiaco.

Utilizzando la metodica sfigmomanometrica, la PA sistolica potrebbe essere sovrastimata poiché il primo tono Korotkoff potrebbe coincidere con un battito cardiaco ad elevata gettata sistolica, mentre la PA diastolica potrebbe essere viceversa sottostimata. Allo scopo di minimizzare sovrastime e sottostime si raccomanda una velocità di deflazione non superiore ai 2 mmHg per battito cardiaco, eseguendo poi la media di almeno 3 misurazioni successive. Una meta-analisi di 12 studi eseguiti con pressurometri automatici, per un totale di 566 pazienti (12) ha mostrato che i valori pressori forniti dai pressurometri automatici sono più elevati di quelli forniti dalla misurazione manuale di soli 0,5 mmHg per la PA sistolica, e di 2,5 mmHg per la PA diastolica. Tuttavia, i limiti di confidenza escludono una differenza maggiore di 2 mmHg per la PA sistolica, ed una differenza maggiore di 2 mmHg per la PA diastolica.

Si potrebbe quindi concludere che i pressurometri automatici sono ragionevolmente accurati nella

misurazione della PA sistolica, ed in minor misura della diastolica. Dal momento che la PA sistolica ha un ruolo più importante della PA diastolica nei pazienti anziani, i pressurometri automatici possono essere particolarmente idonei nei pazienti anziani con FA. Secondo le indicazioni delle Linee Guida Europee, è comunque consigliabile eseguire almeno 3 misurazioni automatiche della PA, a distanza di circa un minuto l'una dall'altra, e considerare il valore medio. I valori pressori forniti dai pressurometri automatici non invasivi sono stati anche confrontati con i valori di PA ottenuti con metodica intra-arteriosa. Un recente studio eseguito con PA intra-arteriosa (radiale) come gold-standard, ha concluso che la misurazione oscillometrica omerale della PA tende a sottostimare la PA sistolica di circa 7 mmHg (contro circa 4 mmHg nei pazienti in ritmo sinusale), e a sovrastimare la PA diastolica di circa 8 mmHg (sia nei pazienti con FA che in quelli in ritmo sinusale), causando quindi una certa sottosti-

I pazienti in ritmo sinusale ed a rischio di FA (età superiore ai 65 anni, precedenti episodi di FA, ipertensione arteriosa eventualmente complicata da ipertrofia ventricolare sinistra o dilatazione dell'atrio sinistro) dovrebbero eseguire frequenti visite di screening con palpazione del polso arterioso per la ricerca di eventuali irregolarità del ritmo cardiaco.

I pazienti con FA permanente debbono ugualmente porre molta attenzione ad una corretta misurazione della PA a domicilio. A questo scopo, i pressurometri automatici attualmente disponibili possono rappresentare una valida opzione, ricordando di eseguire un congruo numero di misurazioni (almeno 3 a distanza di un minuto l'una dall'altra) ad ogni rilevazione pressoria.

ma della PA differenziale (13). Il quadro è complicato dal fatto che alti valori di PA differenziale, riflettendo elevati livelli di rigidità della parete aortica e delle grandi arterie elastiche, possono comunque interferire con una corretta misurazione della PA che utilizzi la tecnica oscillometrica.

Conclusioni

I pazienti in ritmo sinusale ed a rischio di FA (età superiore ai 65 anni, precedenti episodi di FA, ipertensione arteriosa eventualmente complicata da ipertrofia ventricolare sinistra o dilatazione dell'atrio sinistro) dovrebbero eseguire frequenti visite di screening con palpazione del polso arterioso per la ricerca di eventuali irregolarità del ritmo cardiaco. In questo contesto, i pressurometri concepiti per l'automisurazione domiciliare della PA e dotati di algoritmi in grado di rilevare tali anomalie del ritmo cardiaco sono certamente benvenuti. D'altra parte, i pazienti con FA permanente debbono ugualmente porre molta attenzione ad una corretta misurazione della PA a domicilio. A questo scopo, i pressurometri automatici attualmente disponibili possono rappresentare una valida opzione, ricordando di eseguire un congruo numero di misurazioni (almeno 3 a distanza di un minuto l'una dall'altra) ad ogni rilevazione pressoria. In generale, i pochi dati disponibili suggeriscono che i valori di PA sistolica che vengono rilevati sarebbero più 'attendibili' dei valori di PA diastolica. La ricerca in questo settore è estremamente attiva. Nel corso del prossimo futuro avremo l'immissione nel mercato di pressurometri sempre più accurati ed attendibili. È importante scegliere strumenti validati sulla base di studi clinici rigorosi, eseguiti secondo protocolli accettati dalle principali Società Scientifiche Europee. Il sito educativo www.dablededucational.org fornisce una lista dei principali pressurometri e dei relativi studi di validazione.

Bibliografia

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-2747.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751.
3. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: Predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41:218-223.
4. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: Cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:383.
5. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
7. Verberk WJ, de Leeuw PW. Accuracy of oscillometric blood pressure monitors for the detection of atrial fibrillation: A systematic review. *Expert review of medical devices*. 2012;9:635-640.
8. Marazzi G, Iellamo F, Volterrani M, Lombardo M, Pelliccia F, Righi D, Grieco F, Cacciotti L, Iaia L, Caminiti G, Rosano G. Comparison of micro-life bp a200 plus and omron m6 blood pressure monitors to detect atrial fibrillation in hypertensive patients. *Advances in therapy*. 2012;29:64-70.
9. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens*. 2009;23:654-658.
10. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505-1526.
11. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-1768.
12. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:2074-2082.
13. Pagonas N, Schmidt S, Eysel J, Compton F, Hoffmann C, Seibert F, Hilpert J, Tschöpe C, Zidek W, Westhoff TH. Impact of atrial fibrillation on the accuracy of oscillometric blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2013;62:579-584.

Controllo della pressione arteriosa in Italia

Maria Lorenza Muiesan, Massimo Salvetti, Anna Paini, Claudia Agabiti Rosei, Carlo Aggiusti
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università di Brescia

L'inadeguato controllo dei valori pressori contribuisce ad aumentare il rischio di sviluppare infarto miocardico, ictus cerebrale, scompenso cardiaco ed altre malattie cardiovascolari; questi eventi clinici sono aumentati del 12%, 18% e 15%, rispettivamente, per ogni aumento di 3 mmHg della pressione arteriosa sistolica e condizionano in misura significativa il carico di malattia e la spesa del Sistema Sanitario Nazionale.

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolari modificabili ed incide in misura significativa sulla comparsa di complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari. È stato infatti determinato che circa il 60 % degli ictus e la metà degli eventi coronarici sono attribuibili alla presenza di valori di pressione arteriosa non ottimali; tali percentuali sono risultate più elevate nei paesi del mondo più sviluppati. È stato anche evidenziato come circa 2/3 degli eventi cardio e cerebrovascolari si verificano in soggetti di età relativamente giovane (45-69 anni) e nella metà dei casi in soggetti con valori di pressione sistolica di poco superiori ai valori che riteniamo ottimali o normali (ovvero compresi tra 130 e 150 mmHg). I dati raccolti dal gruppo di ricercatori del "Global Burden" indicano che il numero di soggetti affetti da ipertensione arteriosa è destinato ad aumentare nei prossimi anni, con un incremento previsto nel 2025 del 60 % circa (1). L'aumento rappresenta la conseguenza di un progressivo invecchiamento della popolazione ed alla modificazione dello stile di vita nei paesi in via di sviluppo, caratterizzato da un aumento della obesità, del fumo, del consumo di sale e da una riduzione dell'esercizio fisico.

L'inadeguato controllo dei valori pressori contribuisce ad aumentare il rischio di sviluppare infarto miocardico, ictus cerebrale, scompenso cardiaco ed altre malattie cardiovascolari; questi eventi clinici sono aumentati del 12%, 18% e 15%, rispettivamente, per ogni aumento di 3 mmHg della pressione arteriosa sistolica e condizionano in misura significativa il carico di malattia e la spesa del Sistema Sanitario Nazionale.

Nonostante sia ormai consolidata l'evidenza che un trattamento efficace dell'ipertensione arteriosa riduce in misura significativa il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, la diagnosi, il trattamento e il controllo della pressione arteriosa rimangono ampiamente insoddisfacenti nella maggior parte dei paesi occidentali, tra cui anche l'Italia.

È pertanto evidente che l'ipertensione arteriosa rappresenta uno

dei bersagli principali per identificare e ridurre il rischio cardiovascolare, e che un sostanziale miglioramento delle strategie di identificazione, trattamento e controllo dei valori pressori devono rappresentare un obiettivo fondamentale delle strategie di prevenzione nel nostro Paese, con ampi benefici per il Servizio Sanitario Nazionale.

Recenti analisi dei dati raccolti a livello europeo sul controllo della pressione arteriosa hanno dimostrato, infatti, come solamente nel 20-30% dei pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico vengano raggiunti gli obiettivi pressori raccomandati (1-4).

Dati raccolti in Europa nell'ambito dello studio Eurika dimostrano che a fronte di una prevalenza di ipertensione arteriosa del 70-90 % , una percentuale variabile dal 42 al 64 % degli ipertesi ha valori di pressione arteriosa non controllati (2). Simili sono i dati raccolti su circa 8000 pazienti da un'altra indagine epidemiologica condotta nelle nazioni dell'Europa centrale ed orientale, con una percentuale di pazienti controllati di solo il 27% (3).

Nel nostro Paese le informazioni relative al controllo della pressione arteriosa sono state raccolte dai risultati di studi epidemiologici e osservazionali condotti tra il 1995 ed il 2005 hanno dimostrato come su oltre 52 000 pazienti circa il 39% mostrava ipertensione arteriosa di grado 1 (140-159/90-99 mmHg) e circa il 32% ipertensione arteriosa di grado 2 o 3 (> 160 e/o >100 mmHg); solo il 4.5% presentava valori pressori ottimali (< 120/80 mmHg) e il 9% valori normali (< 130/84 mmHg) (4). Più recentemente questi dati sono stati aggiornati, considerando gli studi condotti in Italia dal 2005 al

Recenti analisi dei dati raccolti a livello europeo sul controllo della pressione arteriosa hanno dimostrato, infatti, come solamente nel 20-30% dei pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico vengano raggiunti gli obiettivi pressori raccomandati.

Misure che possono migliorare il controllo pressorio nella popolazione di pazienti ipertesi

Implementazione dello stile di vita
Diagnosi precoce
Collaborazione e dedizione di tutti i medici e di altre figure professionali
Miglioramento della comunicazione paziente medico
Scelta del trattamento per raggiungere l'obiettivo
Utilizzo di combinazioni di farmaci (anche fisse)
Supporto della compliance e della aderenza al trattamento anche mediante automisurazione della pressione arteriosa

Tabella 1

2011; questa ultima analisi ha valutato un numero maggiore, circa 160 000, pazienti con ipertensione arteriosa ed ha analizzato anche coloro che sono seguiti prevalentemente nell'ambito della Medicina Generale in tutto il territorio nazionale (5). I risultati hanno dimostrato come solo il 57% dei pazienti con ipertensione arteriosa fosse adeguatamente trattato e di questi solo il 37% raggiungesse un controllo efficace dei valori pressori durante la assunzione della terapia antiipertensiva prescritta. Inoltre i valori medi della pressione arteriosa sistolica risultavano superiori a 140 mmHg in quasi tutti gli studi riportati in questa analisi, senza significative differenze tra coloro che venivano seguiti presso i Centri Specialistici della Ipertensione Arteriosa o dai Medici di Medicina Generale. La prevalenza dei pazienti già in terapia e la percentuale di coloro che raggiungevano un controllo adeguato sono risultate rispettivamente più elevata e più bassa nei pazienti seguiti dai Centri Specialistici, confermando il ruolo che questi dovrebbero svolgere nel valutare i casi più complessi, che spesso presentano concomitanti fattori di rischio cardiovascolare quali diabete mellito e ipercolesterolemia.

La necessità di porre una corretta diagnosi e adeguato trattamento dell'ipertensione arteriosa sembra interessare prevalentemente i pazienti nelle fasce di età più alte ma costituisce un problema meritevole di attenzione anche nei giovani. Dati preliminari, ottenuti nell'ambito di un progetto volto a esaminare i fattori di rischio cardiovascolari in studenti di un liceo cittadino a Brescia, hanno evidenziato una prevalenza di ipertensione arteriosa di circa il 20 %, utilizzando i criteri per la definizione di ipertensione arteriosa suggeriti dalla ESH/ESC e dal Criteri NHBPEP Working Group on High Blood pressure in Children and Adolescents.

Infine, la condizione dell'ipertensione resistente è oggetto di crescente attenzione ed interesse, a causa della peggiore prognosi che caratterizza questi pazienti rispetto agli altri pazienti ipertesi e la possibile indicazione a nuove strategie terapeutiche, sia farmacologiche che non farmacologiche. Negli anni più recenti, numerosi studi hanno cercato di definire la prevalenza dell'ipertensione resistente,

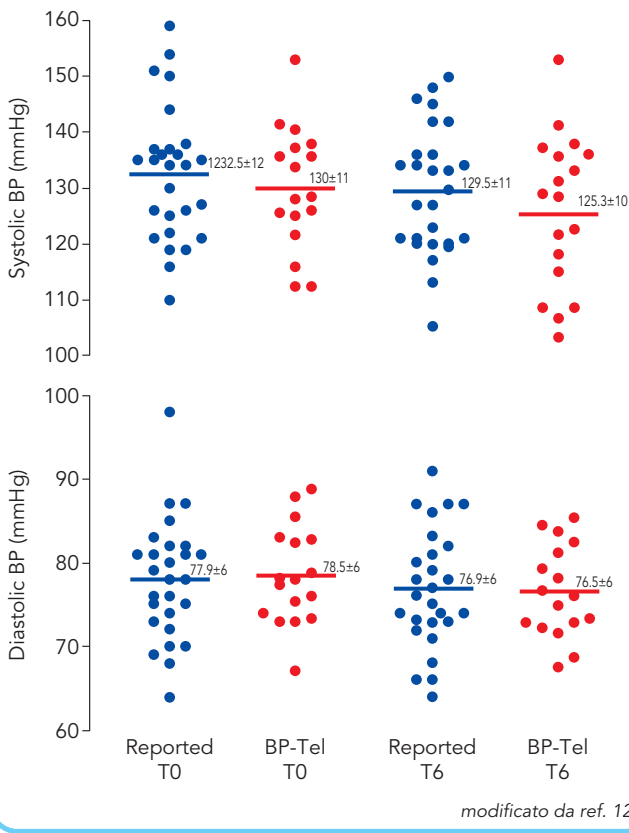
ed i risultati ottenuti hanno messo in evidenza ampie differenze (dal 5 al 30 %), probabilmente legati ai diversi criteri utilizzati per definire questa condizione. Più recentemente lo studio BP care ha evidenziato una prevalenza di ipertensione resistente (confermata dalla misurazione dei valori pressori delle 24 ore) di circa il 19 % e ha sottolineato come i fattori più spesso associati a tale condizione siano la gravità dell'ipertensione, l'età più avanzata, l'aumento della colesterolemia e dell'indice di massa corporea e la concomitante presenza di scompenso cardiaco. Lo studio BPcare (6) ha confermato la presenza di un danno d'organo maggiore nei pazienti con ipertensione resistente non solo in confronto ai pazienti con ipertensione controllata, ma anche a quelli con ipertensione non controllata, non resistenti, già evidenziata in coorti di popolazione generale e in gruppi selezionati di pazienti ipertesi (7).

Nell'anno 2013 la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) ha intensificato una serie di azioni volte a migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia, con la collaborazione dei Medici di Medicina Generale, di medici specialistici ed altre numerose figure professionali, anche tramite una attenta ricognizione dei Centri di Eccellenza dell'ipertensione arteriosa e degli Ambulatori dell'ipertensione arteriosa sul territorio nazionale (8) i cui compiti fondamentali sono stati messi a punto e definiti, e la produzione di raccomandazioni pratiche per la gestione clinica del paziente affetto da ipertensione arteriosa, in grado di integrare quelle presentate dalle principali linee guida internazionali (9).

Tra le iniziative volte a migliorare l'educazione e la attenzione del cittadino nei confronti dell'importanza dell'ipertensione arteriosa e del suo ruolo nella prevenzione cardiovascolare, è stata implementata la raccomandazione all'utilizzo della misurazione domiciliare della pressione arteriosa, mediante l'uso di misuratori automatici (attualmente anche in grado di riconoscere la presenza di aritmie) ed evitando tra l'altro i problemi legati alla misurazione tradizionale da parte del medico (arrotondamento del valore misurato, reazione d'allarme ecc). E' infatti ormai assodato che la misurazione in ambiente esterno all'ambulatorio medico o all'ospedale fornisce una maggiore garanzia sul controllo pressorio nel lungo termine, con il vantaggio quindi di correlare con le modificazioni del danno d'organo subclinico, migliora la aderenza al trattamento antiipertensivo e consente di identificare, come il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore, i pazienti che presentano il fenomeno dell'ipertensione ambulatoria isolata o con ipertensione clinica isolata.

Tra le iniziative volte a migliorare l'educazione e la attenzione del cittadino nei confronti dell'importanza dell'ipertensione arteriosa e del suo ruolo nella prevenzione cardiovascolare, è stata implementata la raccomandazione all'utilizzo della misurazione domiciliare della pressione arteriosa, mediante l'uso di misuratori automatici ed evitando tra l'altro i problemi legati alla misurazione tradizionale da parte del medico (arrotondamento del valore misurato, reazione d'allarme, ecc).

Valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica riportati dal paziente (cerchi blu) e misurati mediante apparecchiatura automatica e teletrasmissione dei dati (cerchi rossi) in condizioni basali (T0) e dopo 6 mesi (T6)



modificato da ref. 12

Figura 1

L'opportunità di ricorrere a tecnologie innovative per la trasmissione dei valori pressori misurati dal soggetto stesso a casa, con servizi di telemedicina assistita, deve essere validata e ulteriormente sfruttata per poter contribuire al controllo pressorio (10). Sono ormai disponibili una serie di studi che hanno dimostrato come il telemonitoraggio della pressione arteriosa sia di utilità clinica anche se con costi ancora elevati (11). Una precedente esperienza del nostro gruppo (12) in un piccolo gruppo di pazienti con sindrome metabolica aveva evidenziato un significativo miglioramento del profilo di rischio CV e riduzione dei valori pressori (Figura 1), associati ad un miglioramento della sensazione di benessere fisico. Fino ad ora i pazienti trasmettono direttamente i valori pressori a distanza ma per facilitare l'uso di nuove metodiche è possibile agire tramite l'intermediazione di altre figure professionali quali i farmacisti. In accordo con l'obiettivo che la SIIA intende perseguire su tutto il territorio nazionale, ovvero il raggiungimento del controllo dei valori pressori (< 140/90 mmHg) nel 70% dei pazienti trattati, è stato messo a punto un progetto pilota che si propone di imple-

mentare il raggiungimento del target terapeutico nei pazienti ipertesi non controllati utilizzando il monitoraggio domiciliare dei valori pressori con apparecchiature dotate di connessione wireless che siano in grado di trasmettere in modo automatico i dati relativi alla pressione arteriosa delle 24 ore tramite smartphone al Personal Health Record dell'utente. Il progetto coinvolge il Centro per lo Studio, Diagnosi e Cura dell'ipertensione Arteriosa dell'Università di Brescia diretto dal Prof. Enrico Agabiti Rosei, l'Ordine dei Farmacisti di Brescia, la Federfarma Brescia e un gruppo di Medici di Medicina Generale "pilota". Mediante tale tecnologia avanzata è possibile immettere e conservare in un data-base tutti i valori di pressione arteriosa del singolo paziente durante la vita quotidiana, con la corrispondente ora e data di rilevazione, ed è possibile verificare la adeguatezza del trattamento, sia in termini di dosi che di orario della assunzione. Tale progetto nasce nell'ambito delle strategie di prevenzione cardiovascolare cui la Società Italiana della Ipertensione Arteriosa dedica il massimo impegno.

Bibliografia

- Hypertension: uncontrolled and conquering the world. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):539.
- Guallar et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe - The EURIKA Study. *BMC Public Health* 2011;11:704.
- Grassi G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, Redon J, Farsang C, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BPCARE study. *Eur Heart J* 2011; 32:218-225.
- Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1491-8.
- Tocci G, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065-74.
- Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G et al Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BPCARE study *J Hypertens* 2013; 31:2018-2024.
- Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Paini A, Agabiti-Rosei C, Aggusti C, Agabiti Rosei E. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*. 2013;36:485-91.
- Tocci G, De Luca N, Sarzani R, Ambrosioni E, Borghi C, Cottone S, Cuspidi C, Fallo F, Ferri C, Morganti A, Muesan ML, Sechi L, Virdis A, Mancia G, Volpe M. National Survey on Excellence Centers and Reference Centers for Hypertension Diagnosis and Treatment: Geographical Distribution, Medical Facilities and Diagnostic Opportunities. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013 Nov 26.
- Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, Borghi C, De Luca N, Fallo F, Ferri C, Morganti A, Muesan ML, Sarzani R, Sechi L, Virdis A, Tocci G, Trimarco B, Filippi A, Mancia G. 2012 consensus document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): strategies to improve blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013 Mar;20(1):45-52.10) Parati G, Omboni S, Compare A, Grossi E, Callus E, Venco A, Destro M, Villa G, Palatini P, Rosei EA, Scalvini S, Taddei S, Manfredi D, Favale S, De Matteis C, Guglielmi M; TELEBPMET Study Group, Lonati L, Della Rosa F, Tosazzi E, Grandi AM, Maresca AM, Mongiardi C, Mare M, Ricci AR, Cagnoni F, Georgatos J, Besostri V, Ferrari V, Omodeo O, Dorigatti F, Bonso E, Guarneri C, Muesan L, Paini A, Stassaldi D, Cinelli A, Bemocchi P, Rocchi S, Magagna A, Ghiadoni L, Del Frate I, Borese F, Guidi A, Re MA, Pellicciotti L, Florio A, Morani G, Di Lillo S, Ambrosio A, Casciello A, Quaglia M, Forleo C, Ardito MA, Gerunda S, Panunzio M. Blood pressure control and treatment adherence in hypertensive patients with metabolic syndrome: protocol of a randomized controlled study based on home blood pressure telemonitoring vs. conventional management and assessment of psychological determinants of adherence (TELEBPMET Study). *Trials*. 2013 23;14:22.
- Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013 Mar;31(3):455-67.
- Bemocchi P, Baratti D, Zanelli E, Rocchi S, Salvetti M, Paini A, Scalvini S. Six-month programme on lifestyle changes in primary cardiovascular prevention: a telemedicine pilot study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun;18(3):481-7.

Nuove prospettive nel trattamento dei soggetti con diabete mellito tipo 2

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 4, 2013

Giorgio Sesti

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Catanzaro "Magna Graecia"

Le incretine, rilasciate in circolo in risposta al pasto, contribuiscono a mantenere normali livelli di glicemia attraverso un aumento della secrezione di insulina da parte delle β -cellule del pancreas, una diminuzione della secrezione di glucagone da parte delle α -cellule del pancreas e un rallentamento dello svuotamento gastrico con conseguente riduzione dell'appetito

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 è la malattia metabolica più diffusa nel mondo, la cui prevalenza è in continua crescita in particolare nei Paesi in via di sviluppo. Sebbene le cause del diabete tipo 2 siano sconosciute, è noto che fattori genetici interagiscono con fattori ambientali per lo sviluppo della malattia e obesità e sedentarietà sono due dei principali fattori di rischio. Alla patogenesi del diabete tipo 2 concorrono sia una ridotta sensibilità all'azione insulinica da parte dei tessuti periferici (fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo) sia difetti della secrezione insulinica da parte della β -cellula pancreatica che non è in grado di compensare per la ridotta azione dell'ormone. L'iperglicemia cronica, a sua volta, ha effetti tossici (glucotossicità) o di desensibilizzazione delle β -cellule pancreatiche determinando un ulteriore difetto di secrezione insulinica. Accanto alle alterazioni funzionali, le isole di Langerhans nei soggetti con diabete tipo 2 mostrano una marcata riduzione della massa β -cellulare e un aumento della quantità delle α -cellule.

Tra i fattori che contribuiscono a regolare l'omeostasi glucidica, un ruolo importante è svolto da un gruppo di ormoni peptidici intestinali, denominati "incretine", in particolare il Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) ed il Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). GLP-1 e GIP mediano il cosiddetto "effetto incretinico", quel fenomeno in base al quale l'assunzione per via orale di glucosio comporta una risposta insulinica maggiore di quella che si avrebbe con la

somministrazione di glucosio per via endovenosa (1,2). Nello specifico, le incretine, rilasciate in circolo in risposta al pasto, contribuiscono a mantenere normali livelli di glicemia attraverso un aumento della secrezione di insulina da parte delle β -cellule del pancreas, una diminuzione della secrezione di glucagone da parte delle α -cellule del pancreas e un rallentamento dello svuotamento gastrico con conseguente riduzione dell'appetito. Nei soggetti con diabete tipo 2 l'effetto incretinico è diminuito; in particolare, il GIP ha perso il suo effetto insulinotropico, mentre concentrazioni sovra-fisiologiche di GLP-1 esercitano ancora gli effetti sulle β -cellule, potenziando la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, e sulle α -cellule inibendo la secrezione di glucagone (3).

Il GLP-1 è rapidamente degradato dalla serin-proteasi dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) che si trova sulla superficie cellulare di numerosi tessuti, tra i quali intestino, reni, fegato, pancreas, cellule epiteliali ed endotelio vascolare oltre che presente in circolo in forma solubile (4). L'utilizzo del GLP-1 nel trattamento del diabete tipo 2 non può prescindere dall'inibizione dell'effetto di degradazione del GLP-1 indotto dalla DPP-4. Per cercare di risolvere il problema della degradazione del GLP-1 nativo sono state sviluppate due differenti strategie. La prima prevede l'utilizzo di agonisti del recettore del GLP-1 resistenti alla degradazione da parte della DPP-4. A tal fine sono state sviluppate diverse molecole resistenti all'azione dell'enzima DPP-4. Il secondo approccio consiste

nell'inibizione dell'enzima DPP-4 prevenendo così la degradazione del GLP-1 endogeno.

Gli inibitori della DPP-4, noti anche come "gliptine", sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti orali che inibiscono la degradazione enzimatica delle incretine endogene aumentando i livelli circolanti: ciò risulta in un aumento della secrezione di insulina glucosio-dipendente da parte delle β -cellule del pancreas e in una soppressione della secrezione post-prandiale di glucagone da parte delle α -cellule del pancreas (4-6). Gli inibitori della DPP-4 si sono dimostrati in grado di ridurre sia i livelli di glicemia a digiuno che quelli post-prandiali, con conseguente riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) (7). Oltre all'effetto insulino-tropico e glucagone-statico, studi in roditori con un alto tasso di replicazione e turn-over β -cellulare hanno evidenziato effetti favorevoli degli inibitori della DPP-4 sulla funzione β -cellulare (1). Una prima prova di efficacia degli inibitori della DPP-4 in pazienti con diabete tipo 2 è stata dimostrata nel 2002 (7). Sitagliptin è stato il primo farmaco ipoglicemizzante orale inibitore della DPP-4 ad essere approvato per la terapia del diabete mellito di tipo 2 nel 2006 in USA e nel 2007 in Europa, seguito dal vildagliptin e dal saxagliptin approvati in Europa nel 2007 e nel 2009, rispettivamente (8).

Linagliptin fa parte di questa classe di farmaci ipoglicemizzanti orali inibitori selettivi della DPP-4 ed è stato approvato nel 2011 dalla FDA (Food and Drug Administration) e dall'EMA (European Medicines Agency) per l'uso in soggetti con diabete tipo 2 alla dose di 5 mg in mono-somministrazione giornaliera (9-12).

Le linee guida delle più importanti società scientifiche internazionali raccomandano un obiettivo terapeutico di HbA1c <7% nella maggior parte dei pazienti con diabete tipo 2 (13). Obiettivi più stringenti (HbA1c 6.0-6.5%) possono essere considerati per distinti soggetti, quali quelli con recente diagnosi, senza storia di patologie cardiovascolari e con lunga aspettativa di vita, a condizione che siano raggiunti senza significativi episodi di ipoglicemia o altri effetti collaterali quali l'incremento ponderale. Lo stretto controllo della glicemia comporta spesso la necessità di una complessa politerapia con titolazione del dosaggio dei farmaci, un aumentato rischio di ipoglicemia ed un aumento del peso, questi ultimi due eventi più evidenti durante il trattamento con sulfoniluree o insulina. D'altra parte il trattamento con pioglitazone, oltre ad indurre un aumento del peso, si associa ad un aumentato rischio di fratture e di scompenso cardiaco, secondario a ritenzione idrica. La maggior parte degli inibitori della DPP-4 sono somministrati con una dose standard una volta al giorno, non richiedono continuo monitoraggio glicemico, non inducono modi-

Gli inibitori della DPP-4 si sono dimostrati in grado di ridurre sia i livelli di glicemia a digiuno che quelli post-prandiali, con conseguente riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c).

ficazione del peso corporeo, sono ben tollerati, hanno un buon profilo di sicurezza e non provocano ipoglicemia (8,14-17).

Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di linagliptin in confronto agli altri inibitori di DPP-4

Gli inibitori di DPP-4 differiscono in termini di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione, nonché di potenza e loro durata di azione. Una volta assorbito, il linagliptin si lega alle proteine plasmatiche così che la maggior parte del farmacocircolo legato a proteine alle concentrazioni terapeutiche al contrario di quanto avviene dopo somministrazione di sitagliptin che risulta legato a proteine per il 38%, vildagliptin legato per <10% e saxagliptin che ha un legame trascurabile con proteine plasmatiche (8,18). Il linagliptin mostra anche un'alta affinità di legame per l'enzima DPP-4 in diversi tessuti, prevalentemente nel rene con conseguente emivita biologica più lunga (19). Tuttavia, non si ha accumulo di linagliptin nei tessuti dopo somministrazione orale ripetuta perché la capacità di legame tissutale è limitata alle basse dosi di farmaco.

Dopo assunzione orale, linagliptin viene assorbito rapidamente e il tempo per raggiungere la sua concentrazione plasmatica massima (T_{max}) è pari a 0.7-3 ore dopo la somministrazione a seconda della dose (20,21). Linagliptin raggiunge concentrazioni allo stato stazionario (steady-state) entro 2-5 giorni con la somministrazione in un'unica dose giornaliera di 5 mg (20,21). L'assunzione di cibo non ha effetti rilevanti sull'assorbimento del linagliptin.

Sitagliptin, alogliptin e linagliptin non subiscono apprezzabile metabolismo in vivo nell'uomo, circa l'80% della dose viene eliminato immutato come composto principale (8). Al contrario, sia vildagliptin e saxagliptin sono ampiamente metabolizzati nell'uomo. Per quanto riguarda il linagliptin, la molecola originale costituisce circa il 70% delle forme plasmatiche, mentre il più importante metabolita inattivo (CD1790, identificato come derivato S-3-hydroxypiperidinyll) rappresenta il 18% delle forme plasmatiche. Linagliptin non è in grado di interferire con i farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico CYP450 perché né inibisce CYP450 né è metabolizzato attraverso questo sistema (22-24). Nonostante il fegato sia la principale via di eliminazione di linagliptin, poiché il suo metabolita principale CD1790 è farmacologicamente inattivo,

attualmente non è raccomandato alcun aggiustamento di dosaggio per la prescrizione in pazienti con insufficienza epatica (11,20,22,23).

In generale, gli inibitori di DPP-4 sono principalmente eliminati tramite il rene, con un tasso di clearance renale superiore alla velocità di filtrazione glomerulare, suggerendo quindi il coinvolgimento di processi di trasporto attivo. Il linagliptin si distingue nell'ambito della classe perché solo una frazione <6% è eliminata nelle urine. Questo può essere, almeno in parte, attribuibile all'elevato grado di legame alle proteine plasmatiche che consente al farmaco di sfuggire alla filtrazione glomerulare. Infatti, alle concentrazioni terapeutiche, la maggior parte di linagliptin è legato alle proteine plasmatiche e circa l'80% del composto viene escreto in forma non modificata attraverso la via entero-epatica. Inoltre, essendo l'escrezione renale una via di eliminazione meno rilevante per linagliptin a dosaggi terapeutici, non sono richiesti aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale (20,25). Non è stato osservato alcun impatto significativo dell'età, del sesso o della razza

sulle proprietà farmacocinetiche di linagliptin e, pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose fino agli 80 anni di età (5,25,29).

Efficacia clinica di linagliptin

Nel programma di sviluppo clinico, l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con linagliptin sono state valutate sia in monoterapia che in terapia di associazione (Tabella 1). In monoterapia il linagliptin si è dimostrato un farmaco efficace e ben tollerato. Dopo 24 settimane di trattamento in soggetti con diabete tipo 2 naive o che erano trattati con un solo ipoglicemizzante orale, il linagliptin alla dose di 5 mg/die ha indotto una riduzione di -0.5% dei livelli di HbA1c che sono invece risultati aumentati (+0.8%) nel gruppo trattato con placebo (differenza tra i trattamenti, -0.69%; P<0.0001) (30). Il trattamento con linagliptin, inoltre, ha determinato una riduzione significativa dei valori di glicemia a digiuno (-23.4 mg/dl) e di glicemia 2 ore dopo il pasto (-57.7 mg/dl) rispetto al placebo. Inoltre rispetto al trattamento con placebo, il trattamento con linagliptin è in grado di migliorare la funzio-

Principali risultati dei trial che hanno valutato l'efficacia del trattamento con linagliptin

Caratteristiche della coorte	Intervento	Numero di soggetti	Follow-up (settimane)	ΔHbA1c (%)	ΔPeso corporeo (Kg)
Pazienti naive o in trattamento con 1 ipoglicemizzante orale	Monoterapia con linagliptin vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n= 336) Placebo (n = 167)	24	-0.44 +0.25	Nessuna variazione significativa rispetto al basale
Pazienti naive o in trattamento con 1 ipoglicemizzante orale	Monoterapia con linagliptin vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=159) Linagliptin 10 mg/d (n=160) Placebo (n=80)	12	-0.87 -0.88 (corretti per il placebo)	-- -- --
Pazienti naive o in trattamento con 1 o 2 ipoglicemizzanti orali	Monoterapia con linagliptin vs. voglibose	Linagliptin 5 mg/d (n=169) Linagliptin 10 mg/d (n=160) Voglibose 0.6 (n=160)	26	-0.44 -0.48 -0.10	-- -- --
Pazienti in trattamento con metformina da sola o in associazione ad 1 altro ipoglicemizzante orale	Linagliptin in combinazione con metformina vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=524) Placebo (n=177)	24	-0.49 +0.15	-- --
Pazienti in trattamento con sulfonilurea da sola o in associazione ad 1 altro ipoglicemizzante orale	Linagliptin in combinazione con sulfonilurea vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=161) Placebo (n=84)	18	-0.54 -0.07	+0.43 -0.01
Pazienti in trattamento con metformina + sulfonilurea	Linagliptin in combinazione con metformina + sulfonilurea vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=792) Placebo (n= 263)	24	-0.72 -0.10	+0.27 -0.06
Pazienti naive o in trattamento con 1 o più ipoglicemizzanti orali	Linagliptin in combinazione con pioglitazone 30 mg/die vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=259) Placebo (n= 130)	24	-1.06 -0.56	+2.3 +1.2
Pazienti in trattamento con metformina da sola o in associazione ad 1 altro ipoglicemizzante orale	Linagliptin in combinazione con metformina vs. glimepiride (1-4 mg/die) in combinazione con metformina	Linagliptin 5 mg/d (n=764) Glimepiride (n= 755)	104	-0.16 -0.36	-1.4 +1.3

Tabella 1

ne beta cellulare, misurata come indice HOMA-B (Homeostasis Model Assessment-%B) ($P=0.049$) e la secrezione insulinica compensatoria ovvero corretta per il grado di sensibilità insulinica (disposition index) ($P=0.0005$) come pure del rapporto proinsulina/insulina ($P=0.025$). Inoltre, in soggetti con diabete mellito tipo 2, il trattamento con linagliptin è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di glucagone (-24%) durante un test con pasto standard (5).

Il linagliptin è stato autorizzato dalle agenzie regolatorie statunitensi (FDA) ed europea (EMA) per l'uso in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali con un unico dosaggio di 5mg/die senza la necessità di alcuna variazione della dose a causa di concomitanti patologie quali l'insufficienza renale cronica o la somministrazione di altri farmaci. Poiché solo una piccola frazione della dose giornaliera di linagliptin è escreta dai reni (~ 5%), la terapia con linagliptin può costituire una razionale alternativa per i pazienti che non possono assumere metformina. Infatti, in pazienti diabetici tipo 2 con inadeguato controllo glicemico e per i quali la terapia con metformina era controindicata o non era tollerata (31), il trattamento per 18 settimane con linagliptin ha indotto una riduzione di -0.39% dei livelli di HbA1c che invece sono risultati aumentati (+0.21%) nel gruppo trattato con placebo (differenza tra i trattamenti, -0.60%; $P<0.0001$) (Figura 1). Durante il trattamento non sono stati riscontrati episodi di severa ipoglicemia mentre si è osservata variazione del peso corporeo sia nel braccio in trattamento con linagliptin (-1.28 kg) sia in quello placebo (-2.08 kg).

Il linagliptin è stato autorizzato dalle agenzie regolatorie statunitensi (FDA) ed europea (EMA) per l'uso in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali con un unico dosaggio di 5mg/die senza la necessità di alcuna variazione della dose a causa di concomitanti patologie quali l'insufficienza renale cronica o la somministrazione di altri farmaci.

Nel complesso, questi dati suggeriscono che il trattamento con linagliptin in monoterapia abbia pari efficacia rispetto a quello delle altre molecole della classe degli inibitori di DPP-4 e che può costituire un'alternativa alla metformina nei casi in cui questa non sia tollerata o non sia indicata come nei pazienti con insufficienza renale. In aggiunta, il trattamento con linagliptin grazie alla eliminazione per via non-renale non richiede in alcun caso alcun aggiustamento della dose a differenza degli altri inibitori di DPP-4.

Secondo la maggior parte delle linee guida internazionali, gli inibitori di DPP-4 trovano il loro posizionamento nell'algoritmo terapeutico del diabete tipo 2 come terapia aggiuntiva dopo fallimento con metformina (13). Diversi studi hanno analizzato gli effetti del trattamento con inibitori di DPP-4 in aggiunta a metformina in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati con la sola terapia con metformina (14-17,32). Il trattamento con inibitori di DPP-4 + metformina risulta efficace rispetto al trattamento con placebo con riduzioni dei livelli di HbA1c compresi tra -0.60 e -0.78% (32).

Anche il linagliptin risulta efficace come terapia aggiuntiva alla metformina nei soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con metformina ad un dosaggio >1500 mg/die (o alla massima dose tollerata). Infatti, il trattamento per 24 settimane con linagliptin in aggiunta alla metformina è in grado di indurre una riduzione dei livelli di HbA1c corretta per il placebo pari -0.64% ($P<0.0001$), una significativa riduzione dei livelli di glicemia a digiuno (-10.6 mg/dl rispetto a +10.5 mg/dl del placebo; $P<0.0001$) e di glicemia 2 ore dopo il pasto (-48.6 mg/dl rispetto a +18 mg/dl del placebo; $P<0.0001$). Anche in questo caso il trattamento con linagliptin sia associava ad una modesta riduzione, statisticamente non significativa del peso corporeo (variazioni rispetto al basale, -0.4 Kg con linagliptin e -0.5 Kg con placebo) (33).

L'approccio tradizionale nel trattamento del diabete tipo 2 segue uno schema di graduale intensificazione della terapia con l'iniziale trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita seguite dall'introduzione della metformina in monoterapia nel caso in cui i valori di HbA1c siano >7.0%. Questo approccio "stepwise" è ampia-

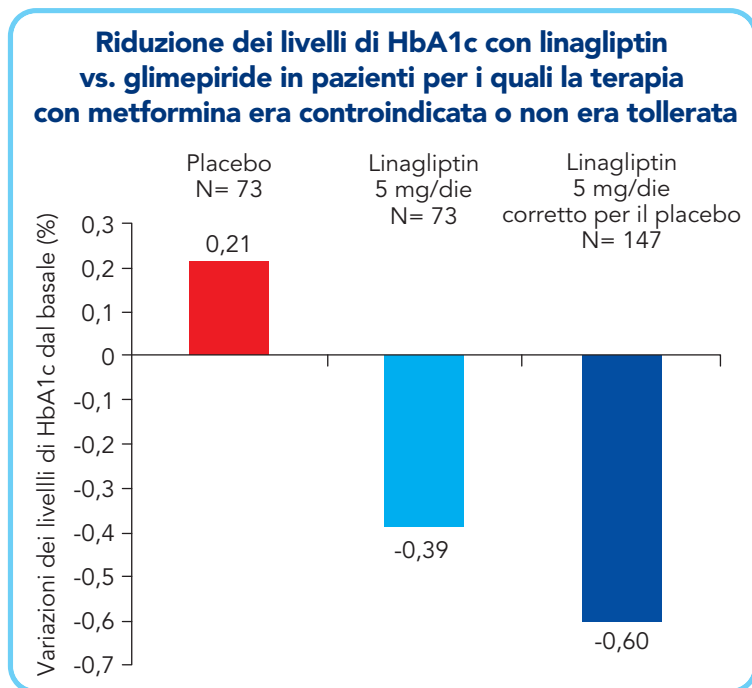


Figura 1

Tra le varie terapie disponibili, la combinazione di metformina con un inibitore di DPP-4 sembra soddisfare la maggior parte di questi criteri: la metformina riduce la produzione epatica di glucosio ed aumenta la sensibilità all'insulina mentre gli inibitori di DPP-4, aumentando i livelli endogeni di GLP-1, potenziano la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e migliorano la funzione β -cellulare.

mente utilizzato nella pratica clinica nonostante vi siano diverse evidenze da studi su larga scala che la maggior parte dei pazienti in monoterapia iniziale non riescono a raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici raccomandati. Questi risultati non del tutto soddisfacenti potrebbero essere dovuti alla complessa fisiopatologia del diabete tipo 2 e al deterioramento progressivo della funzione delle β -cellule pancreatiche che caratterizza la storia naturale della malattia. Alla luce di queste considerazioni, la gestione terapeutica del diabete tipo 2 si è sempre più spostata verso un più attivo paradigma di trattamento, che prevede la combinazione di più farmaci i cui meccanismi d'azione siano complementari e siano in grado di correggere i diversi difetti fisiopatologici del diabete. Inoltre, una ideale combinazione dovrebbe mostrare un elevato profilo di sicurezza e di tollerabilità, ed essere durevole nel mantenere gli obiettivi glicemici a lungo termine. Tra le varie terapie disponibili, la combinazione di metformina con un inibitore di DPP-4 sembra soddisfare la maggior parte di questi criteri: la metformina riduce la produzione epatica di glucosio ed aumenta la sensibilità all'insulina mentre gli inibitori di DPP-4, aumentando i livelli endogeni di GLP-1, potenziano la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e migliorano la funzione β -cellulare. L'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione iniziale con linagliptin più metformina rispetto a linagliptin o metformina in monoterapia è stata confermato in uno studio di 24 settimane³⁴ in cui i pazienti sono stati trattati con linagliptin 2.5 mg x due volte al giorno (bid) in aggiunta a metformina a dosaggio basso (500 mg bid) o alto (1000 mg bid). La riduzione di HbA1c rispetto al basale (8.7%) corretta per il placebo è stata -1.7% per linagliptin + alte dosi di metformina, -1.3% per linagliptin + basse dosi di metformina, -1.2% per l'alta dose di metformina e -0.8% per le basse dosi di metformina ($P < 0.0001$). Il numero di episodi di ipoglicemia è stato basso sia nei gruppi in trattamento con linagliptin + metformina (1.7%) sia in quelli in trattamento con la sola metformina (2.4%). Nessuna variazione clinicamente significativa del peso corporeo è stata osservata (34).

Questi dati suggeriscono che la terapia di combinazione iniziale con linagliptin più metformina sia superiore alla

monoterapia con metformina nel migliorare il controllo glicemico, senza differenze clinicamente significative del profilo della sicurezza e di tollerabilità, senza aumento di peso e con un basso rischio di ipoglicemia.

Un'unica pillola di combinazione contenente linagliptin e metformina, somministrate due volte al giorno, offre potenziali vantaggi rispetto all'assunzione di pillole separate di linagliptin 5 mg al giorno e metformina due volte al giorno. Infatti, le combinazioni a dose fissa di antidiabetici orali migliorano l'aderenza dei pazienti al trattamento e semplificano gli schemi di trattamento consentendo di ridurre il numero di compresse di farmaci da assumere quotidianamente. L'efficacia e la sicurezza della somministrazione di linagliptin alla dose di 2.5 mg due volte al giorno è stata confrontata con quella di linagliptin 5 mg somministrata una volta al giorno in aggiunta a metformina somministrata due volte al giorno in pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllato con la terapia con metformina 35. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione di HbA1c è stata di -0.46% nel gruppo trattato con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno e -0.52% nel gruppo trattato con linagliptin 5 mg una volta al giorno mentre nel gruppo placebo i valori di HbA1c sono aumentati di 0.28%. Il trattamento con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno è risultato non inferiore a quello di linagliptin 5 mg una volta al giorno. L'incidenza complessiva di eventi avversi con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno, linagliptin 5 mg una volta al giorno e placebo è stata 43.0%, 34.8% e 38.6% rispettivamente. Gli eventi ipoglicemici erano limitati (3.1% con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno, 0.9% con linagliptin 5 mg una volta al giorno, 2.3% con placebo) senza alcun episodio di ipoglicemia severa (35).

Pochi studi hanno valutato gli effetti degli inibitori di DPP-4 nei confronti delle sulfoniluree in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con metformina. Anche se osservazioni indirette suggeriscono che gli inibitori della DPP-4 potrebbero offrire alcuni vantaggi rispetto a sulfoniluree in termini di preservazione della funzione β -cellulare, questo risultato deve ancora essere dimostrato in studi clinici. Negli studi di confronto tra sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin si è osservata una non-inferiorità del trattamento con inibitori della DPP-4 in

Questi dati suggeriscono che la terapia di combinazione iniziale con linagliptin più metformina sia superiore alla monoterapia con metformina nel migliorare il controllo glicemico, senza differenze clinicamente significative del profilo della sicurezza e di tollerabilità, senza aumento di peso e con un basso rischio di ipoglicemia.

Risultati dei trial della durata >30 settimane che hanno confrontato l'efficacia del trattamento con inibitori di DPP-4 e sulfoniluree in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia metformina

Inibitore	Numero di soggetti	Follow-up (settimane)	Intervento	ΔHbA1c (%)	ΔPeso corporeo (Kg)	Eventi ipoglicemici (% dei pazienti)
Sitagliptin	1172	104	Sitagliptin (100 mg/die) vs. glipizide (5-20 mg/die)	-0.54% vs. -0.51%	-1.6 vs. +0.7	5% vs. 34%
Sitagliptin	1035	30	Sitagliptin (100 mg/die) vs. glimepiride (1-6 mg/die)	-0.47% vs. -0.54%	-0.8 vs. +1.2	7% vs. 22%
Vildagliptin	3118	104	Vildagliptin (100 mg/die) vs. glimepiride (1-6 mg/die)	-0.1% vs. -0.1%	-0.3 vs. +1.2	2% vs. 18%
Vildagliptin	1007	52	Vildagliptin (100 mg/die) vs. gliclazide (80-320 mg/die)	-0.81% vs. -0.85%	+0.08 vs. +1.36	Non disponibile
Saxagliptin	858	52	Saxagliptin (5 mg/die) vs. glipizide (5-20 mg/die)	-0.74% vs. -0.80%	-1.1 vs. +1.1	3% vs 36%
Linagliptin	1551	104	Linagliptin (5 mg/die) vs. glimepiride (1-4 mg/die)	-0.16% vs. -0.36%	-1.4 vs. +1.3	7% vs 36%

Tabella 2

combinazione con metformina (riduzione di HbA1c comprese tra -0.1 e -0.81%) rispetto al trattamento con sulfoniluree in combinazione con metformina (riduzione di HbA1c comprese tra -0.1 e -0.85%) (36) (Tabella 2).

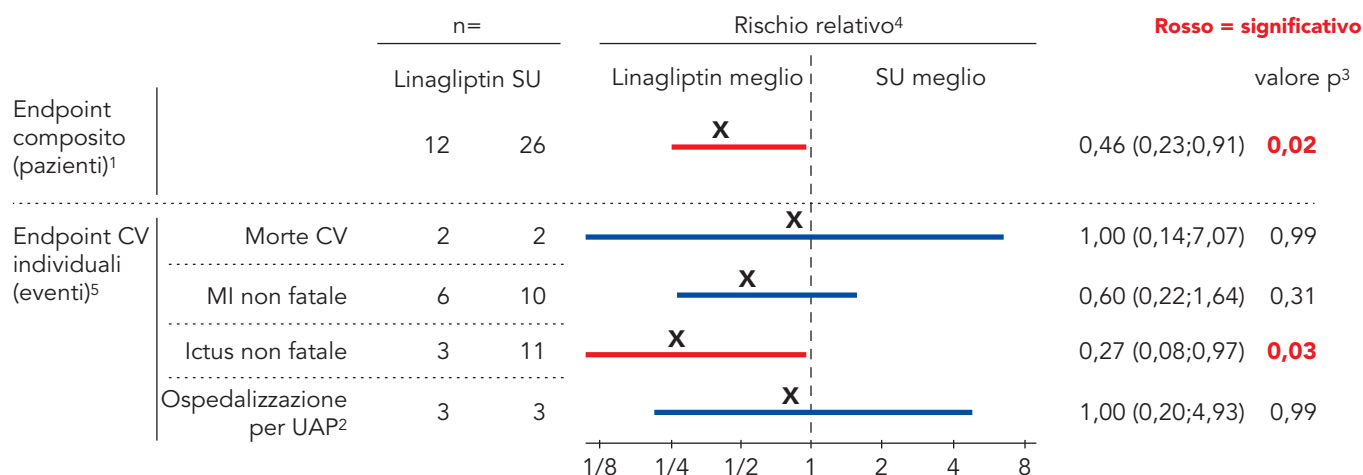
Anche il linagliptin è risultato non inferiore a glimepiride nel ridurre i valori di HbA1c in due trial di breve e di lunga durata. In uno studio contro placebo di 12 settimane, il trattamento con linagliptin alla dose di 5 mg/die ha indotto una riduzione pari a -0.73% in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con metformina che non risultava significativamente diversa dalla riduzione di -0.90% indotta dal trattamento con glimepiride. Tuttavia, nei soggetti in trattamento con linagliptin si è osservata una riduzione del peso corporeo di -0.57 Kg rispetto ad un incremento di peso di +0.73 Kg nel gruppo in trattamento con glimepiride (37). Nello studio di efficacia a lungo termine della durata di 2 anni, il trattamento con linagliptin è risultato non inferiore a glimepiride nel ridurre i valori di HbA1c (38). Le variazioni nei valori medi di HbA1c (basale =7.69%) sono state -0.16% nel gruppo trattato con linagliptin e -0.36% nel gruppo trattato con glimepiride, soddisfacendo il criterio predefinito di non-inferiorità che non doveva superare differenze >0.35% di HbA1c. La riduzione delle glicemia dopo pasto standard valutata come area sotto la curva

durante 2 ore era maggiore nel gruppo in trattamento con linagliptin rispetto al gruppo in trattamento con glimepiride (P=0.0347). L'incidenza complessiva di eventi ipoglicemici è stata 4.8 volte più bassa con linagliptin (7%) rispetto a glimepiride (36%; P<0.0001). Il peso corporeo si è ridotto nel gruppo in trattamento con linagliptin (-1.4 Kg) ed è aumentato nel gruppo in trattamento con glimepiride (+1.3 Kg; P<0.0001). Inoltre, lo studio ha valutato la sicurezza cardiovascolare attraverso un comitato di esperti che ha esaminato tutti gli eventi fatali emersi durante il trattamento, i sospetti eventi di ictus e di ischemia miocardica (compreso l'infarto miocardico), il ricovero in ospedale per scompenso cardiaco, la trombosi dello stent e le procedure di rivascolarizzazione. Il trattamento con linagliptin era inoltre associato ad un numero significativamente inferiore di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a glimepiride (12 vs. 26, rispettivamente) risultando in un rischio relativo (RR) di 0.46 (CI 95%, 0.23-0.91; P=0.0213) (38) (Figura 2).

Alcuni pazienti con diabete tipo 2 in monoterapia con una sulfonilurea non sono in grado di raggiungere gli obiettivi glicemici raccomandati a lungo termine e richiedono ulteriori interventi farmacologici per mantenere il controllo glicemico. Uno studio randomizzato contro placebo ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di linagliptin come terapia

Significativa riduzione del rischio relativo pari al 54% per gli eventi confermati dal CEC per linagliptin vs. glimepiride

Linagliptin vs. glimepiride nella terapia di fondo con metformina nel corso di 2 anni



Gruppo trattato: tutti gli eventi confermati indipendentemente dal CEC, tutti gli endpoint pre-specificati (anche per gli studi individuali) dal piano statistico di meta-analisi degli eventi CV. I pazienti possono essere stati esposti a più di un singolo evento dell'endpoint CV, per cui il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint composito è inferiore al numero totale di eventi.

1. Morte CV, MI, ictus, ospedalizzazione per angina pectoris instabile
 2. UAP = angina pectoris instabile
 3. Test del Chi quadro
 4. 95% CI bilaterale su scala logaritmica
 5. I singoli endpoint CV non costituiscono numericamente l'endpoint composito, poiché un paziente può essere soggetto a più di un evento
- CEC = Clinical Events Committee

Gallwitz B, et al. *Lancet*. 2012;380(9840):475-483

Figura 2

aggiuntiva nei pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con sulfoniluree (39). Il trattamento per 18 settimane con linagliptin si è rivelato efficace anche in queste condizioni determinando una riduzione di -0.54% dei livelli di HbA1c rispetto al basale (8.6%) che risultava significativamente maggiore rispetto al placebo (-0.07%; P <0.0001). L'incidenza di eventi ipoglicemici non è risultata significativamente differente tra i 2 gruppi (5.6% vs 4.8% per linagliptin e placebo, rispettivamente), e nessuno degli episodi di ipoglicemia è risultato grave. Non sono state riscontrate variazioni significative del peso (39). Questi risultati supportano il possibile uso di linagliptin come terapia aggiuntiva nei pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla monoterapia con sulfonilurea. Inoltre, il trattamento con linagliptin può costituire una valida opzione terapeutica come trattamento aggiuntivo in soggetti con diabete tipo 2 trattati con metformina + sulfonilurea. Infatti, l'aggiunta di linagliptin 5 mg/die per un periodo di 24 settimane alla terapia con metformina >1500 mg/die (o alla massima dose tollerata) più la dose massima tollerata di una sulfonilurea è efficace determinando una

riduzione di -0.72% dei livelli di HbA1c rispetto ad una modesta riduzione pari a -0.10% osservata con placebo (differenza -0.62%; P<0.0001) (40).

Trattamento di pazienti vulnerabili

Il trattamento dei soggetti con diabete tipo 2 affetti da insufficienza renale cronica è un problema di notevole rilevanza in considerazione del fatto che il diabete è una delle principali cause di insufficienza renale cronica che, sua volta, è associata ad aumentato rischio di mortalità. La maggiore parte dei farmaci ipoglicemizanti sono controindicati come nel caso della metformina, per via del rischio di acidosi, o non sono consigliati come nel caso delle sulfoniluree, per via del potenziale rischio di ipoglicemie da accumulo, o come nel caso dei tiazolidinedioni, per via del potenziale rischio di scompenso cardiaco e di fratture ossee. Gli inibitori di DPP-4, quali sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, e alogliptin, sono prevalentemente eliminati per via renale e la loro somministrazione in caso di insufficienza renale deve essere ridotta quando la clearance della creatinina è <50 ml /min. Al contrario, il linagliptin grazie

alla sua eliminazione per via non renale non richiede aggiustamento di dose anche in soggetti con diabete tipo 2 e insufficienza renale severa (velocità di filtrazione glomerulare $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

Infatti, uno studio ha esaminato l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con linagliptin in pazienti con diabete tipo 2, insufficienza renale severa (velocità di filtrazione glomerulare $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) e livelli di HbA1c compresi tra 7.0% e 10.0% come terapia aggiuntiva a quella in corso che includeva insulina, sulfonilurea, glinidi, pioglitazone e acarbiosio (41). Dopo 12 settimane di trattamento, il trattamento con linagliptin ha indotto una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c (-0.76%) rispetto al placebo (-0.15%) ($P=0.0001$). Analoghi risultati sono stati osservati dopo 52 settimane con il gruppo in trattamento con linagliptin che ha ottenuto una significativa riduzione dei livelli di HbA1c (-0.71%) rispetto al placebo (+0.01%; $P<0.0001$) (Figura 3).

Al termine dello studio, le dosi medie d'insulina si sono ridotte di -6.2 unità con linagliptin e -0.3 unità con il placebo. Nel gruppo in trattamento con linagliptin si osservava una riduzione del peso pari a -1.83 kg rispetto a -0.29 kg del gruppo placebo. Dopo 1 anno di trattamento, il numero di pazienti che ha avuto episodi di ipoglicemia grave era modesto in entrambi i gruppi (linagliptin 3 episodi [4.4%] vs. placebo 3 episodi [4,6%]). La funzione renale misurata mediante velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) non era alterata né dal trattamento con linagliptin né dal placebo (variazione mediana in eGFR, -0.8 vs -2.2 mL/min/1.73 m^2 , rispettivamente) (Figura 4) (41). Questi risultati confermano che il trattamento con linagliptin induce un miglioramento clinicamente significativo del controllo glicemico senza effetti collaterali in un gruppo di pazienti diabetici particolarmente vulnerabile. Questi dati supportano l'uso di linagliptin in mono-somministrazione giornaliera in pazienti con diabete tipo 2 diabete e grave insufficienza renale cronica, senza l'inconveniente di aggiustare la dose o di dovere frequentemente valutare la funzione renale per titolare la dose di farmaco. Dati preclinici suggeriscono che il trattamento con Linagliptin associazione con farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina possa indurre una riduzione della microalbuminuria e della glomerulosclerosi indipendentemente dal controllo metabolico (42). Una *post-hoc* pooled analisi contenente i dati raccolti da 4 trial randomizzati di fase III della durata di 24 settimane ha valutato gli effetti del trattamento con linagliptin 5 mg/die ($n=162$) in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali rispetto a placebo ($n=55$) in pazienti con diabete tipo 2 e albuminuria (43). Il trattamento con Linagliptin era

Riduzione dei livelli di HbA1c in pazienti con diabete tipo 2 e insufficienza renale severa (velocità di filtrazione glomerulare $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) trattati con linagliptin vs. placebo

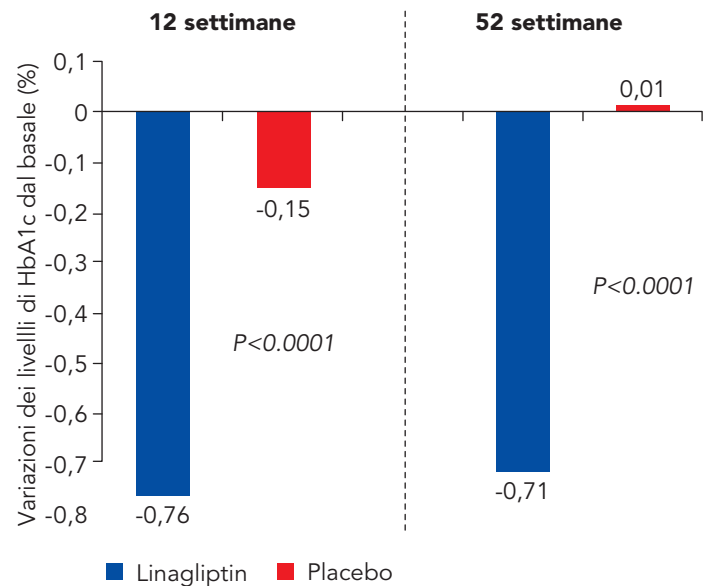


Figura 3

Riduzione media nel tempo dei livelli di HbA1c dal basale nei gruppi trattati con linagliptin vs. placebo

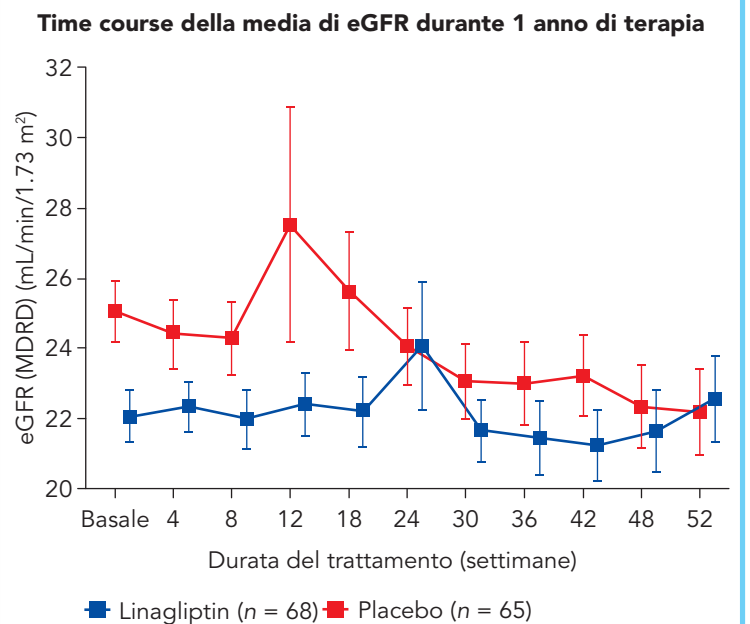


Figura 4

associato a una riduzione del 32% dell'albuminuria rispetto a una riduzione del 6% osservata nel gruppo placebo (43) indipendentemente dalle variazioni del controllo metabolico e dei valori di pressione arteriosa.

Gli inibitori di DPP-4 costituiscono una promettente terapia per i pazienti anziani per via delle loro caratteristiche di efficacia, semplicità di dosaggio giornaliero in monosomministrazione e basso rischio d'ipoglicemie. In aggiunta, il linagliptin offre il vantaggio di un'eliminazione per via non-renale che può risultare particolarmente vantaggiosa nei pazienti anziani che presentano una riduzione della funzionalità renale correlata all'età. Per esplorare questa possibilità, una *post-hoc* pooled analisi contenente i dati raccolti da 7 trial randomizzati di fase III della durata di almeno 24 settimane ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con linagliptin 5 mg/die in monoterapia o in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali in pazienti con diabete tipo 2 di età ≥ 65 anni (44). In totale, 841 pazienti erano stati trattati con linagliptin e 490 placebo. L'età media era simile (71.1 vs. 70.9 anni, rispettivamente) come pure i livelli di HbA1c basali (8.0% vs. 8.1%, rispettivamente). Il 21% dei pazienti aveva una riduzione < 60 ml/min del filtrato glomerulare e oltre l'80% dei pazienti era affetto da diabete da > 5 anni. Nei pazienti trattati con linagliptin. La riduzione media di HbA1c aggiustata per gli effetti del placebo era -0.62% ($P < 0.0001$) (Figura 5). Gli eventi avversi erano simili nei due gruppi di trattamento mentre l'incidenza d'ipoglicemia è stata inferiore nei pazienti trattati con linagliptin (21.4%) rispetto al placebo (25.7%) (44).

Inoltre, in uno studio condotto in soggetti i con diabete tipo 2 anziani (≥ 70 anni) ed inadeguato controllo metabolico ($HbA1c \geq 7.0\%$) l'aggiunta di linagliptin 5 mg/die al trattamento con metformina e/o sulfonilurea e/o insulina basale ha indotto, dopo 24 settimane, una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c (-0.61%) rispetto al placebo (+0.04%) ($P = 0.0001$) (Figura 6) (45). Il trattamento con linagliptin risultava più efficace anche in un sottogruppo ($n = 106$) di pazienti ≥ 75 anni (riduzione media di HbA1c aggiustata per gli effetti del placebo -0.73%; $P < 0.0001$). Nel gruppo in trattamento con linagliptin si osservava una riduzione ponderale di -0.2 kg rispetto a -0.6 kg del gruppo placebo. Episodi d'ipoglicemia si sono verificati nel 24.1% dei pazienti in trattamento con linagliptin e nel 16.5% dei pazienti in trattamento con placebo. Gli eventi si verificavano prevalentemente nei soggetti in concomitante trattamento con sulfonilurea e/o insulina. Un solo evento ipoglicemico grave è stato osservato in un soggetto in trattamento linagliptin in

Riduzione media nel tempo dei livelli di HbA1c dal basale nei gruppi trattati con linagliptin vs. placebo in pazienti con diabete tipo 2 con età ≥ 65 anni ed inadeguato controllo metabolico ($HbA1c \geq 7.0\%$)

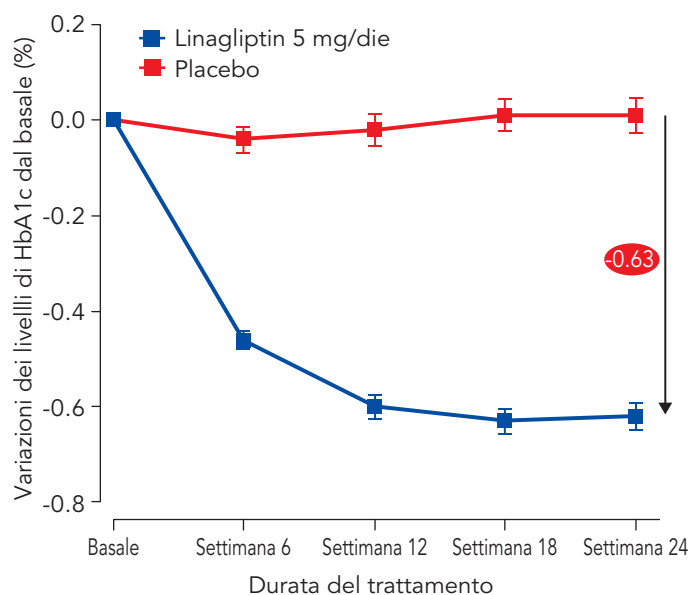


Figura 5

Riduzione media nel tempo dei livelli di HbA1c dal basale nei gruppi trattati con linagliptin vs. placebo in pazienti con diabete tipo 2 con età ≥ 70 anni ed inadeguato controllo metabolico ($HbA1c \geq 7.0\%$)

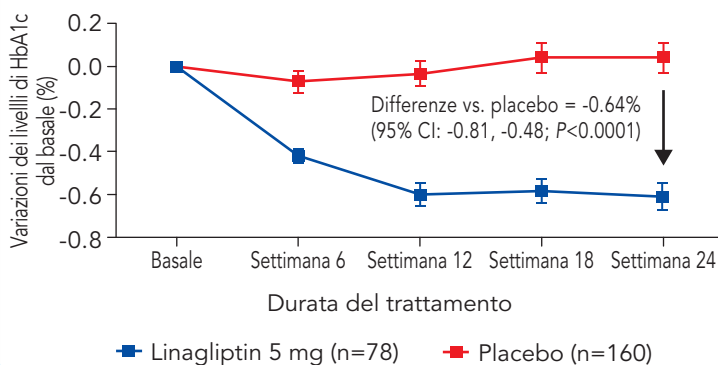


Figura 6

combinazione con metformina e sulfonilurea (45). Questi dati suggeriscono che il trattamento con linagliptin dei pazienti anziani con diabete tipo 2 è ben tollerato e può migliorare in modo significativo il controllo metabolico senza rischio di gravi ipoglicemie anche in pazienti vulnerabili anziani in trattamento con sulfonilurea e insulina.

L'incidenza complessiva di eventi avversi o di eventi avversi seri nei soggetti in trattamento con linagliptin era simile a quella dei soggetti trattati con placebo (AEs 55.8% rispetto 55.0%; SAE 2.8% rispetto 2.7%, rispettivamente).

In conclusione, i dati di questa analisi di 8 trial clinici di fase III suggeriscono che linagliptin possieda un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello del placebo senza alcun segnale di allerta sotto il profilo della sicurezza.

Sicurezza e tollerabilità

Una recente pooled analisi ha valutato la sicurezza e la tollerabilità di linagliptin analizzando i dati di 8 trial di fase III, randomizzati, in doppio cieco, della durata di almeno 12 settimane (46).

L'analisi ha incluso 3572 pazienti con diabete tipo 2 dei quali 1049 soggetti avevano ricevuto placebo e 2523 erano stati trattati con linagliptin alla dose di 5 mg/die in monoterapia o in combinazione con altri ipoglicemizzanti. Un numero inferiore di pazienti trattati con linagliptin 5 avevano interrotto lo studio a causa di eventi avversi (2.2%) rispetto a quelli trattati con placebo (2.9%). L'incidenza complessiva di eventi avversi (AEs) o di eventi avversi seri (SAE) nei soggetti in trattamento con linagliptin era simile a quella dei soggetti trattati con placebo (AEs 55.8% rispetto 55.0%; SAE 2.8% rispetto 2.7%, rispettivamente). Gli eventi avversi che si verificavano con una frequenza >2% erano le infezioni (rinofaringite, infezioni delle vie respiratorie superiori e delle vie urinarie), diarrea, mal di schiena, mal di testa e ipertensione arteriosa. I tassi complessivi di infezione sono stati 19.5% per linagliptin e 21.4% per il placebo. Tassi inferiori o simili di eventi avversi rispetto al placebo sono stati osservati con linagliptin per quanto riguarda infezioni delle alte vie respiratorie (3.3% vs. 4.9%), cefalea (2.9% vs. 3.1%), mal di schiena (2.0% vs. 2.6%), infezione delle vie urinarie (2.2% vs. 2.7%), patologie del sangue e del sistema linfatico (1.0% vs 1.2%), ipersensibilità (0.1% vs 0.1%), aumento degli enzimi epatici (0.1% e 0.1%) e aumento della creatinemia (0.0% e 0.1%). Il trattamento con linagliptin era associato ad un modesto aumento rispetto al placebo della frequenza rinofaringite (5.9% vs 5.1%) e tosse (1.7% vs 1.0%) (46).

Disturbi gastrointestinali sono stati osservati nel 10.5% dei pazienti trattati con linagliptin e nell'11.4% dei pazienti trattati con placebo. La diarrea è stato l'unico evento avverso gastrointestinale che si è verificato con un'incidenza \geq 2% (2.1% per linagliptin e placebo). Nel complesso, l'effetto di linagliptin sul peso è risultato neutro e non vi era alcuna evidenza di incremento ponderale con linagliptin (+0.3%) rispetto al placebo (+0.2%) (46).

L'incidenza di ipoglicemia è stata 8.2% per linagliptin e 5.1% per il placebo. Episodi di grave ipoglicemia sono stati riportati solo nel 0.2% dei pazienti in ciascun gruppo. L'incidenza leggermente più elevata d'ipoglicemie associa-

to con linagliptin era quasi esclusivamente attribuibile alla terapia di combinazione con sulfonilurea. Negli studi in cui i pazienti ricevevano sulfonilurea, l'incidenza di ipoglicemia nei gruppi trattati con linagliptin rispetto al placebo è stata del 20.7% e del 13.3%, rispettivamente. Al contrario, negli studi dove il trattamento con sulfonilurea non era consentito, la frequenza di eventi ipoglicemici con linagliptin è stata molto bassa (0.6%) e simile al placebo (1.0%). L'incidenza di ipoglicemia con linagliptin è stato anche molto bassa anche nei pazienti vulnerabili, come gli anziani o quelli con insufficienza renale cronica (46).

Nell'analisi pooled non vi era alcun segnale di rischio per pancreatite acuta. Complessivamente, nell'intero programma di sviluppo clinico di linagliptin, si è osservato un tasso di incidenza di pancreatite di un caso ogni 538 anni-persona nei pazienti randomizzati a linagliptin rispetto a 0 in 433 anni-persona per quelli randomizzati al comparatore. Inoltre, i risultati di questa analisi pooled degli studi clinici con linagliptin sinora riportati mostrano una incidenza molto bassa di cancro sia nel braccio linagliptin (0.2%) e nel braccio placebo (0.5%).

In conclusione, i dati di questa analisi di 8 trial clinici di fase III suggeriscono che linagliptin possieda un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello del placebo senza alcun segnale di allerta sotto il profilo della sicurezza.

Conclusioni

Linagliptin è un inibitore della DPP-4 recentemente approvato dalle autorità regolatorie per il trattamento del diabete tipo 2 sia in monoterapia, in pazienti non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico e per i quali la metformina non è tollerata o è controindicata, sia come terapia di combinazione, in associazione con metformina, sulfonilurea + metformina o pioglitazone. Le caratteristiche comuni agli altri inibitori della DPP-4 comprendono l'efficacia terapeutica (15,16), la mono-somministrazione giornaliera per via orale, l'effetto neutro sul peso corporeo e un basso rischio di ipoglicemia (16). Come per gli altri inibitori della DPP-4, la somministrazione concomitante di linagliptin e di un secretagogo dell'insulina si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia e, pertanto, in questi casi è giustificata una riduzione della dose del secretagogo per evitare episodi di ipoglicemia. Nel complesso, l'evidenza clinica attualmente disponibile suggerisce che linagliptin è

generalmente ben tollerato nella maggior parte dei pazienti, con un profilo di tollerabilità e sicurezza paragonabile a quelli di altri inibitori della DPP-4 e con un promettente profilo dal punto di vista cardiovascolare (47).

Una risposta definitiva sull'impatto del linagliptin sul rischio cardiovascolare sarà ottenuta dall'analisi dei risultati del trial randomizzato, in doppio cieco, denominato CAROLINA (An Active Comparator Cardiovascular Outcome Study of the DPP-4 Inhibitor Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk), disegnato per confrontare l'impatto di linagliptin 5 mg/die e di glimepiride 4 mg/die sugli eventi cardiovascolari in 6000 pazienti con diabete tipo 2 ad elevato rischio cardiovascolare (48).

E' da sottolineare, tuttavia, che il linagliptin ha un profilo unico di farmacocinetica con un forte legame con le proteine e linagliptin è il solo inibitore di DPP-4 con una eliminazione non per via non-renale ma entero-epatica. Questo è un importante vantaggio per il gran numero di pazienti diabetici con insufficienza renale cronica anche grave. Inoltre, i pazienti più anziani a causa del declino progressivo con l'età della funzione renale potrebbero beneficiare di linagliptin. Linagliptin, unico nella classe degli inibitori di DPP-4, può essere utilizzato in modo sicuro in questi gruppi di pazienti senza aggiustamenti di dose e senza alcun monitoraggio della funzione renale.

Le linee guida dell'American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology raccomandano gli inibitori di DPP-4 come una delle scelte preferenziali per l'inizio della terapia nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e livelli di HbA1c tra 6.5% e 7.5% o in combinazione con altri ipoglicemizzanti nei pazienti con livelli di HbA1c $\geq 7.6\%$ (47). Il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) raccomanda di considerare gli inibitori di DPP-4 come terapia di seconda linea, al posto di una sulfonilurea, in pazienti a rischio significativo di ipoglicemia o delle sue complicanze; in particolare, gli anziani, gli individui con lavori più pericolosi, o coloro che vivono da soli possono trarre beneficio dal trattamento con inibitori della DPP-4 (50).

Bibliografia

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
2. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:492-8.
3. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:741-4.
4. Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition

potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 in the anesthetized pig. *Diabetes*. 1998;47:764-9.

5. Deacon CF, Holst JJ. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:133-40.

6. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Dugi KA. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:542-550.

7. Ahrén B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:869-75.

8. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 7-18.

9. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*. 1993;214:829-835.

10. Neumiller JJ, Setter SM. Review of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2012;34: 993-1005.

11. Tradjenta (linagliptin) [package insert]. Ridgefield, Conn: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2011.

12. Gallwitz B. Linagliptin-a novel dipeptidyl peptidase inhibitor for type 2 diabetes therapy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:1-11.

13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.

14. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.

15. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*. 2012; 38:89-101 .

16. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012; 34:1247-1258.

17. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 1061-1072.

18. Fuchs H, Tillement JP, Urien S, et al. Concentration-dependent plasma protein binding of the novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor BI 1356 due to saturable binding to its target in plasma of mice, rats and humans. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61:55-62.

19. Fuchs H, Binder R, Greischel A. Tissue distribution of the novel DPP-4 inhibitor BI1356 is dominated by saturable binding to its target in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2009;30:229-40.

20. Hüttner S, Graefe-Mody EU, Withopf B, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48:1171-1178.

21. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes

- patients. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:786-794.
22. Blech S, Ludwig-Schwelling E, Gräfe-Mody EU, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:667-678.
 23. Eckhardt M, Huel N, Himmelsbach F, et al. 3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d] pyridazin-4-ones: a class of potent DPP-4 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18:3158-62.
 24. Gallwitz B. Small molecule dipeptidylpeptidase IV inhibitors under investigation for diabetes mellitus therapy. *Exp Opin Invest Drugs.* 2011;20:723-32.
 25. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diab Obes Metab.* 2011;13 :939-946.
 26. Horie Y, Kanada S, Watada H, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin: a 4-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japanese type 2 diabetes patients. *Clin Ther.* 2011;33: 973-89.
 27. Friedrich C, Ring A, Brand T, Sennewald R, Graefe-Mody EU, Woerle HJ. Evaluation of the pharmacokinetic interaction after multiple oral doses of linagliptin and digoxin in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;36:17-24.
 28. Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, Withopf B, Dugi KA. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1963-72.
 29. Graefe-Mody EU, Jungnik A, Ring A, Woerle HJ, Dugi KA. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin and pioglitazone in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:652-61.
 30. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:258-267.
 31. Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 1145-1154.
 32. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Esposito Diabetes Obes Metab.* 2011;13:594-603.
 33. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:65-74.
 34. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:565-574.
 35. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin 2.5mg twice daily versus 5mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1465-74.
 36. Scheen AJ, Paquot N. Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet.* 2012 380:450-452.
 37. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27:1409-1419.
 38. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial *Lancet.* 2012; 380:475-83.
 39. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, Patel S, von Eynatten M, Woerle HJ. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2012; 34:1909-1919.
 40. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulfonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28:1352-1361.
 41. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36:237-244.
 42. Alter ML, Ott IM, von Websky K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2012;36:119-130.
 43. Groop PH, 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; 36:3460-3468.
 44. Patel S, Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Neubacher D, von Eynatten M, Woerle H-J. Safety and efficacy of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: evidence from 1331 individuals aged ≥65 years. *Diabetologia* 2012; 55:(Suppl 1): S351.
 45. Barnett A, Huisman H, Jones R, Von Eynatten M, Patel S, Woerle H-J. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1413-23.
 46. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ, von Eynatten M. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:470-478.
 47. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:3.
 48. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. Rationale and design of the CAROLINA Trial: An active comparator cardiovascular outcome study of the DPP-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes.* 2011;60 (Suppl 1):1103P.
 49. Rodbard HW, Davidson JA, Garber AJ, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15:540-559.
 50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2009. www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf. Accessed January 12, 2012.

Antiaggregazione piastrinica con ASA: oltre la prevenzione cardiovascolare?

Antonio Camerota, Pierpaolo De Ciantis, Daniela Mastroiacovo, Giovambattista Desideri
Cattedra di Geriatria, Università degli Studi dell'Aquila

Limitare l'uso dell'aspirina ai soli casi di prevenzione secondaria avrebbe come conseguenza inevitabile il fatto di privare dei possibili benefici dell'antiaggregazione con aspirina una quota non trascurabile di pazienti a elevato rischio cardiovascolare per i quali i vantaggi di aspirina certamente supererebbero i potenziali effetti indesiderati

L'aspirina, chimicamente acido acetilsalicylico, è probabilmente il più antico farmaco ancora di largo utilizzo nella pratica clinica e ad oltre cento anni dalla sua scoperta è ancora un farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare. La protezione cardiovascolare esercitata dall'aspirina è dovuta alla sua capacità di interferire con l'aggregazione piastrinica grazie all'acetilazione irreversibile del residuo di serina in posizione 530 della ciclossigenasi 1 piastrinica, modifica che rende il sito catalitico di questo enzima inaccessibile al suo substrato enzimatico con conseguente inibizione della sintesi di prostaglandina H₂, step fondamentale nella catena biosintetica che genera prostanoidei (1). La conseguente riduzione della produzione da parte delle piastrine di trombossano A₂, molecola dotata di un potente effetto vasocostrittore ed antiaggregante, è alla base dell'efficacia dell'aspirina nel prevenire gli eventi vascolari (2). Tra gli studi "pionieristici" che rappresentano ormai pietre miliari nell'entusiasmante percorso scientifico che ha portato all'uso dell'aspirina in prevenzione secondaria una "menzione speciale" va al Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), condotto in pazienti con infarto miocardico acuto randomizzati a ricevere entro 24 ore dall'evento acuto aspirina (160 mg/die per 1 mese), streptochinasi, entrambi i farmaci o placebo (3). Il trattamento con aspirina determinò una riduzione della mortalità cardiovascolare a 5 settimane del 23%, risultato sovrapponibile a quello osservato nei pazienti trattati con streptochinasi (-25%) (3). Lo studio fornì anche la dimostrazione che l'effetto protettivo dei 2 farmaci era sinergico, come evidenziato dalla riduzione della mortalità del 40% nei pazienti che avevano ricevuto entrambi i tratta-

menti (3). Questi risultati eccezionali hanno trovato successivamente conferma in numerosi altri studi che hanno dimostrato in modo inequivocabile l'efficacia dell'aspirina in prevenzione secondaria. La nota metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration pubblicata nel 2002, che ha incluso 287 studi per un totale di oltre 210.000 pazienti, dimostrava l'efficacia protettiva di aspirina nella maggioranza dei pazienti ad elevato rischio di eventi vascolari occlusivi con una riduzione dell'outcome combinato (infarto miocardico non fatale, stroke non fatale e mortalità da cause vascolari) di circa un quarto, dell'infarto miocardico non fatale di un terzo, dello stroke non fatale di un quarto e della mortalità vascolare di un sesto (4). Una seconda metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration pubblicata nel 2009, che includeva 16 studi per un totale di circa 17.000 pazienti, confermava l'efficacia dell'aspirina in prevenzione secondaria con una riduzione assoluta degli eventi vascolari seri (6.7% aspirina vs 8.2% controllo per anno, $p < 0.0001$) ed una riduzione di circa un quinto di tutti i casi di stroke (2.08% vs 2.54% per anno, $p = 0.002$) e degli eventi coronarici (4.3% vs 5.3% per anno, $p < 0.0001$) a fronte di un aumento non significativo dei casi di stroke emorragico (5). Queste solide evidenze scientifiche hanno portato all'indicazione da parte di tutte le linee guida di prevenzione cardiovascolare all'utilizzo dell'aspirina in prevenzione secondaria

Queste solide evidenze scientifiche hanno portato all'indicazione da parte di tutte le linee guida di prevenzione cardiovascolare all'utilizzo dell'aspirina in prevenzione secondaria.

Nei pazienti che hanno già avuto un evento vascolare, infatti, i vantaggi legati all'assunzione di aspirina sono nettamente superiori rispetto al rischio di complicanze, principalmente rappresentate dai sanguinamenti gastrointestinali.

(6,7,8). Nei pazienti che hanno già avuto un evento vascolare, infatti, i vantaggi legati all'assunzione di aspirina sono nettamente superiori rispetto al rischio di complicanze, principalmente rappresentate dai sanguinamenti gastrointestinali. L'effetto protettivo di aspirina a livello cardiovascolare, infatti, cresce parallelamente al rischio di eventi mentre il rischio di complicanze emorragiche resta sostanzialmente stabile a prescindere dal profilo di rischio cardiovascolare (9). È evidente, quindi, che il rapporto rischio/beneficio legato all'assunzione dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare tende progressivamente a spostarsi a favore del beneficio al crescere del livello di rischio del singolo paziente. Questo concetto è probabilmente alla base delle incertezze che nel corso degli anni si sono andate accumulando intorno all'uso dell'aspirina in prevenzione primaria. La metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration del 2009, ad esempio, se da un lato aveva confermato l'efficacia dell'aspirina in prevenzione secondaria, dall'altro aveva lasciato dubbi sull'efficacia di questo farmaco in prevenzione primaria (5). Analizzando i dati derivanti dai 95.000 partecipanti arruolati nei 6 studi di prevenzione primaria inclusi nella metanalisi risultava evidente una riduzione del 12% degli eventi vascolari seri (0.51% aspirina vs 0.57% controllo per anno, $p=0.0001$) principalmente dovuta ad una riduzione di un quinto dei casi di infarto miocardico non fatale (0.18% vs 0.23% per anno, $p<0.0001$) mentre il beneficio in termini di prevenzione dello stroke non era significativo (0.20% vs 0.21% per anno, $p=0.4$: stroke emorragico 0.04% vs 0.03%, $p=0.05$; altri stroke 0.16% vs 0.18% per anno, $p=0.08$), come pure non vi erano differenze significative nella mortalità vascolare (0.19% vs 0.19% per anno, $p=0.7$). L'assunzione di aspirina risultava, inoltre, associata ad una maggiore frequenza di sanguinamenti gastrointestinali e extracranici (0.10% vs 0.07% per anno, $p<0.0001$) (5). I diversi studi che hanno testato l'efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria, invero, hanno prodotto risultati discordanti con alcune evidenze a favore dell'uso dell'aspirina non confermate da altri studi. A questo riguardo la metanalisi di Bartolucci et al., che ha incluso 6 studi sull'uso

dell'aspirina in prevenzione primaria, ha dimostrato una riduzione significativa del rischio della malattia coronarica totale (odds ratio: 0.772, 95% CI: 0.70-0.86; $p<0.001$), dell'infarto miocardico non fatale (odds ratio: 0.755, 95% CI: 0.67-0.85; $p<0.001$) e degli eventi cardiovascolari totali (odds ratio: 0.852, 95% CI: 0.79-0.92; $p<0.001$) unitamente ad un trend verso una riduzione non significativa del rischio di stroke (odds ratio: 0.945, 95% CI: 0.84-1.06; $p=0.336$), mortalità cardiovascolare (odds ratio: 0.893, 95% CI: 0.72-1.10; $p=0.603$) e mortalità per tutte le cause (odds ratio: 0.935, 95% CI: 0.87-1.00; $p=0.071$) (10). Invero, analizzando i diversi studi di prevenzione primaria un elemento che balza agli occhi è la disomogeneità del profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti arruolati nei diversi studi, in alcuni casi molto basso in altri casi adeguatamente elevato da giustificare appieno l'uso dell'aspirina (10). A tale riguardo è interessante notare come nei pazienti arruolati negli studi Hypertension Optimal Treatment (HOT) e Physicians' Health Study (PHS) sia stata osservata una riduzione del rischio della malattia coronarica totale, dell'infarto miocardico non fatale e degli eventi cardiovascolari totali mentre tale effetto non sia stato osservato nei partecipanti al Women's Health Study (WHS) e al British Doctors' Trial (BDT) che erano caratterizzati da un profilo di rischio più basso (10). A conferma di ciò, l'efficacia protettiva di aspirina nei pazienti arruolati nello studio HOT è risultata più evidente in presenza di una moderata compromissione delle funzione renale tale da conferire ai pazienti un ulteriore carico di rischio cardiovascolare (Figura 1) (11). Analogamente, nel PHS il vantaggio legato

Effetto della terapia antiaggregante con aspirina sugli eventi vascolari nei pazienti ipertesi con creatininemia >1.3 mg/dL arruolati nello studio Hypertension Optimal Treatment

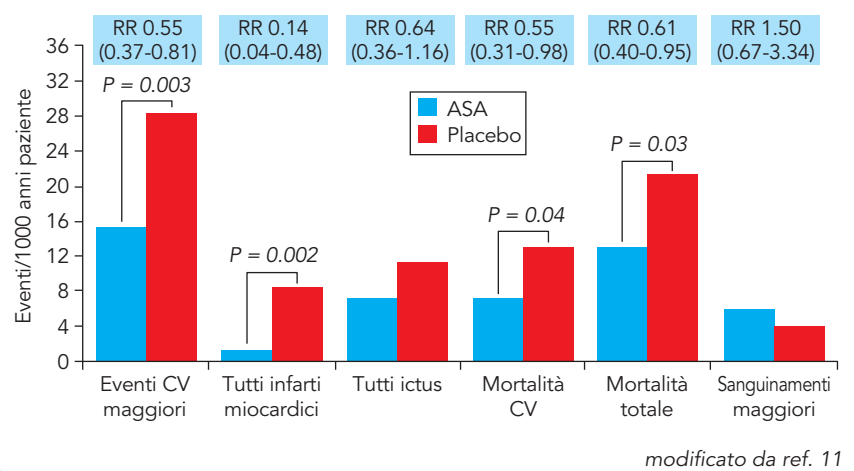
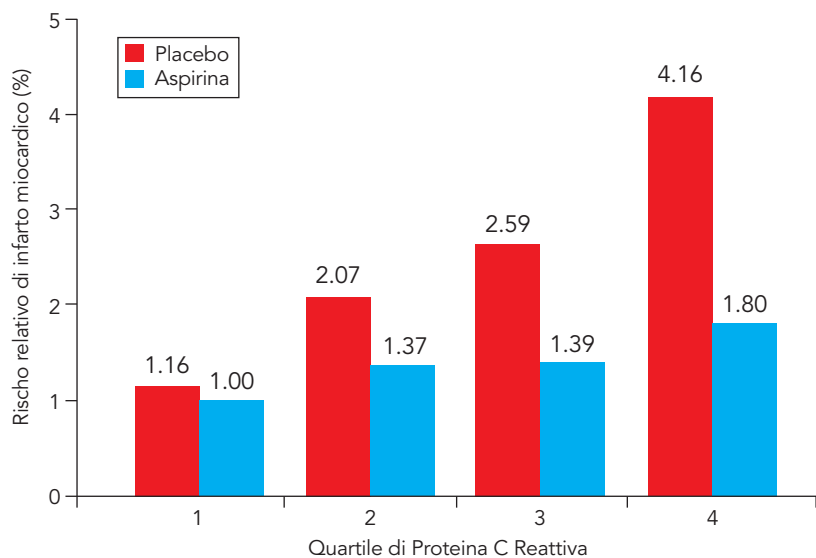


Figura 1

Effetto della terapia antiaggregante con aspirina sul rischio di infarto miocardico nei diversi quartili di PCR nei partecipanti al Physician Health Study (PHS)



modificato da ref. 12

Figura 2

all'assunzione di aspirina è risultato più evidente nei pazienti che presentavano aumentati livelli circolanti di proteina C reattiva (Figura 2) (12). Anche i dati derivanti dagli studi di prevenzione primaria condotti nella popolazione diabetica mostrano risultati non concordanti (13), probabilmente anche in ragione di alcune criticità degli studi medesimi quali, ad esempio, la ridotta dimensione campionaria dello studio Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) (14) e la breve durata del follow up nello studio Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD), evidentemente inadeguata per consentire il raggiungimento della significatività statistica all'interessante trend verso una riduzione degli eventi emersa nel corso dello studio (15). In questo studio, che ha arruolato 2539 pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressa storia di malattia aterosclerotica, seguiti durante un follow-up medio di 4.37 anni, la terapia con aspi-

Infatti, se da un lato le linee guida della European Society of Cardiology relegano l'uso dell'aspirina alla prevenzione secondaria, quelle dell'American College of Chest Physician e dell'American Diabetes Association raccomandano l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria in presenza di un rischio cardiovascolare moderato o elevato (>10% a 10 anni).

rina è risultata, infatti, associata ad una riduzione non significativa del 20% (hazard ratio: 0.80, 95% CI: 0.58-1.10) dell'endpoint primario cumulativo che comprendeva morte improvvisa, morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, ictus ischemico ed emorragico, angina instabile, angina da sforzo di nuova insorgenza, attacco ischemico transitorio, vasculopatia periferica o aortica (15). È interessante notare come l'analisi per sottogruppi abbia dimostrato come il trattamento con aspirina fosse associato ad una riduzione significativa del rischio per l'endpoint primario nei soggetti di età 65 anni (hazard ratio: 0.68, 95% CI: 0.46-0.99) a suggerire la possibilità di una maggiore efficacia in presenza di un profilo di rischio più elevato, nel caso specifico evidentemente legato all'età più avanzata (15). Non sorprende, quindi, che la metanalisi di Bartolucci et al. del 2011, che ha incluso i dati derivanti dagli studi di prevenzione primaria condotti nella popolazione generale ed in soggetti diabetici, abbia dimostrato da un lato una riduzione signifi-

cativa degli eventi cardiovascolari e dell'infarto miocardico non fatale, ma non dell'incidenza di stroke, della mortalità cardiovascolare, della mortalità per tutte le cause e della malattia coronarica totale, e dall'altra una spiccata disomogeneità dei risultati degli studi inclusi nella metanalisi nei riguardi dei diversi outcome considerati (16). La non evidenza di un beneficio netto in termini di riduzione della mortalità in corso di trattamento con aspirina nei pazienti senza storia di malattia cardiovascolare rappresenta, evidentemente, un elemento di criticità in quanto la riduzione degli eventi non fatali potrebbe non essere sufficiente a controbilanciare il rischio di eventi emorragici. Questa tematica è stata oggetto di un'ulteriore metanalisi da parte di Raju et al. che ha incluso 9 trial randomizzati per un totale di oltre 100.000 partecipanti senza anamnesi di malattia cardiovascolare (17). Questa metanalisi ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità totale (rischio relativo: 0.94; 95% CI: 0.88-1.00) nei pazienti che assumevano aspirina in prevenzione primaria unitamente ad una riduzione dell'infarto miocardico (rischio relativo: 0.83; 95% CI: 0.69-1.00), dell'ictus ischemico (rischio relativo: 0.86; 95% CI: 0.75-0.98) e dell'outcome composito di infarto miocardico, ictus e mortalità cardiovascolare (rischio relativo: 0.88; 95% CI: 0.83-0.94), pur senza modificare la mortalità cardiovascolare considerata separatamente (rischio relativo: 0.96; 95% CI: 0.84-1.09) (17). La scarsa uniformità dei risultati dei diversi studi sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria e delle

metanalisi derivate da questi studi si riflette nella non completa concordanza delle indicazioni delle diverse linee guida in tema di utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria. Infatti, se da un lato le linee guida della European Society of Cardiology relegano l'uso dell'aspirina alla prevenzione secondaria (6), quelle dell'American College of Chest Physician (7) e dell'American Diabetes Association (8) raccomandano l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria in presenza di un rischio cardiovascolare moderato o elevato (>10% a 10 anni). Probabilmente la valutazione del rischio cardiovascolare globale come elemento cardine nel percorso decisionale che deve guidare il clinico nella scelta se impostare o meno una profilassi con aspirina in chi non ha avuto ancora eventi cardiovascolari è quella che maggiormente corrisponde ad un ragionamento fisiopatologico che opportunamente porta a considerare diversi livelli di rischio nel singolo paziente. In linea con questo approccio le raccomandazioni della United States Preventive Services Task Force evidenziano in modo molto chiaro come per un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% il vantaggio derivante dall'assunzione di aspirina superi nettamente il rischio di effetti indesiderati (18). Questo tipo di approccio, peraltro, appare perfettamente in linea con quello comunemente usato per la gestione del rischio connesso ai

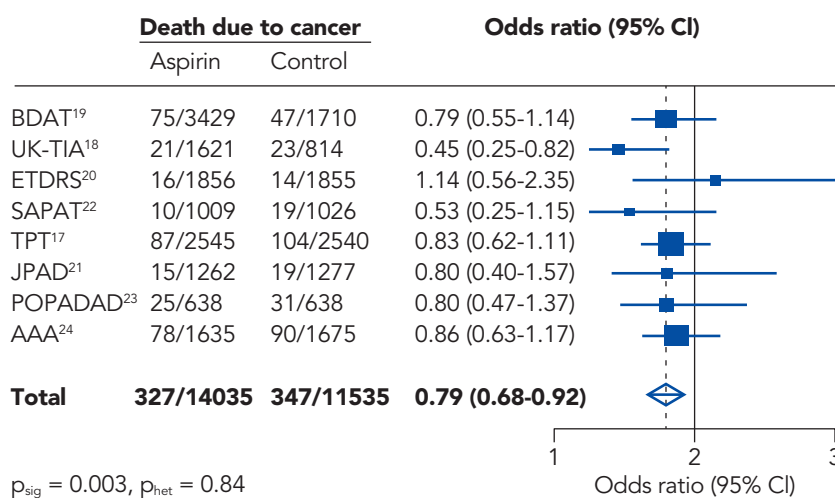
In linea con questo approccio le raccomandazioni della United States Preventive Services Task Force evidenziano in modo molto chiaro come per un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% il vantaggio derivante dall'assunzione di aspirina supera nettamente i rischi di effetti indesiderati.

livelli di colesterolo (6) o di pressione arteriosa (19); i target di colesterolo LDL e di pressione arteriosa vengono, infatti, considerati non solo in base alla storia di pregressi eventi cardiovascolari ma, più in generale, sulla scorta del profilo di rischio cardiovascolare globale.

Nel corso degli ultimi anni alcune evidenze hanno portato ad ipotizzare che nella scelta se utilizzare o meno l'aspirina in chi non ha mai avuto eventi cardiovascolari debbano essere considerati anche i potenziali benefici che potrebbero derivare dall'assunzione di questo farmaco in ambiti patologici apparentemente distanti da quello delle malattie cardiovascolari. A questo riguardo, nel recente passato alcune interessanti ricerche avevano suggerito la possibilità che l'assunzione di aspirina potesse tradursi in un miglioramento della prognosi in pazienti in cui era stata posta la diagnosi di neoplasia del colon-retto. Queste evidenze hanno rappresentato il presupposto scientifico per una metanalisi di Rothwell et al

che, analizzando i dati derivanti da 8 studi randomizzati che prevedevano l'assunzione giornaliera di aspirina per un totale di 25.570 pazienti, ha dimostrato una significativa riduzione del mortalità per cancro nei pazienti che assumevano aspirina (odds ratio: 0.79; 95% CI: 0.68-0.92, p=0.003) (Figura 3) (20). Analizzando i dati individuali disponibili per 23.535 pazienti è emerso che il beneficio derivante dall'assunzione di aspirina diventava evidente a partire da 4 anni di follow-up con una riduzione del rischio di circa il 20%, principalmente sostenuta da una riduzione della mortalità per patologia neoplastiche del 34% dopo 5 anni (hazard ratio per tutte le neoplasie: 0.66, 95% CI: 0.50-0.87; p=0.003; hazard ratio per le neoplasie gastrointestinali: 0.46; 95% CI: 0.27-0.77; p=0.003) (20). Analizzando i dati degli studi che prevedevano un più lungo follow-up è risultata evidente una riduzione della mortalità del 20% ancora dopo 20 anni. Il periodo di latenza di

Effetto del trattamento con aspirina sulla mortalità per cancro in diversi studi clinici



BDAT, British Doctors Aspirin Trial; UK-TIA, UK transient ischaemic attack trial; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SAPAT, Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial; TPT, Thrombosis Prevention Trial; JPAD, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; POPADAD, Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes. AAA, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis

modificato da ref. 20

Figura 3

Una seconda metanalisi di Rothwell et al. ha dimostrato che la riduzione della mortalità per neoplasie a partire da 5 anni di follow-up era la principale responsabile della significativa riduzione della mortalità da cause non vascolari osservata nei pazienti che assumevano aspirina.

Invero, numerose evidenze suggeriscono l'esistenza di un importante cross-talk tra piastrine attivate e cellule neoplastiche mediato dall'espressione di recettori di superficie e dalla produzione di citochine che reciprocamente influenzano la biologia delle cellule neoplastiche e delle piastrine.

5 anni prima di osservare una riduzione della mortalità per cancro era evidente per i tumori dell'esofago, del pancreas, del cervello e del polmone mentre tale latenza era maggiore per i tumori dello stomaco, del colon-retto e della prostata. Per i tumori dell'esofago e del polmone il beneficio è risultato confinato agli adenocarcinomi (20). I risultati di questa metanalisi hanno fornito la prima evidenza nell'uomo di una possibile riduzione della mortalità per neoplasie in corso di trattamento con aspirina. Una seconda metanalisi di Rothwell et al. ha dimostrato che la riduzione della mortalità per neoplasie a partire da 5 anni di follow-up (odds ratio: 0.63; 95% CI: 0.49-0.82; $p=0.0005$) era la principale responsabile della significativa riduzione della mortalità da cause non vascolari (odds ratio: 0.88; 95% CI: 0.78-0.96; $p=0.003$) osservata nei pazienti che assumevano aspirina (21). Analizzando i dati disponibili per singolo paziente questa metanalisi ha evidenziato anche una riduzione dell'incidenza di neoplasie, sia negli uomini che nelle donne, indipendente dall'età e dal fumo (21). È interessante notare come gli effetti dell'aspirina sugli outcome considerati mostrassero una diversa evoluzione temporale: gli effetti sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari e il rischio emorragico tendevano, infatti, ad attenuarsi nel tempo mentre quello sul rischio di neoplasie era l'unico a rimanere significativo dopo 3 anni (20). Una terza metanalisi di Rothwell et al, che ha incluso 5 trial randomizzati per un totale di 17.285 partecipanti, ha dimostrato una riduzione del rischio di neoplasie con diffusione metastatica nei pazienti che assumevano aspirina (hazard ratio: 0.64, 95% CI 0.48-0.84, $p=0.001$; hazard ratio per adenocarcinoma: 0.54, 95% CI 0.38-0.77, $p=0.0007$; hazard ratio per gli altri tumori solidi: 0.82, 95% CI 0.53-1.28, $p=0.39$) soprattutto dovuta ad una riduzione della proporzione dei casi di adenocarcinoma metastatico (odds ratio 0.52, 95% CI 0.35-0.75, $p=0.0006$)

(22). In particolare, l'assunzione di aspirina è risultata associata ad una riduzione del rischio di adenocarcinoma già metastatico al momento della diagnosi (hazard ratio: 0.69, 95% CI 0.50-0.95, $p=0.02$) e del rischio di sviluppo di metastasi nel corso del follow-up (hazard ratio: 0.45, 95% CI 0.28-0.72, $p=0.0009$) soprattutto nei pazienti con neoplasia del colon-retto (hazard ratio: 0.26, 95% CI 0.11-0.57, $p=0.0008$) ed in quelli che avevano continuato ad assumere aspirina fino al momento della diagnosi e oltre (hazard ratio: 0.31, 95% CI 0.15-0.62, $p=0.0009$) (22). Queste evidenze, sia pur molto intriganti, devono essere necessariamente interpretate con la giusta cautela. Infatti, né la mortalità per cancro né l'incidenza di neoplasie erano outcome prespecificati degli studi di prevenzione cardiovascolare inclusi delle metanalisi sopra riportate. Inoltre, nelle metanalisi di Rothwell (20,21,22) non sono inseriti i dati degli studi WHS (23) e PHS (24) nei quali non era stato osservato alcun effetto dell'aspirina sulla prevenzione delle neoplasie, anche se la posologia a giorni all'alterni prevista in questi studi (rispetto a quella quotidiana degli altri studi) poteva evidentemente giustificare questo approccio metodologico. Per quanto attiene gli aspetti farmacologici di questo presunto effetto chemoprotettivo di aspirina, la necessità di un certo periodo di latenza prima che questo effetto protettivo nei confronti della patologia neoplastica cominci ad estrinsecarsi (20,21) è suggestivo di una possibile interferenza del farmaco con i meccanismi di cancerogenesi, dato questo che fornisce la plausibilità biologica a quanto emerso dalle metanalisi sopra riportate. In realtà, l'effetto chemoprotettivo di aspirina sembra riassumere le caratteristiche dell'effetto di protezione cardiovascolare di questo farmaco, ossia l'adeguatezza della monosomministrazione giornaliera (nonostante l'emivita in circolo del farmaco di 15-20 minuti) e la saturabilità dell'effetto protettivo a basse dosi (25). L'effetto protettivo di aspirina, infatti, è evidente ai dosaggi comunemente utilizzati per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (22) ad indicare la possibilità che una persistente attivazione piastrinica possa essere coinvolta nei meccanismi di cancerogenesi e di diffusione metastatica. Invero, numerose evidenze suggeriscono l'esistenza di un importante cross-talk tra piastrine attivate e cellule neoplastiche mediato dall'espressione di recettori di superficie e dalla produzione di citochine che reciprocamente influenzano la biologia delle cellule neoplastiche e delle piastrine (26). A questo riguardo è stato ipotizzato che una persistente attivazione piastrinica trombobossano-dipendente possa determinare un'aumentata produzione da parte delle piastrine medesime di fattori proangiogenici, quali il trombos-

sano A2, il platelet derived growth factor ed il transforming growth factor beta, e proinfiammatori, quali la prostaglandina E2 e l'interleuchina 1 beta, che agendo a livello delle cellule endoteliali e stromali determinano up-regolazione della ciclossigenasi 2 con aumentata produzione di prostaglandina E2 che a sua volta determina un aumento dell'angiogenesi e della proliferazione cellulare ed una riduzione dell'apoptosi (27). In linea con queste evidenze, nei pazienti portatori della mutazione PIK3CA della fostatidilinositolo 3 chinasi, che determina una spiccata upregolazione dell'atti-

vità della ciclossigenasi 2, l'assunzione di aspirina è associata ad una riduzione del rischio di morte dell'82% (Figura 4) (28). Nel caso in cui questi risultati preliminari trovassero conferma in studi di più ampie dimensioni, considerando che questa mutazione si riscontra in un caso su sei di neoplasia del colon-retto, l'aspirina diventerebbe il più farmaco "vecchio" utilizzabile per una terapia adiuvante mirata. Ulteriori conferme del fatto che ci si trovi di fronte ad un farmaco che, sia pur con una storia di oltre un secolo, non finisce mai di sorprenderci in positivo è anche la dimostrazione di efficacia dell'aspirina nella prevenzione della preeclampsia (29) e del tromboembolismo venoso (30). Last but not least, alcune interessanti evidenze suggeriscono la possibilità che l'assunzione regolare di aspirina possa tradursi in effetti benefici sulle funzioni cognitive (31) aprendo le porte alla possibilità di arginare la diffusione epidemica della demenza prevista per gli anni a venire a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. Quattro studi di prevenzione primaria attualmente in corso, per un totale di circa 50 mila pazienti ad elevato rischio cardiovascolare perché diabetici (ASCEND e ACEPT-D) (32,33), anziani (ASPREE) (34) o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare (ARRIVE) (35) chiariranno probabilmente i dubbi sul profilo rischio/beneficio del trattamento con aspirina nella prevenzione di molteplici outcome, compresi la demenza e le patologie neoplastiche. In attesa dei risultati di questi studi i dati disponibili possono comunque guidare il clinico nel percorso decisionale sull'uso o meno dell'aspirina in prevenzione primaria commisurando di volta in volta i benefici ed i rischi potenziali per evitare che un eccesso di prudenza finisca per portare ad assumere una condotta ingiustificatamente rinunciataria. Limitare l'uso dell'aspirina ai soli casi di prevenzione secondaria avrebbe come conseguenza inevitabile il fatto di privare dei possibili benefici dell'antiaggregazione con aspirina una quota non trascurabile di pazienti a elevato rischio cardiovascolare per i quali i vantaggi di aspirina certamente supererebbero i potenziali effetti indesiderati.

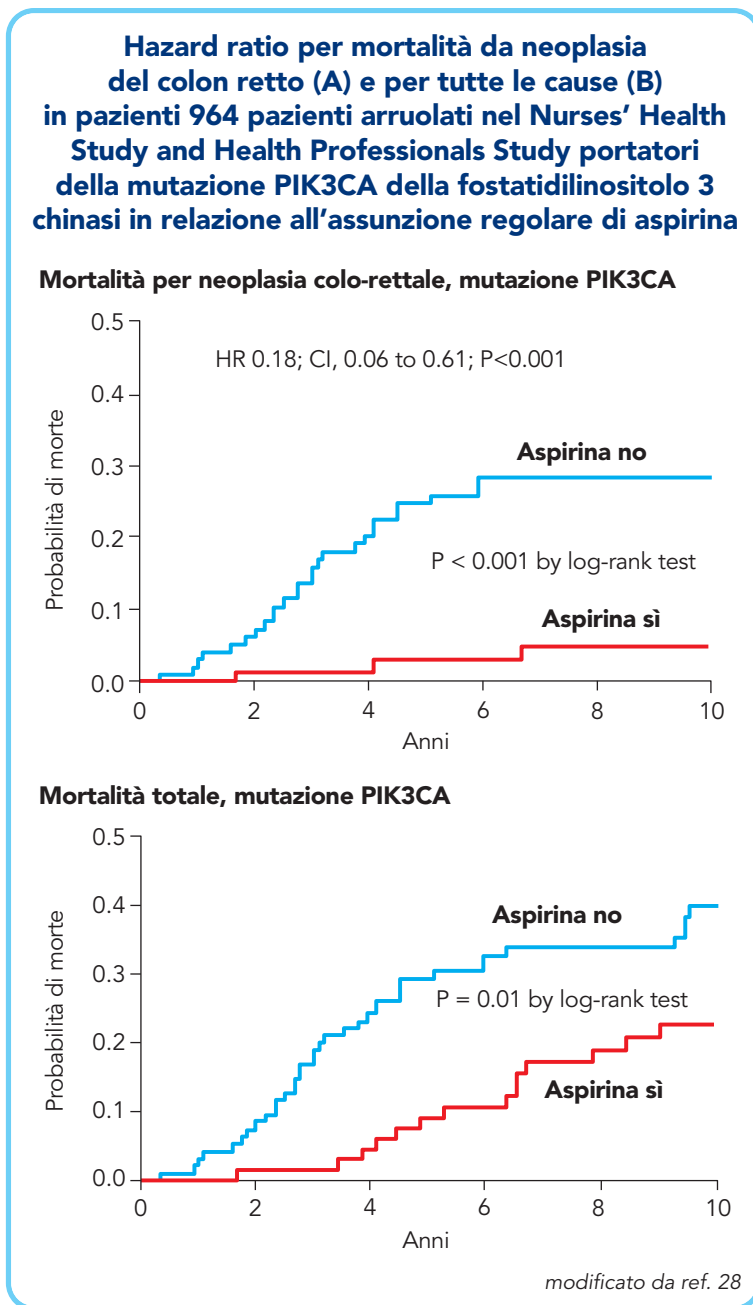


Figura 4

Bibliografia

1. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101:1206-1218.
2. Patrono C, Collar B, Dalen J, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 1998;114:470S-488S.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.

4. Trialist Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
5. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
6. 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(13):1635–701.
7. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. American College of Chest Physicians. 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.
8. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:S11–S63.
9. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e89S–119S.
10. Bartolucci AA, Howard J. Meta-Analysis of Data from the Six Primary Prevention Trials of Cardiovascular Events Using Aspirin. *Am J Cardiol*. 2006;98:746–750.
11. 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.
12. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973–9.
13. Butalia S, Leung AA, Ghali WA et al. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:25.
14. 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.
15. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300: 2134–41.
16. Bartolucci AA, Tendra M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*. 2011;107:1796–801.
17. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;124:621–9.
18. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):396–404.
19. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/eh151.
20. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, et al. 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.
21. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR 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.
22. Rothwell PM, Wilson M, Price JF et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 379:1591–601.
23. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129–135.
24. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293–1304.
25. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J*. 2013;34(44):3403–11.
26. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 237–49.
27. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:259–267.
28. Liao X, Lochhead P, Nishihara R et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med*. 2012;367:1596–606.
29. Roberge S, Villa P, Nicolaides K et al. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31:141–146.
30. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):1979–87.
31. Kern S, Skoog I, Östling S et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent cognitive decline in women with high cardiovascular risk? A 5-year follow-up of a non-demented population-based cohort of Swedish elderly women. *BMJ Open*. 2012;2:e001288. doi:10.1136/bmjopen-2012-001288
32. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend> (15 February 2013).
33. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials 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. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Krum H, Storey E, Tonkin A, Wolfe R, Woods R, McNeill JJ. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;189:105–109.
35. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE). <http://www.arrivestudy.com/EN/> (15 February 2013).