



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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno VII - N. 4, 2015

ISSN 2039-8360

UNA TRIPLICE RISPOSTA ALL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

IPERTENSIONE IN ETÀ GERIATRICA. ATTENZIONE ALLA FRAGILITÀ
ED ALLO STATO COGNITIVO DEI PAZIENTI

AUTOMISURAZIONE DOMICILIARE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:
PERCHÉ E PER ... CHI?

NUOVE EVIDENZE NEL RISCHIO CARDIO-VASCOLARE
DEL PAZIENTE DIABETICO

APPLICAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI POLINSATURI
IN MEDICINA INTERNA: OLTRE I NOTI
EFFETTI CARDIOVASCOLARI



Una triplice risposta all'ipertensione arteriosa <i>Giuseppe Marazzi, Giuseppe Campolongo</i>	4
Ipertensione in età geriatrica. Attenzione alla fragilità ed allo stato cognitivo dei pazienti <i>Andrea Ungar</i>	8
Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: perché e per ... chi? <i>Giovambattista Desideri, Raffaella Bocale</i>	11
Nuove Evidenze nel Rischio Cardio-Vascolare del Paziente Diabetico (estratto da "Beyond Glycemia - n. 4, 2015) <i>Luigi Laviola</i>	16
Applicazione degli Acidi Grassi Polinsaturi in Medicina Interna: oltre i noti effetti cardiovascolari <i>Arrigo F.G. Cicero, Samanta Calesini</i>	23

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2015 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Una triplice risposta all'ipertensione arteriosa

Giuseppe Marazzi¹, Giuseppe Campolongo²

¹Centro Prevenzione Cardiovascolare, S. Raffaele Termini, Roma

²IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

L'ipertensione arteriosa è una problematica sanitaria quantitativamente importante: si calcola che nel mondo occidentale ne sia interessato il 15-30% della popolazione adulta

L'ipertensione arteriosa è una problematica sanitaria quantitativamente importante: si calcola che nel mondo occidentale ne sia interessato il 15-30% della popolazione adulta. Dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, indicano che in Italia la prevalenza dell'ipertensione Arteriosa è pari al 33% negli uomini e al 31% nelle donne (1).

Nonostante ciò, solo la metà delle persone affette da ipertensione arteriosa sa di esserlo e solo la metà di quest'ulti-

mi fa ricorso a una terapia farmacologia adeguata e, ancor peggio, solo una metà di questi ha un buon controllo pressorio (Fig 1).

Tali evidenze hanno portato ad intraprendere nel mondo campagne di sensibilizzazione nei confronti dei pazienti e degli operatori sanitari. In Italia tali iniziative, negli ultimi 10 anni, hanno avuto come risultato una riduzione della pressione arteriosa media nella popolazione di circa 3 mm Hg. Questo, in termini di un futuro sviluppo di malattia cerebrovascolare, significa una riduzione del 23% degli ictus attesi e del 17% delle malattie cardiovascolari; in termini assoluti questa variazione può tradursi in 40.000 ictus e circa 60.000 infarti del miocardio in meno nella popolazione italiana (2).

Tutto questo tuttavia non è sufficiente.

Allora cosa fare di più?

Bisogna abbassare di più la pressione arteriosa e, soprattutto abbassarla in una maggior numero di soggetti.

Lo **SPRINT Trial** (3) suggerisce che in soggetti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare un target di pressione sistolica inferiore a 120 mmHg può ridurre eventi cardiovascola-

Lo **SPRINT Trial** (3) suggerisce che in soggetti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare un target di pressione sistolica inferiore a 120 mmHg può ridurre eventi cardiovascolari e mortalità rispetto ad una riduzione solo al di sotto di 140 mmHg.



Figura 1

ri e mortalità rispetto ad una riduzione solo al di sotto di 140 mmHg.

Le attuali linee guida sul trattamento dell'ipertensione arteriosa consigliano come target valori pressori inferiori generalmente a 140/90 mm Hg, accettando nei soggetti anziani anche valori inferiori a 150/90 (4,7).

Lo SPRINT Trial sponsorizzato dal National Institute of Health, sono stati arruolati 9361 pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica maggiori o uguali a 130 mm Hg e ad alto rischio cardiovascolare. Per essere arruolati i pazienti dovevano avere almeno una di queste patologie: malattia cardiovascolare, insufficienza renale (GFR tra 20 e 59 mL/min/1.73 m²), un rischio cardiovascolare a 10 anni superiore o uguale al 15%, età superiore o uguale a 75 anni. Sono stati esclusi i pazienti diabetici e quelli con ictus cerebrali. I partecipanti sono stati randomizzati a due diversi target di pressione sistolica: inferiore a 120 mmHg e inferiore a 140 mmHg. L'endpoint primario composto era infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, ictus, insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. I medici avevano piena libertà di prescrizione farmacologica l'importante era raggiungere il target prefissato per il paziente. Lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo un follow up medio di poco più di 3 anni in quanto si è visto che il trattamento intensivo riduceva in modo statisticamente significativo l'endpoint primario: 5,2% versus 6,8%; (HR 0,75; IC 95% 0,64-0,89), riconducibile, in particolare, ad una riduzione, degli episodi di scompenso cardiaco e dei decessi per cause cardiovascolari. Anche la mortalità per tutte le cause, che però non era un endpoint primario, risultava ridotta nel gruppo trattamento intensivo: 3,3% versus 4,5% (HR 0,73; IC 95 0,60-0,90). Tuttavia nel gruppo trattamento intensivo risultarono più frequenti gli effetti avversi del trattamento: ipotensione, sincope, anomalie elettrolitiche, insufficienza renale.

Ma tutti i farmaci sono uguali per raggiungere il target terapeutico?

La scelta del farmaco antipertensivo deve essere effettuata in base alla presenza di fattori di rischio, danno d'organo e malattie cardiovascolari concomitanti. Sulla base dei dati di letteratura e delle linee guida non c'è una classe di farmaci che possa considerarsi "superiore" alle altre: le meta-analisi di più ampie dimensioni non hanno evidenziato dif-

Già le linee guida NICE del 2011 (7) sottolineavano che se bisognava iniziare o introdurre una terapia diuretica era meglio utilizzare un diuretico "tiazide-like" (indapamide) rispetto ai convenzionali tiazidici (idroclorotiazide).

ferenze significative fra le varie classi di farmaci antipertensivi (8,10)

Le principali classi di farmaci antipertensivi sono 6 (diuretici, beta-bloccanti, Calcio Antagonisti, ACE inibitori, Sartani, alfa bloccanti) ed ognuna di queste classi è indicata sia nella terapia antipertensiva iniziale che in quella di mantenimento.

Tuttavia, vi sono sostanziali differenze nell'efficacia e nella durata d'azione di questi farmaci. In particolare i diuretici, e tra questi i diuretici tiazidici, rappresentano la "pietra miliare" del trattamento ipertensivo. Va sottolineato però che tra i diuretici tiazidici, non tutti sono la stessa cosa: già le linee guida NICE del 2011 (7) sottolineavano che se bisognava iniziare o introdurre una terapia diuretica era meglio utilizzare un diuretico "tiazide-like" (indapamide) rispetto ai convenzionali tiazidici (idroclorotiazide). Di particolare interesse a tal proposito è stata la revisione sistemica e la metanalisi condotta da Roush (11). Nel lavoro sono stati identificati 14 studi randomizzati nei quali l'Idroclorotiazide era stato posto a confronto con l'Indapamide sulla potenza antipertensiva o sugli effetti metabolici. Il risultato è stato che l'Indapamide avevano abbassato la pressione arteriosa sistolica più dell'Idroclorotiazide: rispettivamente di 5,1 mm Hg (IC 95%: da -8,7 a -1,6); P = 0,004 e di 3,6 mmHg (IC 95%: da -7,3 a 0,0); P = 0,052. (in termini pratici l'indapamide riduce la pressione arteriosa del 54% in più rispetto all'Idroclorotiazide). Inoltre ci sono altri dati rilevanti che emergono da questo lavoro, in particolare l'indapamide ha ridotto l'indice di massa ventricolare sinistra del 17% (P<0,001) mentre l'idroclorotiazide non ha dimostrato effetti significativi su questo endpoint. Inoltre si è visto che l'Indapamide è paragonabile a captopril e a enalapril nella riduzione dell'albuminuria in pazienti con diabete mellito, mentre l'idroclorotiazide non ha messo in evidenza effetti in questa patologia, e da ultimo, ma non per ultimo, l'Indapamide non produce effetti collaterali maggiori renali o umorali (in particolare su potassiemia, glicemia, uricemia, colesterolemia e trigliceridemia).

Mentre gli ACE-inibitori riducono significativamente il rischio di mortalità da tutte le cause del 10%, la terapia con Sartani non si associa ad una riduzione significativa degli eventi fatali.

Anche per quanto riguarda gli inibitori del sistema renina-angiotensiva (SRA) tutti i farmaci non sono uguali. Anche se le linee guida sostengono che gli ACE inibitori e i Sartani sono farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, una metanalisi (12) condotta su 20 trial clinici controllati ha valutato l'impatto prognostico del blocco farmacologico del SRA in termini di riduzione di eventi fatali. Gli Autori, hanno evidenziato che l'utilizzo di un farmaco attivo sulla modulazione del SRA (sia esso un sartano od un ACE-inibitore) riduce il rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispettivamente del 5% e del 7%. Il confronto, però, tra Sartani ed ACE-inibitori ha evidenziato che mentre gli ACE-inibitori riducono significativamente il rischio di mortalità da tutte le cause del 10% (HR: 0,90; IC 95%: 0,84-0,97), la terapia con Sartani non si associa ad una riduzione significativa degli eventi fatali (HR: 0,99; IC 95%: 0,94-1,04). Negli studi di confronto con gli ACE-Inibitori i sartani hanno al massimo dimostrato la non inferiorità su esiti clinicamente rilevanti (studi ONTARGET(13), VALIANT(14)) o in alcuni casi l'ACE-Inibitore è risultato superiore (studi OPTIMAAL(15) e ELITE II(16)).

Il numero di somministrazioni giornaliere quanto ostacolano il raggiungimento del target?

Nelle malattie croniche, esistono fattori noti che portano alla non-compliance, e questi sono legati al paziente, alla malattia, alla terapia e al medico. Schemi terapeutici complicati in termini di numero di somministrazioni giornaliere conducono alla scarsa aderenza al trattamento. Questa non-compliance porta ad una maggiore morbilità; la terapia perde efficacia: Il 75% dei ricoveri ospedalieri è dovuto a scarsa compliance (17). Uno dei modi più semplici per migliorare l'aderenza terapeutica è la semplificazione delle sommi-

nistrazioni posologiche (18). Nell'ipertensione arteriosa solo in rare situazioni è possibile portare a target il paziente iperteso con una monoterapia, spesso è necessario arrivare a 3 farmaci per raggiungere l'obiettivo terapeutico (19). Nella metanalisi di Law una triplice terapia ha dimostrato di essere particolarmente efficace nell'indurre non solo un miglior controllo pressorio, ma anche una maggiore riduzione degli eventi cerebrovascolari e cardiaci rispetto a monoterapia ed a una combinazione di due farmaci. A sottolineare tale considerazione ci sono i risultati dello studio PIANIST in cui i ricercatori hanno valutato il "classico" paziente iperteso, tipicamente ad almeno alto rischio cardiovascolare, dimostrando che i pazienti resistenti alla terapia tradizionale, che vediamo abitualmente nei nostri ambulatori, presentano una marcata riduzione della pressione arteriosa sisto-diastolica con una "triplice" combinazione fissa (Perindopril, Indapamide e Amlodipina) qualunque fosse il livello tensivo iniziale e qualunque fosse la combinazione che, in precedenza, non aveva esitato nel buon controllo pressorio.

Partendo da quanto finora considerato abbiamo eseguito uno studio (20) arruolando 150 pazienti ipertesi non a tar-

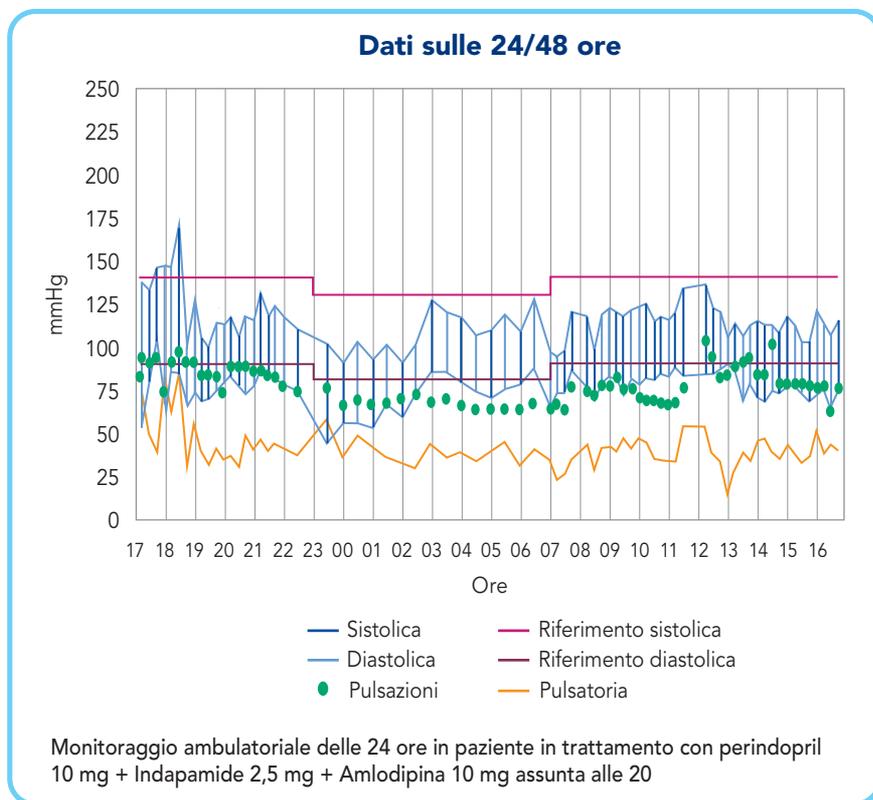


Figura 2

I pazienti resistenti alla terapia tradizionale, che vediamo abitualmente nei nostri ambulatori, presentano una marcata riduzione della pressione arteriosa sisto-diastolica con una "triplice" combinazione fissa (Perindopril, Indapamide e Amlodipina).

get con un trattamento di combinazione di 2 farmaci (2 tra Indapamide, Perindopril, Amlodipina). Sono stati scelti questi farmaci in considerazione della loro efficacia nelle 24 ore (rapporto valle/picco per Perindopril 100 (21), per Indapamide 98 (22), per Amlodipina 84 (23)). A tutti pazienti è stato aggiunto il terzo farmaco (quello mancante dei tre in esame) e quindi li abbiamo suddivisi in 2 gruppi: ad un gruppo è stata continuata la somministrazione ad orari diversi, ad un gruppo è stata somministrata la terapia contemporaneamente ad un unico orario. A distanza di 3 mesi si è visto che il target terapeutico è stato raggiunto nella maggior parte dei pazienti di entrambi i gruppi (Fig. 2) e, soprattutto, nel gruppo che ha assunto la terapia ad un unico orario vi è stata una maggiore aderenza al trattamento (93% vs 83%) ottenendo un maggiore raggiungimento del target.

Bibliografia

1. Giampaoli S, Vanuzzo D. Gruppo di ricerca dell'osservatorio epidemiologico cardiovascolare. Osservatorio epidemiologico cardiovascolare: risultati preliminari. *G Ital Cardiol* 1999;29(Suppl 2):19-22.
2. Palmieri L, Lo Noce C, Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare [Cardiovascular Epidemiologic Observatory: temporal trends of cardiovascular risk factors]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 May;11(5 Suppl 3):31S-36S.
3. The SPRINT Research Group A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-2116.
4. Kaberi Dasgupta, et al, The 2014 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Cjc* 2014, 30, 5: 485-501.
5. 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 *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281-1357.
6. JNC VIII, the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014; 311(5):507-520.
7. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. London: NICE; 2011. NICE clinical guideline 127. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.
8. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 ran-

domised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665.

9. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527-35.
10. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1410-9.
11. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041-6.
12. Van Vark LC, Bertrand M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *European Heart Journal* 2012; 33, 2088-2097.
13. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
14. McMurray J, Solomon S, and VALIANT Investigators. The Effect of Valsartan, Captopril, or Both on Atherosclerotic Events After Acute Myocardial Infarction An Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4):726-733.
15. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet*. 2002;360:752-760.
16. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; 355: 1582-1587.
17. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, et al. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 629-35
18. Sabate' E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization, Geneva, 2003;1-209.
19. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. J Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *Hum Hypertens*. 2010;24:336-344.
20. Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia P et al. Perindopril, Amlodipine, Indapamide And Atorvastatin administered concurrently in hypertensive and hypercholesterolemic pts fosters a better achievement of the therapeutic target. *J. Hypertension* 2015, 33, e1, 321.
21. Salvetti A, Di Venanzio L et al. Trough/peak ratio of the blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1994, 12: 591-5.
22. Myers MG et al. Dihydropyridine calcium antagonists and the trough/peak ratio: focus on adverse effects. *J Hypertens* 1994, 12: 573-7.
23. Mallion JM, Asmar R, Ambrosioni E, et al. Evaluation of trough/peak ratio of indapamide 1.5 mg sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996 Sep;89 Spec No 4:27-38.

Ipertensione in età geriatrica. Attenzione alla fragilità ed allo stato cognitivo dei pazienti

Andrea Ungar

Centro di Riferimento Regionale per l'Ipertensione Arteriosa nell'Anziano - Cardiologia e Medicina Geriatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università di Firenze

L'ipertensione arteriosa ha una elevatissima prevalenza nel paziente anziano e rimane uno dei campi di maggiore interesse e difficoltà di trattamento, soprattutto nel paziente molto anziano e fragile

L'ipertensione arteriosa ha una elevatissima prevalenza nel paziente anziano e rimane uno dei campi di maggiore interesse e difficoltà di trattamento, soprattutto nel paziente molto anziano e fragile. Con l'uscita delle recenti Linee Guida ESC/ESH 2013 (1) abbiamo assistito nel corso di soli 6 anni a tre diverse revisioni di quelle che sono le indicazioni al trattamento anti-ipertensivo nel paziente anziano. Le raccomandazioni attuali seguono per larga parte il solco tracciato dal Reappraisal delle Linee guida del 2009, nel quale venivano ribaditi i benefici derivanti dal trattamento anche nel paziente molto anziano, pur invitando alla cautela nell'estendere a tali pazienti i canonici cut-off utilizzati nel paziente adulto, mancando un incontrovertibile supporto evidence-based alla riduzione pressoria sotto il limite dei 140/90 mmHg.

Le tabelle per la determinazione del rischio cardiovascolare globale sono ancora presenti, riviste e aggiornate, anche nell'ultima edizione delle Linee Guida, ma una stratificazione basata esclusivamente sulla presenza o assenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare, del danno d'organo asintomatico o di malattia cardiovascolare conclamata appare insufficiente a stratificare una popolazione, come quella anziana, per sue caratteristiche pressoché sempre caratterizzata da un rischio aggiunto almeno moderato-alto.

Le nuove Linee Guida ESC/ESH fanno propri concetti tipici della disciplina geriatrica, come quello di fragilità, e sottolineano la necessità per il clinico di stratificare adeguata-

mente la popolazione anziana ipertesa al fine di distinguere i soggetti che maggiormente potrebbero beneficiare di un trattamento più incisivo da quelli in cui appare opportuno perseguire obiettivi meno rigorosi.

Se infatti elevati valori pressori, come è lecito attendersi, sono correlati ad un'aumentata mortalità nel paziente anziano in buone condizioni fisiche, tale correlazione sembra scomparire o addirittura invertirsi nei soggetti più fragili (2). In uno studio condotto con l'utilizzo del monitoraggio pressorio nelle 24 ore su ospiti di una RSA, la mortalità ad un anno (che si attestava al 21%) veniva significativamente predetta solo dal grado di disabilità e non dai valori pressori monitorati (3).

Sono in incremento le evidenze relative ai possibili outcome negativi legati ad un overtreatment, generato da un'estensione poco accorta delle indicazioni valide per i soggetti delle fasce d'età intermedie ad anziani con scarsa performance fisica e cognitiva.

Dove le Linee Guida risultano tuttora deficitarie è nello stabilire quali debbano essere gli strumenti da utilizzare per la stratificazione del paziente anziano iperteso. Indicatori di performance fisica come la Short Physical Performance Battery o anche il solo test della velocità di cammino hanno dimostrato di poter rappresentare strumenti affidabili e di rapido utilizzo anche nella pratica clinica quotidiana di personale di formazione non prettamente geriatrica.

A differenza di quanto indicato in altri documenti di indiriz-

Abbiamo la relativa certezza che il trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'adulto sia in grado di ridurre l'incidenza di demenza, sia vascolare che di Alzheimer.

I dati disponibili sul ruolo prognostico dell'ipertensione sull'evoluzione del deficit cognitivo in corso di demenza sono contrastanti.

zo di società nazionali ed internazionali, le cinque classi principali di farmaci anti-ipertensivi (ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti, diuretici, beta-bloccanti) sono ancora da considerarsi egualmente raccomandate come opzione di prima scelta, pur definendo l'esistenza di combinazioni preferenziali qualora sia richiesta una terapia d'associazione o di classi preferenziali in presenza di specifiche condizioni cliniche (ad esempio l'utilizzo di bloccanti del sistema RAS in presenza di microalbuminuria).

Per il trattamento dell'ipertensione sistolica isolata (ISI) tipica dell'anziano viene fatta specifica menzione all'utilizzo di diuretici o calcio-antagonisti, ma tale indicazione pare esser motivata essenzialmente dal fatto che queste sono state le due classi utilizzate nei grandi trial di trattamento dell'ISI. Recenti metanalisi (4) stabiliscono come non vi siano forti evidenze a favore dell'utilizzo di classi specifiche nelle diverse fasce d'età, appare dunque ragionevole fondare tale scelta su fattori come la tollerabilità individuale ed il costo della terapia.

In quest'ottica si evidenziano invece marcate differenze, per quanto riguarda ad esempio il rischio di indurre ipotensione ortostatica, con il rischio annesso di episodi sincopali, cadute e fratture di femore.

Le nuove Linee Guida ESC/ESH 2013 affrontano dunque il difficile problema della diagnosi e cura dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano, aggiornando le proprie raccomandazioni da quelle di un'epoca, ancora così recente, fondata sul "the lower, the better" a quella attuale, nella quale comincia ad affacciarsi la reale differenza esistente tra anziano e molto anziano, anziano "fit" e anziano fragile, con la necessità di individualizzare la terapia al di là di rigidi schemi terapeutici.

Iipertensione e decadimento cognitivo

Mentre abbiamo la relativa certezza che il trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'adulto sia in grado di ridurre l'incidenza di demenza, sia vascolare che di Alzheimer, non abbiamo ancora dati sul trattamento del paziente nel quale il declino cognitivo è già iniziato, come sottolineato anche dall'ultima versione delle Linee guida ESC/ESH sull'ipertensione arteriosa.

I dati disponibili sul ruolo prognostico dell'ipertensione sull'evoluzione del deficit cognitivo in corso di demenza sono contrastanti. Per quanto riguarda i pazienti affetti da demenza, studiando 700 pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, è stata dimostrata una debole associazione

positiva tra ipertensione arteriosa e progressione del declino cognitivo a 6 mesi; mentre tale associazione era forte nei soggetti più giovani, non ha invece raggiunto la significatività statistica nei soggetti con più di 65 anni. Analogamente la sottoanalisi di uno studio americano, relativo a soggetti di 83 anni affetti da Malattia di Alzheimer e seguiti per 3 anni e mezzo, non ha trovato alcuna correlazione tra ipertensione arteriosa e progressione del deficit cognitivo.

Un recente studio della nostra scuola di Firenze e pubblicato a Marzo su *Jama Int Med* (5) è stato condotto su in 172 anziani con mild cognitive impairment (MCI) o decadimento cognitivo conclamato. Lo studio, che prevedeva una valutazione cognitiva e pressoria (pressione clinica e ambulatoria nelle 24 ore) a tempo 0 ed a 12 mesi, ha dimostrato che ridotti valori di PAS media diurna (<128 mmHg) sono risultati associati ad un declino cognitivo significativamente maggiore. In particolare il maggior peggioramento della performance cognitiva si è potuto osservare nel sottogruppo di soggetti con valori inferiori di PAS media diurna e sottoposti a trattamento farmacologico antiipertensivo. Tale associazione si è mantenuta anche suddividendo il campione tra soggetti affetti da demenza e da MCI, risultando statisticamente significativa in entrambi i sottogruppi. Non si è invece osservata alcuna associazione tra pressione clinica e progressione del deficit cognitivo.

Questo risultato, ovviamente da confermare su base più ampia, crea un "Alert" per tutti i medici che si occupano di ipertensione arteriosa nell'anziano con decadimento cognitivo. Il fatto che i pazienti trattati con terapia antiipertensiva e considerati dai medici finora ben controllati e non ipotesi (PAS diurna <128 mmHg), mette in dubbio il trattamento eseguito fino ad oggi. Va sottolineato anche come la terapia in questi pazienti non sia al momento presa in considerazione da alcuna linea guida. Si consideravano quindi i risultati di studi in pazienti non affetti da decadimento cognitivo come corretti anche per questa peculiare classe di anziani.

Esistono peraltro in letteratura dati che sono complessivamente in accordo con i risultati del presente studio. Tra questi lo studio Leiden 85-plus, condotto su soggetti con età superiore agli 85 anni, di cui il 65% affetti da decadimento cognitivo, compatibile con demenza (MMSE <24) nel 30% dei casi e con MCI (MMSE <24-

L'eccessiva riduzione pressoria ottenuta farmacologicamente possa favorire la progressione di un deficit cognitivo già in atto.

27) nel 35%. Dopo tre anni di follow-up, un minor declino cognitivo è stato osservato nei soggetti con valori pressori più elevati rispetto al terzile inferiore di PAS (110-146 mmHg).

È importante in ogni caso sottolineare come i risultati di tutti gli studi precedentemente citati derivino da valutazioni della pressione clinica, che nel presente studio non ha mostrato alcuna associazione con l'evoluzione del deficit cognitivo, al contrario di quanto osservato per la PAS media diurna rilevata mediante monitoraggio pressorio nelle 24 ore. In letteratura i dati derivati dall'ABPM in soggetti anziani sono scarsi e discordanti, in particolare non vi sono studi longitudinali in pazienti con decadimento cognitivo. È compatibile con i risultati del presente studio quanto pubblicato in relazione a 79 soggetti con età media di 81 anni, in cui valori di PAS diurna, notturna e delle 24 ore <130 mmHg sono risultati associati ad un peggior funzionamento cognitivo.

Il peggioramento cognitivo in anziani dementi con "buon" controllo pressorio può essere spiegato in vari modi. Da un lato l'ipotensione potrebbe essere secondaria ad un processo degenerativo tipico dello stadio di demenza o pre-demenza. Valori basali elevati di PAS e PAD si associavano ad un rischio significativo di sviluppare demenza, sia di tipo vascolare che Alzheimer, a 79-85 anni, ma negli anni immediatamente precedenti la comparsa di demenza i valori di PA tendono a ridursi. Quest'ultimo fenomeno è più evidente tra chi sviluppa Malattia di Alzheimer. I valori pressori inferiori potrebbero non essere un fattore patogenetico associato al declino cognitivo, quanto la conseguenza di un processo neurodegenerativo più aggressivo, che si manifesta al follow-up con un maggior declino del MMSE. Una seconda possibile spiegazione dei risultati osservati può far riferimento ad un possibile effetto deleterio della terapia antiipertensiva, che potrebbe mettere a rischio di un maggior declino cognitivo mediante un meccanismo di ipoperfusione accentuato dalla rigidità vascolare associata all'età e/o da coesistenti alterazioni dei meccanismi di autoregolazione del flusso cerebrale, più spesso compromessi nei soggetti con demenza.

L'effetto della combinazione bassi valori pressori e trattamento antiipertensivo nell'associazione con la progressione del decadimento cognitivo può far inoltre ipotizzare che l'eccessiva riduzione pressoria ottenuta farmacologicamente possa favorire la progressione di un

deficit cognitivo già in atto. Se questo fosse vero, evitare l'eccessiva riduzione farmacologica dei valori pressori in questa tipologia di pazienti potrebbe essere considerato un fattore protettivo. Non si può tuttavia escludere, data la natura osservazionale dello studio, che, come già discusso, i valori pressori più bassi siano espressione di un processo degenerativo più aggressivo. In ogni caso, l'ABPM potrebbe essere utilizzato per ottimizzare il trattamento in questa tipologia di pazienti, offrendo informazioni che risultano superiori ed aggiuntive rispetto alla misurazione clinica.

Nell'insieme il presente studio, il primo ad aver valutato in senso longitudinale il ruolo del monitoraggio pressorio nel predire la progressione del deficit cognitivo dell'anziano, suggerisce che sia opportuno, particolarmente in questa categoria di pazienti, utilizzare cautela nel trattamento antiipertensivo, allo scopo di mantenere valori pressori nella fascia normale-alta. L'utilizzo del monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore sembra essere particolarmente utile per identificare la terapia più efficace a questo scopo. In questo settore peraltro le Linee Guida ESH/ESC suggeriscono molta cautela.

Saranno ovviamente necessari studi di intervento che arruolino anziani con decadimento cognitivo allo scopo di identificare il target pressorio ottimale per questa tipologia di pazienti, così da assicurare i benefici ben noti sulla prevenzione degli eventi vascolari e, al tempo stesso, scongiurare possibili effetti avversi sulla progressione del deficit cognitivo.

Bibliografia essenziale

1. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. Mancia G, Fagard R, et al. *J Hypertens*. 2013 Oct;31(10):1925-38.
2. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. Odden MC, Peralta CA, et al. *Arch Intern Med*. 2012 Aug 13;172(15):1162-8.
3. Ambulatory blood pressure monitoring in older nursing home residents: diagnostic and prognostic role. Mossello E, Pieraccioli MC, Zanieri S, Fedeli A, Belladonna M, Nesti N, Marchionni N, Masotti G, Ungar A. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Oct;13(8):760.e1-5.
4. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, et al. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1121-3.
5. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, Tonon E, Cavallini MC, Baroncini C, Di Bari M, Baldasseroni S, Cantini C, Biagini CA, Marchionni N, Ungar A: Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 578-85

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: perché e per ... chi?

Giovambattista Desideri¹, Raffaella Bocale²

¹ Divisione di Geriatria, Università degli Studi dell'Aquila

² Chirurgia Endocrina, Complesso Integrato Columbus, Roma

Tenere sotto controllo i numeri della propria pressione vuol dire tenere sotto controllo il più importante fattore di rischio cardiovascolare, attualmente responsabile della più elevata quota di mortalità, morbilità e disabilità nel mondo, l'ipertensione arteriosa

La crescente diffusione di apparecchi automatici per la misurazione domiciliare della pressione arteriosa di tutti i tipi - da braccio, da polso, da dito o addirittura (ma solo per gioco...) semplicemente premendo lo schermo di uno smartphone - rischia di banalizzare una procedura che invece racchiude in se una importanza strategica ai fini di una prevenzione cardiovascolare efficace. Tenere sotto controllo i numeri della propria pressione vuol dire tenere sotto controllo il più importante fattore di rischio cardiovascolare, attualmente responsabile della più elevata quota di mortalità, morbilità e disabilità nel mondo, l'ipertensione arteriosa. Ben lungi dal rappresentare un vezzo da salotto l'automisurazione rappresenta uno strumento di indiscussa utilità per ottimizzare il controllo della pressione arteriosa. Non sorprende, quindi, la particolare enfasi posta dalla Linee Guida per la Diagnosi ed il Trattamento dell'ipertensione Arteriosa sull'importanza della automisurazione pressoria domiciliare a cui viene riconosciuta la superiorità rispetto a quella clinica nella valutazione del rischio cardiovascolare nonché nella determinazione degli effetti della terapia (1). Proprio in ragione del suo elevato valore clinico, la misurazione domiciliare deve essere effet-

tuata osservando poche - ma necessariamente rigorose - regole affinché i valori misurati possano essere realmente utili al medico e al paziente (2). Vediamo alcune *frequently asked questions* che possono aiutarci a conoscere meglio questa metodica.

Perché misurare la pressione a livello domiciliare?

L'automisurazione della pressione arteriosa consente un fattivo coinvolgimento del paziente nella gestione della propria condizione ipertensiva attraverso la percezione "de visu" dei propri valori pressori ed al tempo stesso consente al medico di poter disporre di un elevato numero di misurazioni pressorie che, peraltro, hanno l'indiscutibile valore aggiunto di essere state rilevate in un contesto reale, quello del vivere quotidiano del paziente e non nell'ambiente "estraneo" per il paziente rappresentato dallo studio medico. Per questo motivo la predittività della pressione arteriosa nei riguardi degli eventi cardiovascolari è migliore di quella della pressione arteriosa misurata in ambiente clinico (2-5) (Fig. 1).

Chi dovrebbe/potrebbe automisurarsi la pressione?

Tutti (o quasi): le controindicazioni all'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa non sono frequenti. L'impiego di dispositivi completamente automatici per l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa ha un'unica controindicazione relativa, che è rappresentata dai

La predittività della pressione arteriosa nei riguardi degli eventi cardiovascolari è migliore di quella della pressione arteriosa misurata in ambiente clinico.

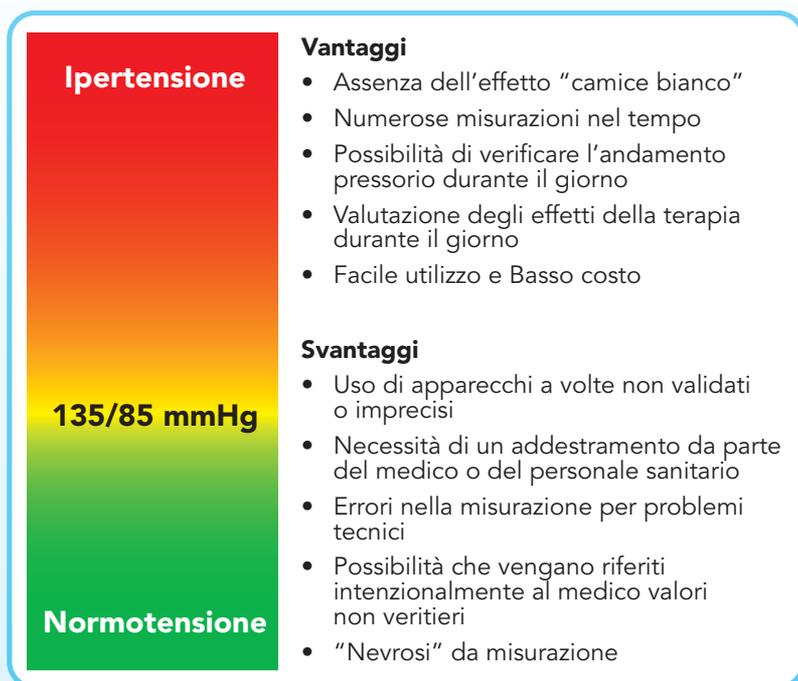


Figura 1

pazienti con aritmie importanti (ad esempio fibrillazione atriale) non compensate, in cui la misurazione con tecnica oscillometrica può risultare imprecisa (6). Esistono, poi, alcuni gruppi di individui, quali i bambini, le donne i gravidanza o i pazienti con problematiche vascolari (quali la malattia di Raynaud) nei quali le misurazioni potrebbero essere meno affidabili e confrontabili con i valori di riferimento. In presenza di condizioni che limitano l'autonomia del paziente, quali l'ictus o la demenza, deve essere considerata la misurazione domiciliare dal parte del carer. Alcuni soggetti particolarmente ansiosi possono avere difficoltà a familiarizzare con l'automisurazione ma si tratta di evenienze non frequenti.

I valori di normalità sono gli stessi della pressione misurata dal medico?

No: la pressione arteriosa misurata al domicilio tende ad essere inferiore alla pressione arteriosa misurata in ambiente clinico. Sulla base dei risultati di studi epidemiologici e di studi osservazionali, i valori soglia per porre diagnosi di ipertensione arteriosa comunemente accettati per la pressione arteriosa domiciliare (corrispondenti ad una pressione arteriosa in ambiente clinico pari a 140/90 mmHg) sono di 135/85 mmHg, analoghi ai

valori soglia per la pressione arteriosa media diurna ottenuti mediante monitoraggio dinamico della pressione arteriosa nelle 24 ore (1,7,8) (Fig. 1).

La pressione domiciliare può essere molto diversa da quella misurata dal medico?

Si: alcuni soggetti sono normotesi quando misurano la pressione a domicilio ed ipertesi quando la pressione viene misurata dal medico. Al contrario, alcuni pazienti presentano una pressione normale in ambiente clinico mentre "diventano" ipertesi quando misurano la pressione a livello domiciliare. Nel primo caso si parla di "ipertensione clinica isolata" o "ipertensione da camice bianco" mentre nel secondo caso si parla di "ipertensione mascherata". Come dimostrato da vari studi clinici, la presenza di ipertensione clinica isolata determina un aumento moderato del rischio cardiovascolare rispetto ai soggetti normotesi, mentre la presenza di ipertensione mascherata è associata ad un rischio cardiovascolare più vicino a quello dei pazienti con ipertensione arteriosa sostenuta (3,4,9).

Quale posizione va assunta durante la misurazione pressoria?

La pressione può essere misurata stando in posizione supina o seduta anche se per evidenti ragioni di praticità si preferisce la posizione seduta. E' opportuno che si resti a riposo per 4-5 minuti prima di misurare la pressione arteriosa e che intercorra almeno un minuto tra la prima misurazione e la successiva (2). Durante la misurazione è importante che i muscoli del braccio non siano contratti: il braccio deve essere, quindi, appoggiato o sorretto mentre si deve evitare di misurare la pressione con il braccio pendente al lato del corpo. La procedura è senza dubbio semplice (Fig. 2) (2):

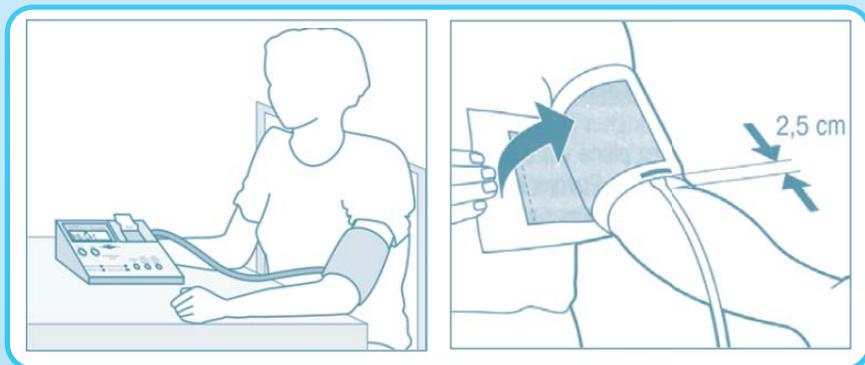


Figura 2

- appoggiare il misuratore su un tavolo;
- rimanere seduti a riposo per circa 5 minuti;
- posizionare il bracciale dello sfigmomanometro a livello del braccio e regolarlo all'altezza indicata, stringendolo delicatamente;
- posizionare il braccio sul tavolo all'altezza del cuore (a livello del petto, in corrispondenza del seno): il braccio deve essere flesso come indicato nel disegno;
- avviare l'apparecchio perché gonfi il bracciale (non muoversi e rimanere rilassati quando il bracciale viene gonfiato e sgonfiato);
- ripetere il procedimento 3 volte di seguito, ad intervalli di 1 o 2 minuti e fare la media delle misurazioni effettuate;
- annotare fedelmente su un diario i valori pressori che verranno condivisi con il proprio medico.

La pressione può essere misurata indifferentemente nelle due braccia?

NO: È importante che le prime volte la pressione arteriosa venga misurata ad entrambe le braccia per individuare eventuali differenze pressorie tra le due braccia (in genere la pressione arteriosa è più alta di qualche millimetro nel braccio dominante). La pressione dovrà essere misurata sempre nel braccio con valori più elevati e comunque sempre nel medesimo se non esistono differenze (7).

Quante volte misurare la pressione in un giorno?

Si dovrebbero effettuare un paio di misurazioni della pressione arteriosa al mattino al risveglio, prima di assumere la terapia, ed un paio di misurazioni la sera prima dell'assunzione del pasto. Queste rilevazioni andrebbero effettuate ogni giorno per i sette giorni che precedono la visita medica eliminando poi le misurazioni del primo giorno, che sono più facilmente affette da una reazione emotiva, per poi calcolare la media di tutti gli altri valori raccolti (Tab. 1). Questa procedura dovrebbe essere seguita in occasione di ogni visita medica mentre negli altri periodi possono basta-

	Numero di misurazioni giornaliere	Durata del periodo di monitoraggio
Fase di valutazione diagnostica	2 al mattino (6-9) e due alla sera (18-21)	1 settimana
Inizio del trattamento antiipertensivo	2 al mattino (6-9) e due alla sera (18-21)	1 settimana
Fase stabilizzata	2 al mattino (6-9) e due alla sera (18-21)	Almeno 1 giorno ogni settimana

Tabella 1

Si dovrebbero effettuare un paio di misurazioni della pressione arteriosa al mattino al risveglio, prima di assumere la terapia, ed un paio di misurazioni la sera prima dell'assunzione del pasto.

re una o due misurazioni della pressione arteriosa a settimana, anche per stimolare l'aderenza del paziente al trattamento prescritto e il suo impegno nell'implementare uno stile di vita più idoneo (10,11).

Gli apparecchi per l'automisurazione sono tutti uguali?

No: lo sviluppo tecnologico ha reso oggi disponibili sofisticate tecniche che offrono al paziente la possibilità di misurarsi facilmente la pressione arteriosa a casa propria. Gli apparecchi elettronici utilizzati per questo scopo sono completamente automatici e permettono la misurazione della pressione arteriosa brachiale mediante la semplice pressione di un tasto (2). La grande diffusione di questi apparecchi è dovuta all'accuratezza con la quale rilevano la pressione arteriosa, alla facilità d'uso ed ai costi attualmente piuttosto contenuti. Sebbene tale metodica sia di facilissima esecuzione, né il medico né il paziente devono indulgere nella tentazione di usare apparecchi che, magari meno costosi, non siano validati da società scientifiche di riconosciuta eccellenza (2). La necessità di una sempre maggior accuratezza nelle misurazioni, è stata recentemente soddisfatta con lo sviluppo di nuove tecnologie applicate alla cuffia come la intelli-wrap cuff technology. Lo scopo primario di un apparecchio per la misurazione pressoria è proprio quello di misurare valori pressori attendibili, scarsamente influenzabili dalla taglia del braccio e dal posizionamento e chiusura della cuffia. Data la crescente prevalenza di obesità, molti ipertesi (probabilmente la maggioranza) hanno una circonferenza del braccio superiore ai 35 cm e dovrebbero acquistare un diverso manico, di taglia più grande rispetto a quello venduto normalmente insieme al misuratore automatico della pressione, per evitare la sovrastima dei valori. La ricerca tecnologica ha reso disponibili speciali manicotti - quali l'Intelli-wrap-cuff in dotazione con il misuratore automatico Omron M6 comfort-IT - in grado di misurare correttamente la pressione arteriosa fino a 42 cm di circonferenza brachiale. Queste speciale manicotto, peraltro, consente di rilevare la pressione con accuratezza senza risentire di un eventuale malposizionamento a livello del braccio, elemento che inve-

La ricerca tecnologica ha reso disponibili speciali manicrotti in grado di misura correttamente la pressione arteriosa fino a 42 cm di circonferenza brachiale.

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta un prezioso strumento per favorire questo coinvolgimento del paziente nella gestione propria condizione ipertensiva.

ce può determinare una non trascurabile variabilità delle rilevazioni pressorie. Questo aspetto appare di non trascurabile rilevanza perchè il posizionamento non adeguato del bracciale rappresenta uno degli errori metodologici più spesso compiuti dal paziente e può portare ad una significativa sovrastima dei valori pressori. Mediamente un paziente su tre non posiziona correttamente la zona rilevatrice del bracciale rispetto all'arteria omerale.

Un'ulteriore diffusione della metodica dell'automisurazione della pressione è prevedibile con la progressiva integrazione di questi apparecchi nei servizi di telemedicina tale da consentire la trasmissione telefonica o via web dei valori pressori al fine di renderli immediatamente disponibili per decisioni diagnostiche o terapeutiche. A questo riguardo alcune evidenze preliminari suggeriscono come la trasmissione elettronica dei valori di pressione arteriosa automisurata a livello domiciliare possa portare ad una migliore aderenza al trattamento e ad un controllo più efficace della pressione arteriosa (12).

Si possono utilizzare apparecchi da dito o da polso in alternativa a quelli da braccio?

No: i dispositivi da dito non dovrebbero essere usati. I dispositivi da polso validati possono essere utilizzati, ma solo in casi selezionati ove non sia possibile una corretta misurazione al braccio (ad esempio, soggetti obesi, soggetti con conformazione del braccio non adeguata - braccio di forma conica - o di dimensioni tali da non consentire un corretto posizionamento del bracciale, soggetti anziani affetti da disabilità motoria), anche se il loro uso di routine non è raccomandato.

Conclusioni

Portare a target la pressione arteriosa nella larga maggioranza dei pazienti ipertesi è un obiettivo realisticamente perseguibile. Il coinvolgimento attivo e convinto del

paziente iperteso nella gestione della sua condizione clinica è un momento critico ai fini del raggiungimento del controllo pressorio. L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta un prezioso strumento per favorire questo coinvolgimento del paziente nella gestione propria condizione ipertensiva. Fondamentale è l'accuratezza della misurazione pressoria che può essere garantita soltanto da un adeguato training del paziente da parte del medico o di un infermiere e, senza dubbio, anche dall'uso di apparecchiature validate perchè "dare i numeri" è cosa ben diversa dal rilevare numeri.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
2. Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27(1):198-203.
3. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47(5):846-53.
4. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens* 2007;25(8):1590-6.
5. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19(10):801-7.
6. Jani B, Bulpitt CJ, Rajkumar C. Blood pressure measurement in patients with rate controlled atrial fibrillation using mercury sphygmomanometer and Omron HEM-750CP device in the clinic setting. *J Hum Hypertens* 2006;20:543-5.
7. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Guidelines for blood pressure monitoring at home. *J Hypertens* 2008;26:1505-1526.
8. Parati G, Krakoff LR, Verdecchia P. Methods of measurements: home and ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2010;15(2):100-5.
9. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26(9):1715-25.
10. Parati G, Bilo G, Mancia G. Blood pressure measurement in research and in clinical practice: recent evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(3):343-57.
11. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, et al. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens* 2002;15:101-4.
12. Parati G, Palatini P, Rizzoni et al. Linee Guida della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa sulla misurazione convenzionale ed automatica della pressione arteriosa nello studio medico, a domicilio e nelle 24 ore. *Ipertensione Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare*. 2008(giugno):63-115.

Nuove Evidenze nel Rischio Cardio-Vascolare del Paziente Diabetico

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 4, 2015

Luigi Laviola

Professore associato di endocrinologia

Medicina interna, endocrinologia, andrologia e malattie metaboliche

Dipartimento dell'emergenza e dei trapianti di organi

Università degli Studi di Bari - Aldo Moro

Qual è la relazione tra diabete e malattie cardiovascolari? La domanda può apparire ingenua o retorica. In realtà dalla ormai celebre affermazione di Grundy, secondo la quale il diabete può essere considerato una malattia cardiovascolare

Qual è la relazione tra diabete e malattie cardiovascolari? La domanda può apparire ingenua o retorica. In realtà dalla ormai celebre affermazione di Grundy, secondo la quale il diabete può essere considerato una malattia cardiovascolare (Grundy SM et al, *Circulation*, 1999), la discussione su questo punto è aperta e molto vivace. È indubbio, infatti, che da un punto di vista epidemiologico le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbilità dei soggetti diabetici tipo 2 (Haffner SM et al, *NEJM* 1998), verosimilmente per l'associazione dell'iperglicemia con molteplici fattori di rischio quali ipertensione, dislipidemia, obesità viscerale (Fig. 1). Quando però si passi dalla epidemiologia agli studi di intervento, il discorso si fa più complesso e articolato. Certamente ci sono evidenze, sia da osservazioni longitudinali, sia da studi clinici randomizzati, che l'approccio multifattoriale alla malattia diabetica sia efficace nel determinare una protezione significativa dalle complicanze micro- e macrovascolari (studio STENO-2), verosimilmente per l'impatto complessivo della riduzione di molteplici fattori di rischio. D'altra parte, gli studi disegnati sull'ipotesi che la terapia dell'iperglicemia e la conseguente riduzione dell'HbA1c potessero di per sé ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari

non hanno dato risultati univoci. Inoltre, gli studi ACCORD, VADT e ADVANCE, che si proponevano di ottenere una riduzione dell'HbA1c al di sotto del 7%, con una strategia terapeutica intensiva, hanno dimostrato che l'ottimizzazione del controllo glicemico non sempre ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, e che anzi la terapia più aggressiva potrebbe in alcuni casi aumentare la mortalità totale e cardiovascolare (Giorgino et al, *Ann N Y Acad Sci*, 2013).

In questo contesto, si è verificata negli ultimi anni una coincidenza di situazioni che hanno ulteriormente focalizzato l'attenzione del mondo diabetologico sul rapporto tra diabete e malattia cardiovascolare: da un lato, la disponibilità di nuove classi farmacologiche, quali le incretine (analoghi del GLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-4), e più recentemente gli inibitori del trasportatore

L'ottimizzazione del controllo glicemico non sempre ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, e che anzi la terapia più aggressiva potrebbe in alcuni casi aumentare la mortalità totale e cardiovascolare.

Storia Naturale delle Complicanze CV nel Diabete



Figura 1

tubulare renale del glucosio (gliflozine), tutti farmaci con effetti multipli, potenzialmente benefici, non solo sulla glicemia, ma anche su altri fattori di rischio cardiovascolare. D'altra parte, le autorità regolatorie hanno richiesto per tutti i nuovi farmaci ipoglicemizzanti la verifica di

Le autorità regolatorie hanno richiesto per tutti i nuovi farmaci ipoglicemizzanti la verifica di condizioni molto stringenti di sicurezza cardiovascolare, da attuarsi con studi di intervento specificamente disegnati per verificare non gli effetti metabolici, ma gli outcome cardiovascolari.

condizioni molto stringenti di sicurezza cardiovascolare, da attuarsi con studi di intervento specificamente disegnati per verificare non gli effetti metabolici, ma gli outcome cardiovascolari. In pochi anni, quindi, abbiamo avuto a disposizione risultati di trial estremamente interessanti e di grande numerosità, in cui singoli farmaci sono stati testati per il loro impatto sugli eventi cardiovascolari in coorti di soggetti diabetici ad alto rischio: studio SAVOR-TIMI con saxagliptin. EXAMINE con alogliptin, ELIXA con lixisenatide, TECOS con sitagliptin, e EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin (Fig. 2). Fin da prima della conclusione, questi studi sono stati accompagnati da grandi aspettative e vivaci discussioni, che si sono amplificate dopo la notifica dei risultati. Se consideriamo i trial con le incretine, dobbiamo tener presente che studi pre-clinici, associati a osservazioni cliniche e metanalisi di studi clinici avevano fortemente alimentato la speranza di un effetto protettivo di tali farmaci sugli

Recenti Studi Clinici di Intervento con Outcome CV

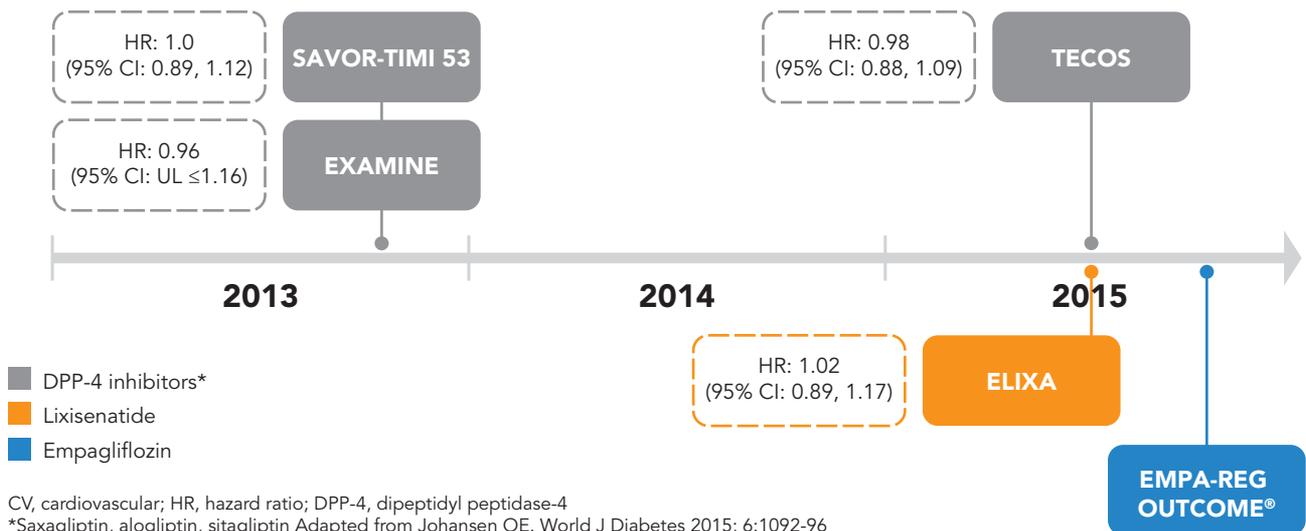


Figura 2

Il risultato di assoluta neutralità sugli end-point cardiovascolari ottenuto con saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e lixisenatide ha lasciato una sensazione di delusione.

outcome cardiovascolari: ci si aspettava, infatti, che la possibilità di ottenere con un singolo farmaco effetti sulla glicemia ma anche su altri fattori di rischio (ipertensione, sovrappeso), e soprattutto l'abbattimento del rischio di ipoglicemia potessero incidere in maniera rilevante al rischio CV dei pazienti diabetici. Sulla base di tali aspettative, il risultato di assoluta neutralità sugli end-point cardiovascolari ottenuto con saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e lixisenatide ha lasciato una sensazione di delusione. D'altra parte, però, va considerato che gli studi erano stati disegnati come studi di sicurezza, in una popolazione con durata di malattia significativa e con danno cardiovascolare già clinicamente evidente, e dunque che l'obiettivo degli studi è stato pienamente raggiunto. Era forse un po' troppo ottimistico immaginare che l'impiego di un farmaco anti-iperglicemizzante per alcuni anni potesse invertire la storia naturale del danno cardiovascolare nel diabetico!

Non si erano ancora spenti gli echi degli studi con le incretine, che, il 17 settembre 2015, durante il congresso

Il 17 settembre 2015, durante il congresso europeo di diabetologia EASD, i risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME sono giunti a sconvolgere nuovamente lo scenario e quelle che sembravano considerazioni acquisite.

europeo di diabetologia EASD, i risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME sono giunti a sconvolgere nuovamente lo scenario e quelle che sembravano considerazioni acquisite (EMPAREG, NEJM, 2015). Si tratta di uno studio clinico, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco e controllato verso placebo che ha coinvolto oltre 7000 pazienti osservati per 3,1 anni. Il disegno dello studio prevedeva la valutazione dell'effetto di empagliflozin verso il placebo, associati alla terapia standard, sugli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2. I pazienti avevano una glicata media di poco superiore all'8%, la metà circa aveva durata di malattia superiore a 10 anni (Tab. 1), e tutti avevano fattori di rischio CV multipli o evidenza di malattia cardiovascolare (quasi il 50% aveva avuto un infarto, il 10% circa aveva scompenso cardiaco) (Tab. 2). Lo studio è stato disegnato per la valutazione della non-inferiorità e, se soddisfatta, della valutazione di superiorità. La terapia basale comprendeva agenti ipoglicemizzanti e farmaci utilizzati per patologie

Caratteristiche della popolazione reclutata: diabete tipo 2, età 63.2 ± 8.8 anni

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
HbA1c, %	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Time since diagnosis of type 2 diabetes, years			
≤5	423 (18.1)	406 (17.3)	434 (18.6)
>5 to 10	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)
>10	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)
Glucose-lowering medication*			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sulphonylurea	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Thiazolidinedione	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
Insulin	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Mean daily dose, U**	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)

Data are n (%) or mean (SD) in patients treated with ≥1 dose of study drug

*Medication taken alone or in combination; **Placebo, n=1135; empagliflozin 10 mg, n=1132; empagliflozin 25 mg, n=1120

Tabella 1

Caratteristiche della popolazione reclutata: malattia cardiovascolare

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Any CV risk factor	2307 (98.9%)	2333 (99.5%)	2324 (99.2%)
Coronary artery disease	1763 (75.6%)	1782 (76.0%)	1763 (75.3%)
Multi-vessel coronary artery disease	1100 (47.1%)	1078 (46.0%)	1101 (47.0%)
History of MI	1083 (46.4%)	1107 (47.2%)	1083 (46.2%)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1%)	594 (25.3%)	581 (24.8%)
History of stroke	553 (23.7%)	535 (22.8%)	549 (23.4%)
Peripheral artery disease	479 (20.5%)	465 (19.8%)	517 (22.1%)
Single vessel coronary artery disease	238 (10.2%)	258 (11.0%)	240 (10.2%)
Cardiac failure*	244 (10.5%)	240 (10.2%)	222 (9.5%)

Data are n (%) in patients treated with ≥1 dose of study drug
 *Based on narrow standardised MedDRA query "cardiac failure"

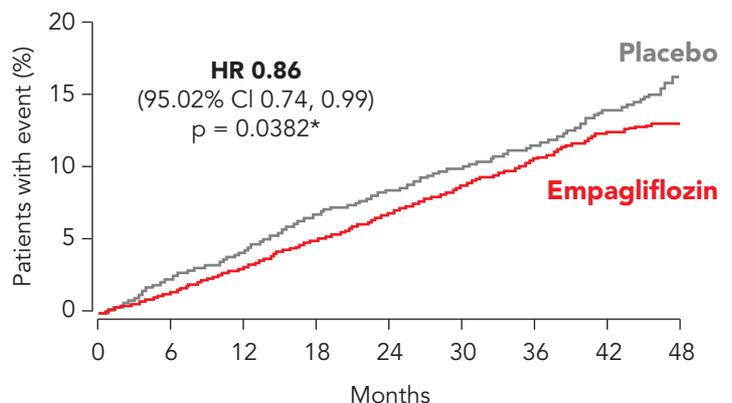
Tabella 2

cardiovascolari (inclusi gli antiipertensivi, le statine, gli antiaggreganti). Dal punto di vista metabolico, lo studio ha dimostrato nel braccio di intervento una lieve riduzione della HbA1c (ricordiamo che lo studio non aveva come obiettivo la dimostrazione dell'efficacia ipoglicemizzante, quindi la terapia dell'iperglicemia poteva essere liberamente modificata nel braccio di controllo secondo le necessità), un significativo calo di peso e una riduzione della pressione arteriosa, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca; tutti risultati in linea con le evidenze ottenute negli studi di fase 3. I dati più rilevanti sono però quelli cardiovascolari: l'impiego di empagliflozin ha determinato nel gruppo di intervento il raggiungimento dell'endpoint primario, rappresentato dal tempo intercorso fino al primo di uno dei seguenti eventi: morte per cause car-

diovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. In particolare, si è osservata una riduzione dell'endpoint primario composto del 14% (p = 0,0382) (Fig. 3). Se guardiamo ai singoli determinanti dell'outco-

L'impiego di empagliflozin ha determinato nel gruppo di intervento il raggiungimento dell'endpoint primario, rappresentato dal tempo intercorso fino al primo di uno dei seguenti eventi: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale.

Outcome primario (mortalità CV, infarto non fatale, ictus non fatale)



No. of patients

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.
 * Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if p ≤ 0.0498)

Figura 3

L'uso di empagliflozin protegge dalla morte per cause cardiovascolari, senza aumentare la mortalità da altre cause.

me primario, possiamo osservare che la riduzione è evidente e fortemente significativa per la mortalità cardiovascolare, mentre il risultato è neutro sugli altri due end-point (infarto non fatale e ictus non fatale) (Fig. 4). La netta protezione sulla mortalità cardiovascolare, che raggiunge una riduzione del rischio pari al 38% ($p < 0,0001$) (Fig. 5), farebbe ipotizzare a un impatto più diretto sulle cause miocardiche, piuttosto che sulle condizioni di patologia macrovascolare. È interessante notare, inoltre, che la protezione sulla mortalità cardiovascolare condiziona una riduzione altamente significativa della mortalità per tutte le cause, il cui rischio risulta ridotto del 32% ($p < 0,0001$) (Fig. 6), con la neutralità raggiunta per la mortalità non cardiovascolare. In altre parole, l'uso di empagliflozin protegge dalla morte per cause cardiovascolari, senza aumentare la mortalità da altre cause. Infine, tra gli outcome secondari pre-definiti, di particolare rilievo è la valutazione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco, alla luce sia dell'importanza di tale evento nella storia naturale della malattia diabetica, sia delle segnalazioni di lieve aumento delle ospedalizzazioni per scompenso nel braccio di intervento dello studio SAVOR-TIMI. Nell'EMPAREG il rischio di ricovero per scompenso cardiaco è risultato ridotto del 35% ($p = 0,0017$) (Fig. 7), con una separazione tra i due bracci dello studio che è evidente già dopo poche settimane di terapia. Come spiegare questi risultati, unici nel panorama degli studi di intervento con farmaci utilizzati per la terapia del diabete? Certamente non è possibile immaginare che una terapia di alcune settimane possa rallentare o invertire la storia naturale dell'aterosclerosi. Evidentemente la modulazione del riassorbimento del glucosio a livello tubulare renale, lungi dall'essere semplicemente un meccanismo di "scarico" dell'eccesso di glucosio plasmatico, ha un impatto che ancora non conosciamo su una serie di fenome-

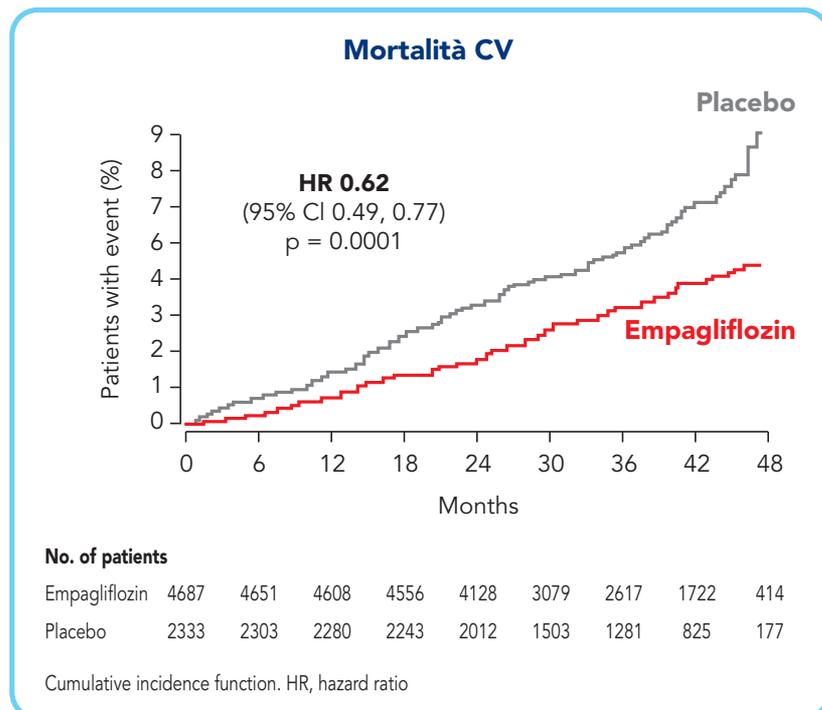


Figura 4

ni omeostatici a livello sistemico. La prima e più semplice possibilità è quella dall'effetto diuretico: la glicosuria si accompagna, per effetto osmotico, ad un aumento della diuresi, con riduzione del lavoro cardiaco e dunque dei

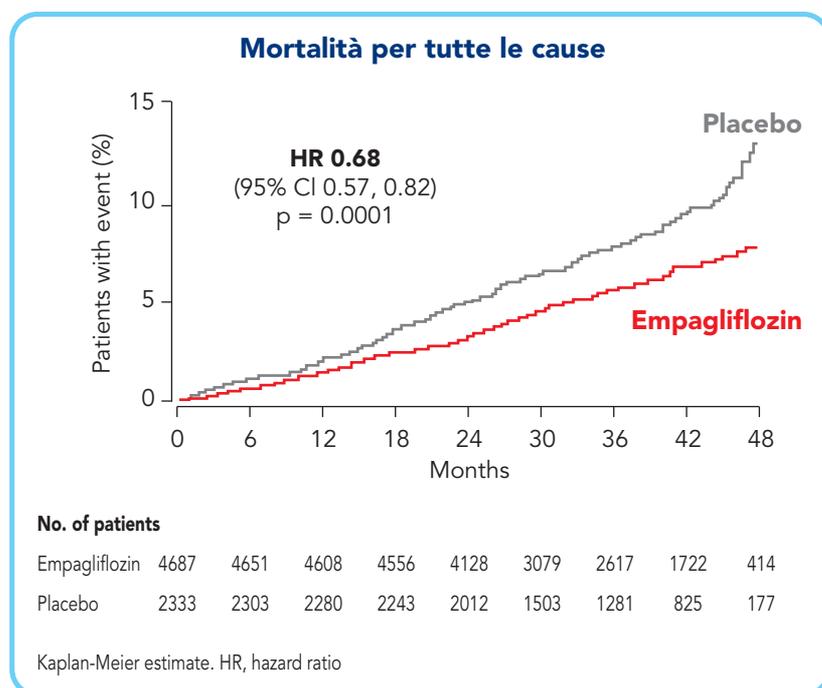


Figura 5

potenziali eventi complicativi acuti di un cuore già compromesso (ricordiamo che i pazienti reclutati nello studio avevano tutti un profilo di rischio cardiovascolare molto elevato). Probabilmente, però, altri meccanismi entrano in gioco: ad esempio, per rimanere nell'ambito dell'omeostasi idrodinamica, l'effetto di empagliflozin di riduzione della pressione arteriosa, soprattutto sistolica, non è accompagnato da un aumento compensativo della frequenza cardiaca. Ciò potrebbe rappresentare un utile elemento di riflessione e di confronto con altri farmaci ipoglicemizzanti, se si pensi ad esempio al riscontro abbastanza condiviso di un lieve aumento della frequenza cardiaca nei trial con gli agonisti del recettore del GLP-1. Possiamo anche spingerci ad ipotesi fisiopatologiche nuove e di grande interesse, quali la possibilità che gli inibitori del riassorbimento tubulare del glucosio possano modulare la glucagonemia, o ai potenziali effetti sistemici della variazione dell'emodinamica intra-nefrone, o ancora alla possibilità che l'alterazione del metabolismo del glucosio possa regolare attraverso vie di segnale nuove il bilancio energetico dell'intero organismo. L'interpretazione di

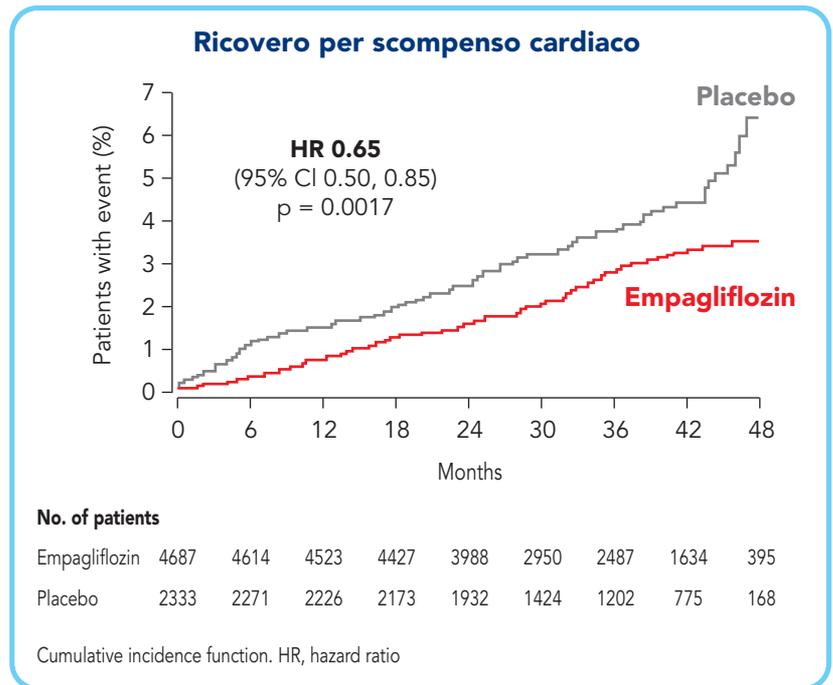


Figura 6

questi risultati di assoluto rilievo è appena cominciata, e sicuramente nuove analisi e nuovi studi ci aiuteranno a scrivere un capitolo nuovo sul rischio cardiovascolare nel diabete.

Outcome primario (mortalità CV, infarto non fatale, ictus non fatale)

	Patients with event/analysed		HR	(95% CI)	p value
	Empagliflozin	Placebo			
3-point MACE	490/4687	282/2333	0.86	(0.74, 0.94)*	0.0382
CV death	172/4687	137/2333	0.62	(0.49, 0.77)	<0.0001
Non-fatal MI	213/4687	121/2333	0.87	(0.70, 1.09)	0.2189
Non-fatal stroke	150/4687	60/2333	1.24	(0.92, 1.67)	0.1638

Cox regression analysis.
MACE, Major Adverse Cardiovascular Event;
HR, hazard ratio;
CV, cardiovascular;
MI, myocardial infarction
*95.02% CI

0,25 0,50 1,00 2,00

← Favours empagliflozin Favours placebo →

Figura 7

Bibliografia

- AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014.
- BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.
- Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:1119-23.
- Bruno G, Merletti F, Boffetta P, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:297-301.
- Del Prato S. Mega-trials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 2009;52:1219-1226.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. On behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
- Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Apr;1281:36-50.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42.
- Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION Europe): a cluster randomized trial. *Lancet* 2011;378:156-67.
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1134-46.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
- Holmann RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
- Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. The Verona Diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995;38:318-325.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
- The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
- Turnbull F, Zoungas S. Intensive glucose-lowering therapy in people with type 2 diabetes: what do we learn from a new meta-analysis of randomized controlled trials? *Evid Based Med* 2012;17:98-9.
- UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

Applicazione degli Acidi Grassi Polinsaturi in Medicina Interna: oltre i noti effetti cardiovascolari

Arrigo F.G. Cicero, Samanta Calesini
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Le linee guida dell'American Heart Association (AHA) ed i claims salutistici dell'Ente Europeo per la Sicurezza Alimentare (EFSA), suggeriscono dosi minime di 500 mg/die di EPA/DHA per la cardioprotezione in prevenzione primaria e 1000 mg/die in secondaria, ma dosi di 2-4 gr/die in caso di ipertrigliceridemia

Introduzione

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), acidi organici che contengono più di un doppio legame all'interno della catena alifatica, prendono il proprio nome in base al numero (>1), alla posizione e alla configurazione di questi doppi legami. I PUFA sono essenziali per i mammiferi, che non hanno l'enzima necessario a inserire il doppio legame nelle posizioni n-6 e n-3, e la loro mancanza è associata a varie patologie (1) (Tab. 1). Le evidenze sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari mediati dalla supplementazione di acido eicosapentaenoico (EPA) e decosaesaenoico (DHA) è stato sancito dalle linee guida dell'American Heart Association (AHA) e dai claims salutistici dell'Ente Europeo per la Sicurezza Alimentare (EFSA), che suggeriscono dosi minime di 500 mg/die di EPA/DHA per la cardioprotezione in prevenzione primaria e 1000 mg/die in secondaria, ma dosi di 2-4 gr/die in caso di ipertrigliceridemia (2). Lo scopo di questo articolo è quindi sottolineare il potenziale uso di questi integratori nella gestione dei tipici pazienti internistici, cioè pazienti con numerose patologie associate e sottoposti a polifarmacoterapia.

Effetti cardiometabolici, al di là delle indicazioni delle note AIFA

La nota AIFA 94 autorizza la prescrizione di esteri etilici dei PUFA omega-3 nel post-infarto a fini antipararitmici. Tuttavia la supplementazione con PUFA omega-3 potrebbe avere un razionale di impiego anche nel paziente affetto da

scompenso cardiaco cronico. L'integrazione alimentare con 2 g/die di omega-3 è stata associata ad una riduzione significativa dei livelli sierici della parte N-terminale del peptide natriuretico di tipo B, noto marker di scompenso cardiaco (3). Nello studio GISSI-HF si è visto che la frazione di eiezione ventricolare sinistra aumenta dell'8.1% a un anno con 1 g/die di PUFA vs 6.3% con placebo e la differenza si mantiene inalterata a 3 anni (4). Tuttavia l'effetto potrebbe essere molto più evidente impiegando dosaggi maggiori (fino a 4 gr/die) (5). Parte di questi effetti positivi potrebbero essere correlati alla capacità dose-dipendente dei PUFA omega-3 di ridurre i livelli di pressione arteriosa (Fig. 1) (6).

La nota AIFA 13 autorizza la prescrizione di esteri etilici dei PUFA omega-3 nel trattamento delle ipertrigliceridemie familiari, nelle dislipidemie familiari miste in associazione a statina, ed in alcune dislipidemie iatrogene (trattamento con immunosoppressori ed antiretrovirali), ma solo per valori superiori a 500 mg/dL. Al di là delle indicazioni della nota (e

La nota AIFA 94 autorizza la prescrizione di esteri etilici dei PUFA omega-3 nel post-infarto a fini antipararitmici.

La nota AIFA 13 autorizza la prescrizione di esteri etilici dei PUFA omega-3 nel trattamento delle ipertrigliceridemie familiari, nelle dislipidemie familiari miste in associazione a statina, ed in alcune dislipidemie iatrogene.

Patologie per le quali è stata clinicamente testata la supplementazione con acidi grassi della serie omega-3

	Evidenze Cliniche	Evidenze inconclusive
Patologie Cardiovascolari	<ul style="list-style-type: none"> Morte improvvisa post-infartuale Insufficienza cardiaca Iperensione Disfunzione endoteliale/ Aterosclerosi Sindromi pro-trombotiche/ ASA-resistenza 	<ul style="list-style-type: none"> Aritmie non post-ischemiche Fibrillazione atriale
Patologie Metaboliche	<ul style="list-style-type: none"> Ipertrigliceridemia primaria e secondaria Livelli di small-dense LDL 	<ul style="list-style-type: none"> Diabete Ossidazione LDL
Patologie Renali Croniche	<ul style="list-style-type: none"> Nefropatia a IgA Nefropatia diabetica Sindrome nefrosica 	<ul style="list-style-type: none"> Rene policistico autosomico dominante
Patologie Neurologiche	<ul style="list-style-type: none"> Sclerosi multipla Qualche forma di epilessia Ictus 	<ul style="list-style-type: none"> Decadimento cognitivo Malattia di Alzheimer Epilessia refrattaria
Patologie Psichiatriche	<ul style="list-style-type: none"> Depressione Psicosi 	
Patologie Reumatiche e altre Patologie Immunologiche	<ul style="list-style-type: none"> Osteoporosi Artrite reumatoide Lupus eritematoso sistemico Psoriasi Eczema atopico Patologie infiammatorie intestinali 	<ul style="list-style-type: none"> Morbo di Crohn
Patologie Respiratorie	<ul style="list-style-type: none"> Asma dell'adulto Fibrosi cistica 	<ul style="list-style-type: none"> Asma infantile
Patologie Oculari	<ul style="list-style-type: none"> Degenerazione maculare Occhio secco 	

Tabella 1

soprattutto del livello di trigliceridemia sopra il quale è prevista la prescrivibilità in esenzione), sono da ricordare alcuni effetti metabolici di PUFA omega-3 sul profilo lipidico, correlati alla riduzione della trigliceridemia ed utili nella gestio-

ne del rischio cardiovascolare: un piccolo aumento del colesterolo-HDL, una riduzione della lipemia post-prandiale e un aumento del volume delle particelle aterogeneiche "small-dense" LDL. L'ipertrigliceridemia, un basso livello di HDL e le small-dense LDL caratterizzano il pattern lipidico di sindrome metabolica, dislipidemia diabetica, l'epatopatia steatosica non alcool-relata, la sindrome dell'ovaio policistico e la dislipidemia associata all'insufficienza renale, tutte associate ad un aumento del rischio cardiovascolare (7) (Tab. 2).

Infine i PUFA omega-3 hanno azione antitrombotica già a basso dosaggio, riducendo l'aggregabilità piastrinica e diminuendo la formazione di trombina almeno nei pazienti con patologia coronarica stabile sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea. L'effetto sembra sinergico sia al clopidogrel che all'acido acetil-salicilico (8,9), potendo quindi sbloccare eventuali fenomeni di resistenza.

Questo dato è particolarmente rilevante se si somma ad evidenze preliminari che suggeriscono un effetto neuroprotettivo dei PUFA, specie per quanto riguarda il rischio di stroke ischemico e deterioramento cognitivo correlato (10,11).

Depressione

La depressione è una condizione altamente prevalente, specie nel paziente anziano, spesso in forma subclinica. Metanalisi di studi clinici randomizzati contro placebo mostrano che i PUFA ad alto dosaggio (>3-4 gr/die) hanno un sensibile effetto antidepressivo e stabilizzante il tono dell'umore (12). I PUFA sembrano esercitare una spe-

Effetto antipertensivo di diverse dosi di omega-3 supplementati: metanalisi di trials clinici controllati

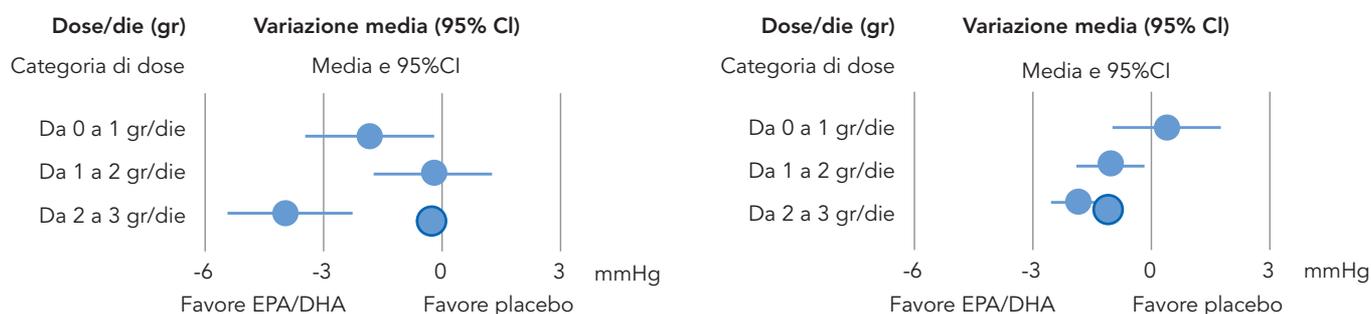


Figura 1

Dislipidemie secondarie in cui gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 hanno dimostrato di migliorare il quadro lipidico

Condizione	Descrizione sintetica	Effetti clinici
Steato-epatite nonalcolica (NASH)	Patologia metabolica ad alta prevalenza, caratterizzata dall'infiltrazione di grasso a livello delle cellule epatiche ed associata ad un aumento del rischio cardiovascolare e di diabete	Efficacia su assetto lipidico e grado di steatosi epatica in adulti e bambini
Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)	Iperandrogenismo relativo associato e da un profilo metabolico sfavorevole che simula una sindrome metabolica, di solito con ipertrigliceridemia, sovrappeso e ridotta tolleranza al glucosio	Miglioramento profilo lipidico e riduzione dell'insulino-resistenza
Insufficienza renale cronica (IRC)	Condizione altamente prevalente associata a patologia cardiovascolare precoce e a metabolismo lipidico fortemente alterato, che si manifesta con alte concentrazioni di trigliceridi, bassi livelli di HDL e alti livelli di small-dense LDL fortemente aterogene	Riduzione dei trigliceridi, dei marcatori di infiammazione renale e della proteinuria (specie nella nefropatia da IgA), ma anche in nefropatia diabetica e sindrome nefrosica
Dislipidemie iatrogene	Le forme più aggressive sono quelle correlate all'impiego di alti dosaggi di antipsicotici atipici di nuova generazione ed alla terapia antiretrovirale ad alta efficacia (HAART)	Calo trigliceridi, aumento HDL, riduzione rischio aritmogeno (antipsicotici), stabilizzazione tono dell'umore, calo dell'infiammazione sistemica

Tabella 2

cifica attività anti-depressiva nelle donne in peri-menopausa, nelle quali riducono anche gli episodi di flushing (13). Inoltre, gli effetti anti-depressivi dei PUFA sembrano essere particolarmente evidenti nei soggetti più anziani (usualmente più deficitari di PUFA), nei quali dopo 2 mesi di trattamento con 2.5 g/die si è visto un miglioramento della Geriatric Depression Scale (GDS) e delle componenti fisiche e mentali del Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) (14). Risultati simili sono stati osservati anche nella malattia di Parkinson (15).

I PUFA n-3 nelle patologie reumatiche e nell'osteoporosi

I PUFA n-3 agiscono da antinfiammatori diminuendo la produzione di eicosanoidi, citochine proinfiammatorie, specie reattive dell'ossigeno e l'espressione di molecole di adesione, agendo sia direttamente (per esempio sostituendo l'acido arachidonico come substrato eicosanoide e inibendo il metabolismo dell'acido arachidonico) sia indirettamente (per esempio alterando l'espressione di geni infiammatori, attivando i fattori di trascrizione) (16). Clinicamente il loro impiego è associato ad una riduzione nel bisogno di FANS nei pazienti con artrite reumatoide (-0.518; 95% CI da -0.915 a -0.121, p= 0.011), con le ovvie conseguenze in termini di sicurezza gastro-intestinale (17). I PUFA hanno un impatto positivo anche sull'attività di malattia e la qualità di vita nei pazienti con LES, con un miglioramento del Physician Global Assessment e del RAND Short Form-36 (18). Gli effetti antinfiammatori degli omega-3 si ritrovano confermati anche in altre

malattie infiammatorie, come le patologie intestinali croniche (19) e l'asma (20).

Ma i PUFA interagiscono anche col metabolismo del tessuto osseo con diversi meccanismi influenzando il bilancio calcico, bilanciando osteoblastogenesi ed attività osteoblastica, riducendo i livelli di citochine proinfiammatorie e modulando il PPAR γ (Peroxisome Proliferators-Activated Receptor gamma) (21). Le evidenze fisiopatologiche sono supportate da dati epidemiologici e da qualche studio clinico che suggeriscono un effetto osteoprotettivo dose-dipendente dei PUFA (22).

Conclusioni

Considerando il paziente ambulatoriale più tipico, le azioni pleiotropiche degli acidi grassi polinsaturi della

I PUFA n-3 agiscono da antinfiammatori diminuendo la produzione di eicosanoidi, citochine proinfiammatorie, specie reattive dell'ossigeno e l'espressione di molecole di adesione.

Le azioni pleiotropiche degli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, associati al loro noto profilo di alta sicurezza, li rendono di potenziale interesse per la gestione globale di numerosissimi pazienti con disturbi cardiometabolici, osteoarticolari e neuropsichiatrici altamente prevalenti.

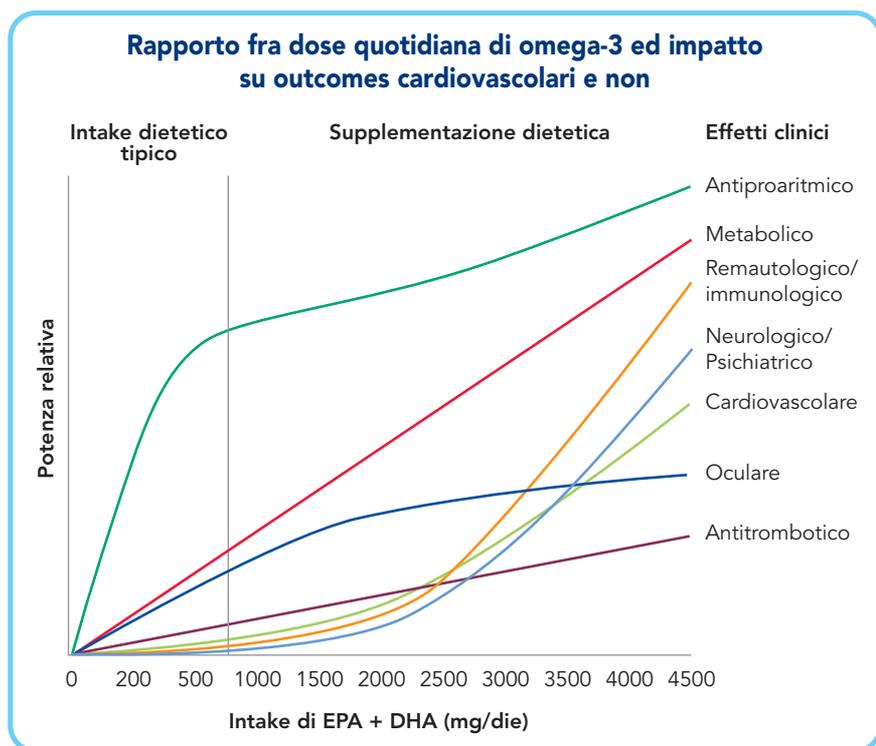


Figura 2

serie omega-3, associati al loro noto profilo di alta sicurezza, li rendono di potenziale interesse per la gestione globale di numerosissimi pazienti con disturbi cardiometabolici, osteoarticolari e neuropsichiatrici altamente prevalenti. La maggior parte di questi effetti è dose-dipendente (Fig. 2).

Bibliografia essenziale

1. Das UN. Molecular Basis of Health and Disease. Springer-Verlag, Heidelberg, Germany 2011;101-7.
2. De Caterina R. n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011;364:2439-50.
3. Zhao YT, Shao L, Teng LL, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. *J Int Med Res.* 2009;37:1831-41.
4. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al.; GISSI-HF investigators. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1345-53.
5. Moertl D, Hammer A, Steiner S, et al. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J.* 2011;161:915.e1-9.
6. Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(3):330-337.
7. Cicero AF, De Sando V, Parini A, Borghi C. Polyunsaturated Fatty

Acids application in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci.* 2012;8:784-93.

8. Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, et al. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids on top of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1696-702.

9. Lev EI, Solodky A, Harel N, et al. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:114-21.

10. Terano T, Fujishiro S, Ban T, et al. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids.* 1999;34:S345-46.

11. Sydenham E1, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD005379.

12. Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al. Role of Omega-3 Fatty Acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive Meta-Analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2014;9:e96905.

13. Freeman MP, Hibbeln JR, Silver M, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: a preliminary open trial. *Menopause.* 2011;18:279-284.

14. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, et al. Long chain omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation in the treatment of elderly depression: effects on depressive symptoms, on phospholipids fatty acids profile and on health-related quality of life. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(1):37-44.

15. da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):351-9.

16. Philip C. Calder. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:645-62.

17. Lee YH1, Bae SC, Song GG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arch Med Res.* 2012;43:356-62.

18. Arriens C, Hynan LS, Lerman RH, et al. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutr J.* 2015;14:82.

19. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:185-210.

20. Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in asthma after low-dose allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148:321-9.

21. Maggio M, Artoni A, Lauretani F, et al. The impact of omega-3 fatty acids on osteoporosis. *Curr Pharm Des.* 2009;15:4157-64.

22. Dong H, Hutchins-Wiese H, Kleppinger A, et al. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Bone Turnover in Older Women. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84:124-32.