



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XI - N. 3, 2019

ISSN 2039-8360

Cuore e tubo digerente: tra Menenio Agrippa e Ludwig Feuerbach

ARTICOLO
01

Screening, diagnosi e terapia della carenza di ferro nello scompenso cardiaco: dalle linee guida al letto del paziente

ARTICOLO
02

Carenza marziale e scompenso cardiaco ridotte riserve e/o minore utilizzazione del ferro? Il ruolo terapeutico del FCM

ARTICOLO
03

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: molte buone ragioni per raccomandarla

ARTICOLO
04

Carenza di ferro e malattia renale cronica e impiego dell'FCM

ARTICOLO
05

Berberina: un nutraceutico polifunzionale con altissimo profilo di sicurezza d'impiego

ARTICOLO
06



Cuore e tubo digerente: tra Menenio Agrippa e Ludwig Feuerbach <i>Claudio Borghi</i>	5
Screening, diagnosi e terapia della carenza di ferro nello scompenso cardiaco: dalle linee guida al letto del paziente <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	9
Carenza marziale e scompenso cardiaco ridotte riserve e/o minore utilizzazione del ferro? Il ruolo terapeutico del FCM <i>Greta Barbieri, Angelica Moretti, Lorenzo Ghiadoni</i>	14
Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: molte buone ragioni per raccomandarla <i>Alessandro Rizzi, Raffaella Bocale, Giovambattista Desideri</i>	21
Carenza di ferro e malattia renale cronica e impiego dell'FCM <i>Gennaro Cice</i>	28
Berberina: un nutraceutico polifunzionale con altissimo profilo di sicurezza d'impiego <i>Alessandro Colletti, Andrea Fratter, Arrigo F.G. Cicero</i>	33

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 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 Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2019 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.

Cuore e tubo digerente: tra Menenio Agrippa e Ludwig Feuerbach

Claudio Borghi
Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

La storia romana ci insegna di come Menenio Agrippa (figura 1), abbia composto nel 494 a.c. una aspra vertenza (come si direbbe oggi) tra patrizi e plebei ricorrendo alla descrizione della gerarchia funzionale tra tubo digerente ed altri organi ed apparati incluso il cuore. Oggi sono trascorsi oltre 2500 anni da quella vicenda ed il legame tra tubo digerente e cuore ha cambiato i suoi connotati funzionali, ma non ha modificato la natura di rapporto interattivo nel quale ciascuno dei due organi gioca un ruolo a favore o sfavore di quello controlaterale. In particolare fin dalle prime lezioni di semeiotica gli studenti di medicina imparano come la presenza di insufficienza coronarica acuta possa manifestarsi con dolore epigastrico o disturbi dispeptici (nausea e vomito) tanto da poter essere confusa, in prima istanza, con una patologia del tubo digerente. Per contro un dolore toracico con i caratteri tipici del dolore simil-anginoso può essere provocato da contrazione della muscolatura esofagea o da reflusso acido in esofago e in circa il 50% dei pazienti dimessi da unità coronariche, dopo che la coronarografia aveva escluso una coronaropatia significativa, si può riconoscere una causa esofagea della sintomatologia. Ciò naturalmente non esclude la possibilità che una alterazione organica e funzionale del tubo digerente non possa causare in maniera riflessa una vera e propria patologia coronarica (da vasospasmo) né che la riduzione dell'apporto di sangue ed ossigeno che si può determinare in corso di ischemia miocardica non possa essere responsabile di un severo malfunzionamento del tubo digerente fino a provocarne la ischemia irreversibile. Il punto di passaggio nelle interazioni tra tubo digerente e malattia coronarica è certamente la attivazione del sistema nervoso autonomo che presiede alla intergrazione funzionale tra i diversi organi del nostro corpo, ma la cui

influenza su cuore, vasi ed apparato digerente appare prioritaria. Per contro una malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) può essere alla base dello sviluppo della più comune patologia aritmica, la fibrillazione atriale la cui insorgenza è spesso correlata ad alterazioni motorie e funzionali dell'area gastro-esofagea in grado di innescare il meccanismo riflesso che induce in caotico ritmo atriale e di conseguenza ventricolare. Fra i meccanismi proposti per spiegare gli effetti favorevoli di una patologia da reflusso sull'insorgenza di fibrillazione atriale, l'attivazione vagale secondaria alla stimolazione acida dell'esofago potrebbe giocare un ruolo importante per-

Menenio Agrippa arringa la plebe



Figura 1

ché sono noti i rapporti fra prevalenza di attività vagale e comparsa dell'aritmia, soprattutto in pazienti giovani e senza patologia cardiaca; in aggiunta all'attivazione vagale bisogna considerare la possibilità che la risposta infiammatoria associata alla MRGE possa coinvolgere per contiguità anche i tessuti atriali ed è dimostrata la presenza di una infiammazione atriale nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica. Tuttavia questa ipotesi è solo parzialmente soddisfacente perché l'incremento del rischio di eventi cardiovascolari si osserva anche quando l'attività di malattia è mediamente tenuta sotto controllo da terapie specifiche; pertanto il reale meccanismo fisiopatologico alla base del rapporto tra MRGE e malattie cardiovascolari resta non completamente chiarito e potrebbe coinvolgere un altro degli attori molto attivi sul palcoscenico: la disbiosi (alterazione o squilibrio) del microbioma intestinale. Il microbioma o microbiota intestinale e cioè dell'insieme dei microbi (microbiota) e delle loro funzioni o geni che "abitano" il nostro intestino. La disponibilità di tecniche sempre più sofisticate ed efficaci per definire le caratteristiche funzionali del microbioma intestinale (genomica, metabonomica, ecc..) che, rispetto alle più tradizionali tecniche colturali, oltre ad essere di più facile esecuzione, sono in grado di fornire un numero enormemente più elevato di informazioni ha portato ad un crescente interesse scientifico e a risultati importanti e talvolta inattesi. Il microbiota intestinale si stima sia costituito da 1000-1500 specie batteriche diverse e che il contenuto genico di questa popolazione superi di almeno 100 volte il contenuto genico del nostro DNA. Diversi studi hanno evidenziato come un aumento del rapporto fra la quantità delle due principali specie batteriche rappresentate, Firmicutes e Bacteroidetes (F/B) identifichi una situazione di disbiosi spesso associata a condizioni patologiche quali il diabete, la sindrome metabolica e l'obesità; tuttavia considerata l'enorme numero di specie batteriche presenti all'interno di questi due gruppi, considerare solo i relativi rapporti quantitativi appare riduttivo e improprio anche se rappresenta una utile approssimazione per intendere il ruolo del mondo del microbiota e dei suoi rapporti con l'apparato cardiovascolare. Quando presenti in forma corretta questi microrganismi ci aiutano ad estrarre calorie da macromolecole altrimenti non digeribili partecipando alla digestione dei cibi attraverso due vie cataboliche principali responsabili della produzione sia di acidi grassi a catena corta (SCFAs: acetico, propionico e butirrico), che contribuiscono a ridurre il pH endolu-

minale e sono rapidamente assorbiti a livello dell'ultimo tratto dell'intestino, sia di altri metaboliti come ammonio, ammine, tioli, fenoli e indoli, alcuni dei quali sono potenzialmente tossici. Oltre a rappresentare una fonte di energia i SCFAs, legandosi a recettori specifici, hanno effetti antinfiammatori e sul metabolismo energetico, particolarmente significativi nei pazienti con diabete di tipo 2, nei quali i SCFAs migliorano il controllo glicemico, agendo sia sull'insulino-resistenza, che risulta ridotta, sia sulla secrezione di GLP-1. In particolare, a questo riguardo, risulta particolarmente importante l'acido butirrico e le specie batteriche in grado di produrlo risultano ridotte nei pazienti con diabete mellito, per lasciar posto a specie che non lo producono. Tutto ciò chiarisce un po' come le supposizioni di Menenio Agrippa di oltre 2500 anni fa non fossero solo di tipo spicologico con finalità politiche, ma probabilmente fossero basate su principi solidi solo intuibili attraverso la grossolana analisi delle interazioni che le diverse funzioni di organi ed apparati. La recente scoperta di una associazione positiva fra N-ossido-trimetilamina (TMAO) e aterosclerosi ha fornito una possibile spiegazione per i legami che esistono fra il microbiota intestinale e le malattie cardiovascolari. E' noto che la presenza di livelli aumentati di TMAO e colina in circolo si associa ad un incremento del rischio cardiovascolare ma queste molecole derivano dal metabolismo della fosfatidilcolina e di altre trimetilamine (come la L-carnitina) da parte del microbiota intestinale che le trasforma in trimetilamina (TMA) poi ossidata a livello epatico. Il ruolo decisivo del microbiota intestinale in questo processo è stato dimostrato in animali da esperimento "germ-free" dove le alterazioni aterosclerotiche prodotte da una dieta ricca di fosfatidilcolina in animali con normale microbiota intestinale, non si realizzano. Un gruppo di ricercatori americani hanno dimostrato che una dieta ricca in carni rosse, e quindi di L-carnitina, determina un incremento della concentrazione plasmatica di TMAO in funzione delle caratteristiche del microbiota intestinale; nei soggetti vegani la somministrazione di L-carnitina determina un incremento di TMAO inferiore a quello osservato in soggetti onnivori a causa delle differenze preesistenti nel microbiota dei vegetariani rispetto a quello dei soggetti onnivori. Analogamente gli stessi autori hanno documentato come l'aumento di TMAO circolante indotto da una dieta ricca di fosfatidilcolina venga annullato dopo una terapia con antibiotici a largo spettro, che abbatte la carica microbica intestinale e la ripresa della produzione di TMAO dopo

la sospensione degli antibiotici. L'abolizione reversibile della produzione di TMAO con antibiotici a largo spettro è la diretta dimostrazione del ruolo indispensabile del microbiota intestinale per la trasformazione della colina presente nella dieta in trimetilamina, substrato delle mono-ossigenasi epatiche che poi la trasformano in TMAO. Nell'uomo il ruolo della TMAO come fattore di rischio cardiovascolare è documentato in uno studio epidemiologico su oltre 4000 soggetti dove quelli nel quartile più alto di TMAO plasmatica presentavano un rischio 2,5 volte maggiore di eventi. Lo stesso gruppo di ricercatori ha anche dimostrato una associazione diretta fra livelli di TMAO e aggregazione piastrinica che potrebbe contribuire a spiegare l'aumento del rischio CV osservato in altri studi. L'eventuale relazione fra le caratteristiche del microbiota intestinale e lo sviluppo di malattie cardiovascolari è stata indagata in un sottostudio del Bogalusa Heart Study confrontando la prevalenza dei diversi tipi batterici in soggetti (n = 55) a più elevato rischio cardiovascolare (il rischio veniva stimato in base alla presenza e all'entità dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, misurati nel corso di un follow-up medio pari a 33 anni), rispetto a soggetti a più basso rischio (n = 57); gli Autori hanno dimostrato che a un minor numero di specie batteriche presenti nel microbiota corrispondeva un'aumento del rischio stimato di eventi cardiovascolari; inoltre un profilo di rischio elevato si associava in maniera statisticamente significativa anche dopo correzione per le principali variabili confondenti con la presenza di alcuni generi di batteri sia all'interno del gruppo dei Firmicutes, sia all'interno del gruppo Bacteroidetes a conferma del fatto che la ricerca di correlazioni con i filati sono necessariamente imprecise. In uno studio di maggiori dimensioni un gruppo di ricercatori cinesi ha studiato il microbiota intestinale di 218 pazienti con cardiopatia ischemica sintomatica e di 187 controlli sani riscontrando una popolazione batterica meno fermentativa e più infiammatoria nei primi. Questi sono esempi di studi che valutano l'associazione fra le caratteristiche del microbiota e il rischio di eventi cardiovascolari in generale ma esistono anche studi sulle caratteristiche del microbiota in singole patologie, rilevanti dal punto di vista cardiovascolare; oltre al diabete, alla sindrome metabolica e all'obesità, già citate, recentemente alcuni studi hanno dimostrato che alcune alterazioni del microbiota intestinale si traducono in modificazioni dei valori pressori. Inoltre le alterazioni del microbiota sembrano precedere l'incremento dei valori pressori ed i pazienti con pre-i-

perensione presentano alterazioni del microbiota molto simili a quelle riscontrate nei pazienti con ipertensione stabilizzata con un ruolo causale della disbiosi intestinale nello sviluppo dell'ipertensione

Quali possono essere le possibili ricadute pratiche di questo meccanismo di interazione tra apparato digerente e malattie cardiovascolari? Quelle di tipo terapeutico ed è ipotizzabile che il ripristino di flora batterica e funzione digerente mediante probiotici possa rappresentare una delle possibili strategie di prevenzione cardiovascolare nel prossimo futuro. Diversi studi nell'uomo dimostrano che la somministrazione di probiotici (capaci di influire favorevolmente sulle caratteristiche del microbiota) causa una riduzione dei valori pressori dell'ordine di circa 3.5 mmHg per la sistolica e 2.5 mmHg per la diastolica valori del tutto ragguardevoli ed in grado di influenzare in maniera significativa il rischio cardiovascolare globale. Inoltre le alterazioni del microbiota sembrano precedere l'incremento dei valori pressori ed i pazienti con pre-iperensione presentano alterazioni del microbiota molto simili a quelle riscontrate nei pazienti con ipertensione stabilizzata con un ruolo causale della disbiosi intestinale nello sviluppo dell'ipertensione. sul volume circolatorio efficace. Non solo ma l'apparato intestinale produce due peptidi, l'uroguanilina e la guanilina, che regolano il trasporto di acqua e elettroliti a livello intestinale e che, a livello renale, hanno effetti analoghi a quelli dei più noti peptidi natriuretici atriali (ANP e BNP); questi peptidi sono aumentati nei pazienti con scompenso cardiaco ma il loro ruolo fisiopatologico non è ancora completamente chiarito.

In conclusione i rapporti fra cuore e apparato digerente sono molteplici e coinvolgono la semeiotica e la fisiopatologia; per la contiguità e la comune innervazione le patologie esofagee interagiscono con le manifestazioni della cardiopatia ischemica e con la fibrillazione atriale; le crescenti acquisizioni sul ruolo fondamentale del microbiota intestinale nella regolazione di importanti processi fisiologici e le documentate alterazioni dello stesso nelle patologie dismetaboliche (diabete, sindrome metabolica, obesità), nell'ipertensione ampliano di gran lunga l'orizzonte delle interazioni fra cuore e apparato digerente. Le nuove conoscenze sulle caratteristiche del microbiota intestinale permettono di comprendere meglio gli effetti favorevoli di una dieta "mediterranea" che già conoscevamo ma che ora possono essere interpretati avendo il microbiota intestinale come tappa interme-

dia e volano dell'intero processo. Questo apre la strada anche ad interventi più mirati volti a modificare il microbiota intestinale in senso favorevole, senza la necessità di modificazioni radicali della dieta, e crea una linea diretta tra Menenio Agrippa ed il suo racconto e il filosofo Ludwig Feuerbach (Figura 2) secondo il quale "noi siamo quello che mangiamo" probabilmente anche in ragione delle strette interazioni che esistono tra chi elabora ciò che mangiamo (tubo digerente) ed il nostro organismo soprattutto a livello di apparato cardiovascolare.

Bibliografia

1. Rogler G & Rosano G. The heart and the gut, *Eur Heart J* 35: 426-30, 2014
2. Kitai T, Kirsop J, Tang WHW. Exploring the microbiome in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 13: 103-9, 2016
3. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators of inflammation*, 2014, 162021
4. Zhu W, Wang Z, Tang WHW, Hazen SL. Gut microbe-generated trimethylamine N-oxide from dietary choline is prothrombotic in subjects. *Circulation* 135: 1671-3, 2017
5. Kelly NT, Bazzano LA, Ajami NJ, He H, Zhao J, Petrosino JF, Correa A, He J Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among Bogalusa Heart Study participants. *Circ Res* 119: 956-64, 2016
6. Jie Z, Xia H, Zhong AL, Feng Q, Li S, Liang S et Al. The Gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications* 8:845, 1-8, 2017
7. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 64(4): 897-903, 2014
8. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang W, Mullens W. Abdominal contribution to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *JACC* 62 (6), 485-95, 2013

Ritratto di Ludwig Feurebach



Figura 2

Screening, diagnosi e terapia della carenza di ferro nello scompenso cardiaco: dalle linee guida al letto del paziente

Giovambattista Desideri¹, Claudio Borghi²

¹ Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

² Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

La carenza di ferro è frequente nei pazienti con scompenso cardiaco con un importante impatto prognostico sia *quoad valetudinem* che *quoad vitam*, indipendentemente dalla compresenza di anemia

La carenza di ferro è una condizione assai comune nei pazienti con scompenso cardiaco (1,2) con un importante impatto prognostico sia *quoad valetudinem* (ridotta capacità di svolgere esercizio fisico e peggioramento della qualità di vita) (2-7) che *quoad vitam* (aumentata mortalità) (2,8,9), indipendentemente dalla presenza o meno di anemia. Numerosi studi randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia del ferro somministrato per via endovenosa, principalmente il carbossimaltoso ferrico, nel correggere la carenza di ferro nei pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (10-14). In questi pazienti il trattamento con carbossimaltoso ferrico si è dimostrato efficace nel migliorare la resistenza all'esercizio fisico e la qualità di vita. Le linee guida europee per la gestione dello scompenso cardiaco del 2016 hanno ben sottolineato l'importanza della carenza di ferro nei pazienti con scompenso cardiaco ponendo particolare attenzione allo screening sistematico di questa condizione nei pazienti di nuova diagnosi e alla sua correzione con la somministrazione endovenosa di carbossimaltoso ferrico (1). La traslazione del dettato della linee guida nella pratica clinica quotidiana

non è, tuttavia, sempre agevole. Del tutto recentemente è stata pubblicata una guida pratica sulle gestione della carenza marziale nei pazienti scompenso cardiaco da parte di un gruppo di esperti con la finalità di agevolare l'applicazione nella pratica clinica quotidiana delle raccomandazioni delle linee guida europee (15).

Screening e diagnosi della carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco

La determinazione della ferritinemia (indice surrogato della consistenza dei depositi marziali nelle sedi di stoccaggio) e della saturazione della transferrina (indice della biodisponibilità di ferro in circolo per soddisfare le esigenze metaboliche dei tessuti) rappresentano approcci laboratoristici di comune utilizzo nella pratica clinica (1,15). La percentuale di saturazione della transferrina (TSAT) può essere calcolata con una semplice formula:

$$\text{TSAT (\%)} = \frac{\text{Ferro sierico (\mu\text{g/dl})}}{\text{TIBC (\mu\text{g/dl})}} \times 100$$

La determinazione della ferritinemia e della saturazione della transferrina rappresentano gli approcci strumenti diagnostici più utilizzati nella pratica clinica.

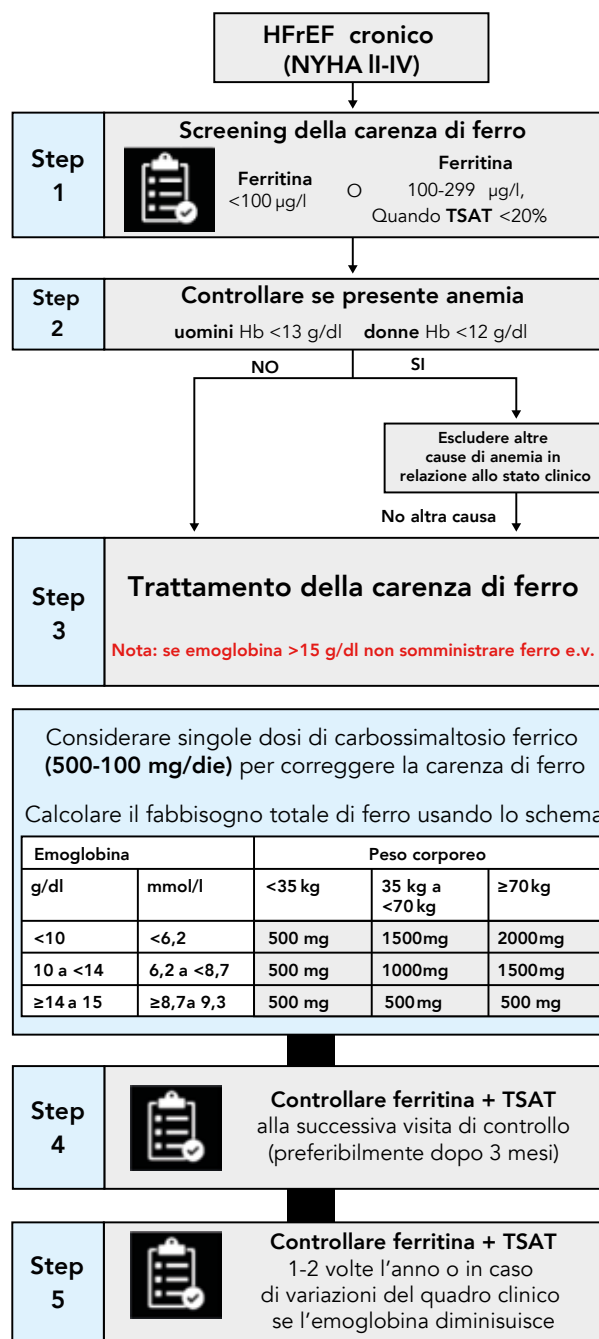
La capacità ferroleghante (TIBC, Total Iron Binding Capacity) si deriva moltiplicando la transferrinemia x 1,25 µg poichè si presuppone che 1 mg di transferrina leghi 1,25 µg di ferro. Le linee guida europee del 2016 per la gestione dello scompenso cardiaco raccomandano di correggere la carenza di ferro, definita da livelli di ferritinemia <100 µg/l o compresi tra 100 e 299 µg/l in presenza di TSAT <20% (Figura 1) (1,15). L'uso di due distinti cut-off per definire una condizione di carenza marziale trae la sua ragion d'essere nella evidenza che la ferritina, essendo una proteina della fase acuta, può aumentare in presenza di infiammazione fino a risultare nel range di normalità (100–300 µg/l) o anche più alta. In questi casi la presenza di una bassa saturazione della transferrina (TSAT <20%) esprime una condizione di carenza funzionale di ferro. Nel caso sia presente anche anemia è importante valutare le cause ad essa sottese, comprese eventuali perdite occulte.

Tattamento della carenza marziale nello scompenso cardiaco

Le attuali disponibilità terapeutiche per correggere una carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco prevedono la somministrazione di ferro per via endovenosa o per os, sia pur con non trascurabili differenze in termini di efficacia tra questi due tipi di approccio.

Terapia marziale per via endovenosa: tra le diverse formulazioni disponibili il carbossimaltoso ferrico è stato estensivamente studiato nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione e carenza marziale, con robuste evidenze di efficacia (1). Nello studio *Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF)* il trattamento con carbossimaltoso ferrico per un intervallo di tempo di 6 mesi ha determinato rispetto al placebo un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti e della loro sintomatologia (miglioramento della classe NYHA), indipendentemente dalla presenza o meno di anemia (10). Nello studio *Ferric CarboxymaltOse evaluation on perFormance in patients with IRon deficiency in coMBination with chronic Heart Failure (CONFIRMS-HF)* il trattamento con carbossimaltoso ferrico ha

Algoritmo per lo screening/diagnosi e trattamento/follow-up della carenza di ferro nei pazienti con scompenso cardiaco cronico



McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2018 Dec;20(12):1664-1672

Figura 1

Le attuali disponibilità terapeutiche per correggere una carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco prevedono la somministrazione di ferro per via endovenosa o per os, sia pur con non trascurabili differenze in termini di efficacia tra questi due tipi di approccio.

determinato un significativo miglioramento della capacità di esercizio (outcome primario) ed una riduzione delle ospedalizzazioni (outcome secondario) rispetto al placebo (12). In linea con queste evidenze, nello studio *Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure* (EFFECT-HF) il trattamento con carbossimaltoso ferrico è risultato associato ad un significativo miglioramento della capacità funzionale dei pazienti indipendentemente dalla concomitante presenza di anemia (16). Sulla base di questi risultati e di alcune evidenze meta-analitiche le linee guida europee 2016 per la gestione dello scompenso cardiaco raccomandano l'uso del carbossimaltoso ferrico nei pazienti con scompenso cardiaco e carenza marziale (classe della raccomandazione IIa, livello di evidenza A) (1). Merita menzione a questo riguardo anche l'evidenza prodotta da una recente meta-analisi di una riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco e carenza di ferro in corso di trattamento con carbossimaltoso ferrico (17). *La terapia marziale per os*: rappresenta spesso la prima linea di intervento nei pazienti con scompenso cardiaco e carenza di ferro, invero senza robuste evidenze di efficacia. Lo studio *Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure* (IRONOUT HF), condotto in pazienti con scompenso cardiaco e deficit marziale, ha dimostrato una limitata capacità del ferro polisaccaride, somministrato ad alte dosi per via orale, nel correggere la carenza marziale in assenza di effetti significativi sulla capacità di esercizio o sui sintomi (18). Peraltro, il ferro somministrato per via orale è spesso poco tollerato (disturbi gastrointestinali sono riferiti da circa il 60% dei pazienti) e deve essere assunto per lunghi periodi in ragione dello scarso assorbimento marziale nei pazienti con scompenso cardiaco.

Poche regole pratiche

La traslazione nella pratica clinica quotidiana delle raccomandazioni delle diverse linee guida non è sempre

immediata per una loro certa complessità intrinseca. La semplificazione del messaggio scientifico rappresenta indubbiamente la base su cui poggia l'applicazione estesa delle raccomandazioni proposte dalle linee guida. Nel caso della terapia marziale nei pazienti con scompenso cardiaco poche semplici domande possono essere di aiuto al clinico nel suo percorso decisionale (15).

1) Perché dovrei effettuare uno screening per la carenza marziale nel paziente con scompenso cardiaco?

- perché questa condizione è assai comune nei pazienti con scompenso cardiaco e si associa ad una ridotta capacità funzionale, ad una peggiore qualità di vita e ad una prognosi peggiore, indipendentemente dalla presenza di anemia;
- perché i trial clinici hanno dimostrato che nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta il trattamento con carbossimaltoso ferrico è associato ad un significativo miglioramento della capacità di esercizio, della sintomatologia, della qualità di vita e, possibilmente, ad una riduzione delle ospedalizzazioni.

2) In quali pazienti dovrei utilizzare la terapia marziale per via endovenosa?

- la terapia con carbossimaltoso ferrico dovrebbe essere considerata in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (<40%) e carenza di ferro (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A);
- la carenza di ferro può essere diagnosticata usando i seguenti parametri: ferritina sierica <100 µg/l oppure ferritina sierica compresa tra 100 e 299 µg/l in presenza di una saturazione della transferrina <20%;
- il carbossimaltoso ferrico è controindicato nei pazienti con ipersensibilità a questo o ad altre preparazioni a base di ferro, nei pazienti con anemia non dovuta a carenza marziale, nei pazienti con sovraccarico marziale o problemi del metabolismo del ferro;
- il carbossimaltoso ferrico deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con infezioni acute o croniche, nei pazienti allergici o con patologie che possono aumentare il rischio di reazioni da ipersensibilità;
- non sono disponibili evidenze di efficacia del carbossimaltoso ferrico nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata e nei soggetti con emoglobina >15 g/dl.

3) Quali preparazioni di ferro dovrei utilizzare nei pazienti con scompenso cardiaco?

La correzione della carenza di ferro rappresenta un momento terapeutico importante nel paziente con scompenso cardiaco per migliorarne la capacità di esercizio fisico, la qualità di vita, la sintomatologia e, probabilmente, la prognosi ed è raccomandata dalle linee guida.

Le linee guida ESC 2016 raccomandano l'uso del carbosimaltoso ferrico; la terapia marziale per via orale non è supportata da evidenze di efficacia.

4) Come dovrei somministrare il ferro per via endovenosa?

- il primo step prevede la determinazione del fabbisogno marziale sulla scorta del peso corporeo e del livello di emoglobina (Figura 1);
- il carbosimaltoso ferrico può essere somministrato in bolo, non diluito, oppure in infusione avendo cura di non diluirlo troppo (500 mg di ferro carbosimaltoso ferrico, corrispondenti a 10 ml, possono essere diluiti in 100 ml di soluzione di sodio cloruro al 0,9% ed infusi in un intervallo di tempo minimo di 6 minuti; 1000 mg di ferro carbosimaltoso ferrico, corrispondenti a 20 ml, possono essere diluiti in 250 ml di soluzione di sodio cloruro al 0,9% ed infusi in un intervallo di tempo minimo di 15 minuti);
- la dose massima raccomandata di carbosimaltoso ferrico è 1000 mg (20 ml)/settimana;
- il paziente dovrebbe essere tenuto in osservazione per almeno 30 minuti dopo la somministrazione per valutare eventuali reazioni indesiderate;
- il trattamento dovrebbe essere effettuato in ospedale o in strutture ove esistono competenze adeguate per la gestione di eventuali reazioni da ipersensibilità.

5) Come monitorare la risposta al trattamento?

- l'assetto marziale dovrebbe essere rivalutato dopo 3 mesi dal trattamento per valutare l'eventuale necessità di ulteriore reintegro;
- la rivalutazione precoce dell'assetto marziale (ad esempio entro 4 settimane dalla somministrazione) dovrebbe essere evitata perché la ferritinemia aumenta rapidamente dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa e in questa fase non rappresenta, quindi, un indice attendibile delle riserve di ferro;
- considerare la valutazione dell'assetto marziale come

pratica routinaria nei pazienti con scompenso cardiaco (1-2 volte l'anno) o in caso di persistenza della sintomatologia nonostante una terapia medica ottimale.

Prospettive future

La correzione della carenza di ferro rappresenta un momento terapeutico importante nel paziente con scompenso cardiaco per migliorarne la capacità di esercizio fisico, la qualità di vita, la sintomatologia e, probabilmente, la prognosi ed è raccomandata dalle linee guida. Mancano ancora evidenze cliniche adeguatamente robuste sull'impatto del ferro endovenoso su mortalità e morbilità nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e concomitante carenza marziale, evidenze che saranno probabilmente colmate dagli studi FAIR-HF2 (NCT03036462) e IRONMAN (NCT02642562) attualmente in corso. Mancano anche evidenze di efficacia e maneggevolezza del ferro endovenoso nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata o con scompenso cardiaco acuto e concomitante carenza marziale, evidenze che saranno anch'esse probabilmente colmate nel prossimo futuro dagli studi FAIR-HFpEF (NCT03074591) e AFFIRM-AHF (NCT02937454).

Bibliografia

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
2. Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-1251.
3. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:899-906.
4. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131:676S-690S.
5. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:247-255.
6. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1164-1172.
7. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, et al. Iron

- deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014;174:268–275.
8. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *AmHeart J* 2013;165:575–582.e3.
 9. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872–1880.
 10. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl JMed* 2009;361:2436–2448.
 11. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J AmColl Cardiol* 2008;51:103–112.
 12. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668.
 13. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657–1665.
 14. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786–795.
 15. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018 Dec;20(12):1664-1672.
 16. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al; EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136:1374–1383.
 17. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125–133.
 18. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958–1966.

Carenza marziale e scompenso cardiaco ridotte riserve e/o minore utilizzazione del ferro? Il ruolo terapeutico del FCM

Greta Barbieri, Angelica Moretti, Lorenzo Ghiadoni

U.O.C. Medicina Interna e Nefrologia – Centro per l’Ipertensione Arteriosa e la Prevenzione Cardiovascolare – Ospedale San Salvatore – Coppito – L’Aquila

La causa principale della comparsa di anemia nello scompenso cardiaco è la presenza di una cronica e spesso misconosciuta carenza marziale che, seguita o no da anemia sideropenica, ha una rilevante ricaduta clinica.

Anemia e scompenso cardiaco

Una condizione di anemia è molto comune nello scompenso cardiaco, con una prevalenza oscillante tra il 4% ed un verosimilmente più realistico 61% (Figura 1) (1-4). Questa enorme disparità nella prevalenza di anemia riportata nei vari lavori condotti nel paziente scompensato dipende soprattutto dalla diversa severità dello scompenso nei diversi studi sin qui pubblicati: più elevata, infatti, è la classe della New York Heart Association (NYHA) e maggiore è la prevalenza di anemia (5). Ciò, ovviamente, implica il più classico dei ruoli biunivoci per la condizione anemica, destinata ad essere sia conseguenza dello scompenso cardiaco, sia determinante del suo progressivo deterioramento (Figura 2).

La comparsa di anemia nello scompenso cardiaco può essere dovuta a diverse cause, ma la principale tra esse è sicuramente la presenza di una cronica e spesso misconosciuta carenza marziale (6). Quest’ultima, tanto quando seguita da anemia sideropenica quanto *per se*, senza cioè alcun conseguente depauperamento del patrimonio emoglobinico, ha una rilevante

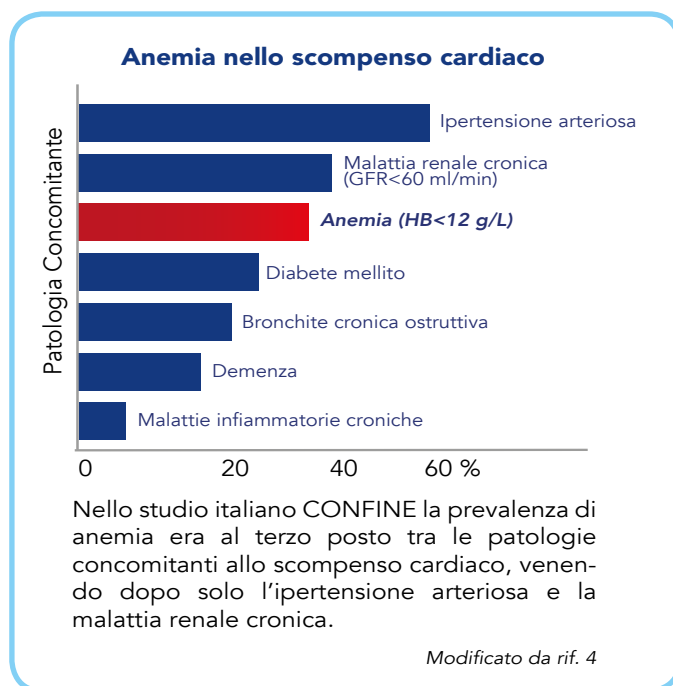


Figura 1

ricaduta clinica. In una rassegna sistematica con meta-analisi condotta in 153.180 pazienti con scompenso cardiaco, la mortalità a 6 mesi risultava influenzata in maniera consistente dalla presenza di anemia (hazard ratio aggiustato: 1.46; intervallo di confidenza al 95%: 1.26–1.69) (7). Di particolare rilievo, l'anemia induceva incremento della mortalità sia nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, sia in quello con frazione di eiezione conservata (7). Questo pur considerando che in quella pubblicazione i termini usati erano, rispettivamente, scompenso cardiaco sistolico e diastolico. In accordo con ciò, in un più recente studio condotto utilizzando i dati relativi a 49.985 pazienti con scompenso cardiaco, di cui il 23% avevano una frazione di eiezione conservata ($\geq 50\%$), il 21% una fra-

L'anemia condiziona pesantemente la prognosi dello scompenso cardiaco.

zione di eiezione intermedia (40-49%) ed il 55% una frazione di eiezione ridotta ($< 40\%$); una condizione di anemia era presente nel 41% dei pazienti con frazione di eiezione conservata, nel 35% di quelli in condizioni intermedie per quanto attiene la frazione di eiezione e nel 32% degli scompensati con frazione di eiezione ridotta (8). Pertanto, lo scompenso cardiaco per se è frequentemente combinato ad una condizione di anemia che, come facilmente prevedibile, ne condiziona pesantemente la prognosi.

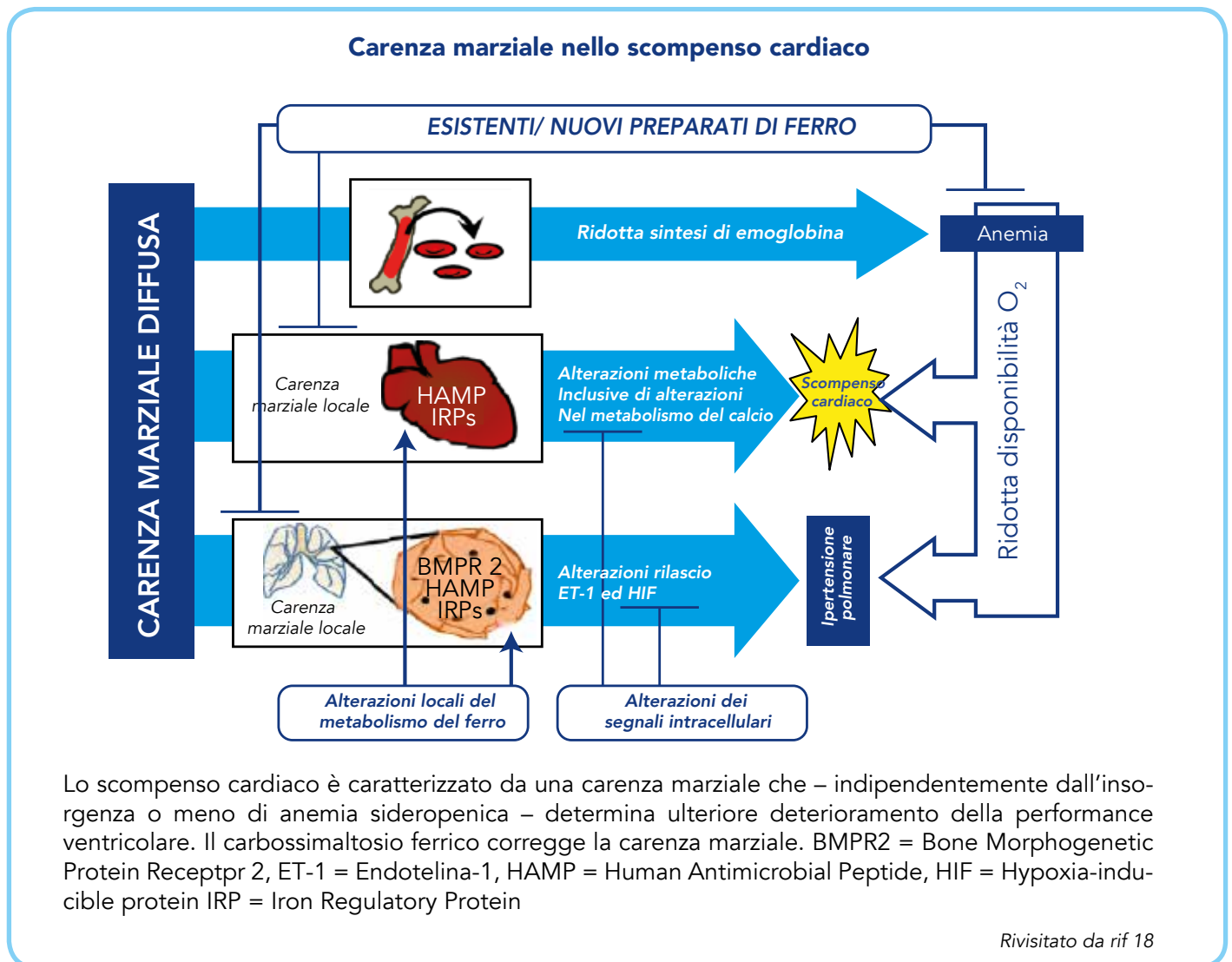


Figura 2

Le Linee Guida Europee per la diagnosi e cura dello scompenso cardiaco acuto e cronico definiscono la carenza marziale come una condizione caratterizzata da una ferritinemia <100 microgrammi/L oppure da una ferritinemia compresa tra 100 e 299 microgrammi/L, in presenza però di una saturazione della transferrina <20%.

plessa, che coinvolge *in toto* il metabolismo del ferro, in quella che oggi definiamo carenza marziale oppure "iron deficiency" (5).

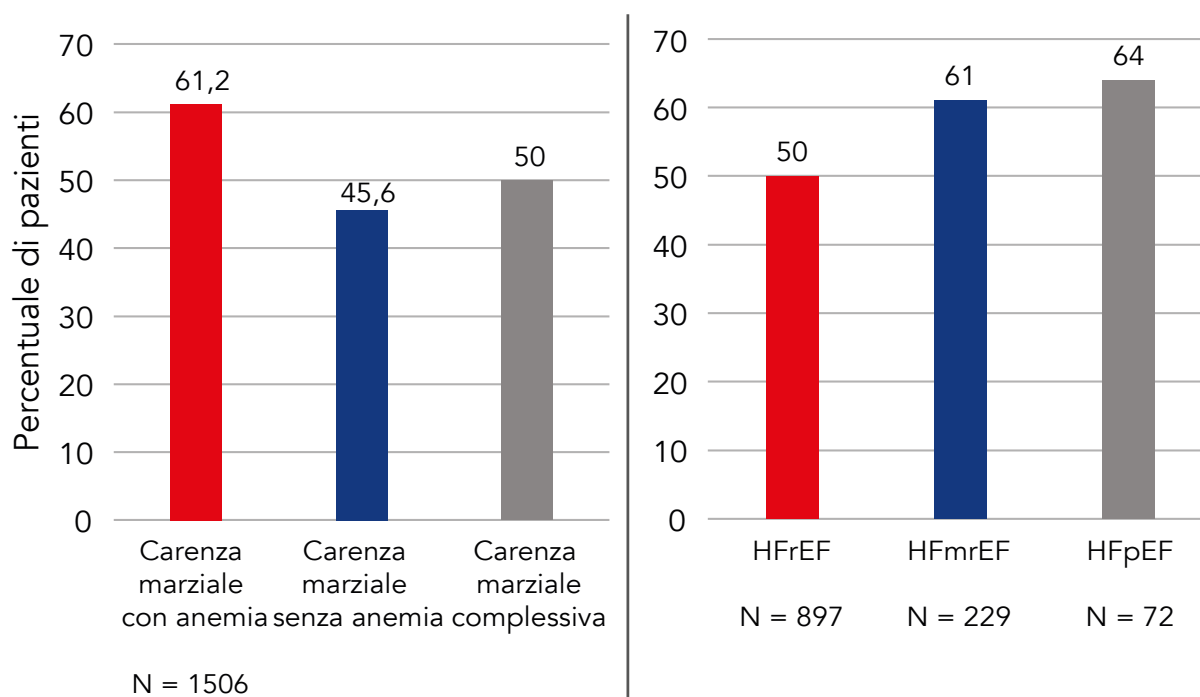
Carenza marziale e scompenso cardiaco

L'anemia è comunemente presente nel paziente con scompenso cardiaco, come conseguenza di una evidente carenza nei depositi di ferro (5). Tale carenza, tuttavia, è assai più comune dell'anemia e può essere spesso presente in totale assenza di una riduzione del patrimonio emoglobinico.

In accordo con quanto sopra, le Linee Guida Euro-

Malgrado quanto sopra sia ampiamente condiviso, va però precisato con forza che l'anemia rappresenta solo la parte emergente di una problematica ben più com-

Carenza marziale nello scompenso cardiaco: Presente anche in assenza di anemia ed in tutti i tipi di scompenso



Pannello di sinistra: la carenza marziale è comune nel paziente con scompenso cardiaco, ma non deve essere confusa con l'anemia, che può accompagnare o meno una condizione di carenza marziale (definita come ferritinemia <100 microgrammi/L oppure compresa tra 100 e 299 microgrammi/L, ma in questo caso con una saturazione della transferrina <20%). *Modificato da rif. 10.*

Il pannello di destra conferma, in una casistica di 1.198 pazienti con scompenso cronico, come la carenza marziale possa essere presente in tutti i tipi di scompenso cardiaco, indipendentemente cioè dalla frazione di eiezione. HFmrEF = Scompenso cardiaco con frazione di eiezione intermedia, HFpEF = Scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata, HFrEF = Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

Modificato da rif. 11

Figura 3

pee per la diagnosi e cura dello scompenso cardiaco acuto e cronico definiscono la carenza marziale come una condizione caratterizzata da una ferritinemia <100 microgrammi/L oppure da una ferritinemia compresa tra 100 e 299 microgrammi/L, in presenza però di una saturazione della transferrina <20% (9). L'anemia è comune, ma non obbligatoria nel paziente con carenza marziale, ed è definita come una emoglobinemia <13 grammi/dl nell'uomo e 12 grammi/dl nella donna (9). La correzione della carenza marziale – a causa delle ricadute prognostiche che verranno analizzate in seguito – va quindi effettuata comunque, tanto nel paziente anemico quanto in quello non anemico (9). In accordo completo con le Linee Guida Europee, la valutazione di 1.506 pazienti con scompenso cardiaco cronico ha consentito di rilevare una condizione di carenza marziale in 753 casi (50%) (Figura 3) (10). Di particolare rilievo clinico, il paziente con carenza marziale è risultato essere più comunemente donna, con classe NYHA più elevata, livelli circolanti di BNP più alti e globuli rossi tendenzialmente più piccoli (10). Sebbene – come era ovvio attendersi – una condizione di anemia fosse più comune nel paziente con carenza marziale rispetto a quello senza carenza marziale (anemia + carenza marziale riscontrata nel 61.2% dei pazienti, carenza marziale senza anemia riscontrata nel 45.6% dei pazienti; $p < 0,001$), durante un follow up (mediana = 1,92 anni, range interquartile: 1,18-3,26 anni), la carenza marziale *per se*, ma non l'anemia, risultava essere predittiva di mortalità totale (hazard ratio: 1.42, intervallo di confidenza al 95%: 1,14-1,77, $p = 0,002$).

La carenza marziale, tuttavia, non riduce solo la quantità, ma anche la qualità di vita del paziente scompensato, indipendentemente dall'anemia. Infatti, la presenza di carenza marziale, evidente nel 53% di 1.197 pazienti con scompenso cardiaco, influenzava negativamente la capacità di esercizio, indipendentemente dalla frazione di eiezione del paziente (Figura 3) (11). La carenza marziale *per se*, in particolare, era combinata più dell'anemia ad una scarsa VO_{2max} ($p=0,001$) (11).

In questo contesto, un interessante studio condotto in diversi paesi europei (12) ha unito intelligentemente la fisiopatologia con la clinica. Generalmente, infatti, la carenza marziale è interpretata come una riduzione assoluta del numero di molecole di ferro disponibile, a sua volta conseguente ad una discrepanza tra perdita ed apporto del prezioso metallo. Ciò risulta in una condizione che è usualmente definita "low iron storage"

o, in sigla, LIS. Per converso, una cronica condizione di flogosi con aumentata produzione di epcidina può causare un intrappolamento del ferro disponibile nel contesto del sistema reticolo-endoteliale, dotato di attività fagocitica. Questa condizione è usualmente definita come difettosa utilizzazione del ferro o, in sigla, DIU (12). Orbene, il modo più appropriato per distinguere le due condizioni è ricorrere alla valutazione citologica dell'aspirato midollare. Ciò è stato fatto nell'ambito dello studio Definition of Iron Deficiency in Chronic Heart Failure (DEFINE-HF), in cui 42 pazienti scompensati con una frazione di eiezione $\leq 45\%$ in attesa di bypass aorto-coronarico sono stati sottoposti a puntato sternale per valutare il ferro midollare non legato all'eme mediante colorazione con Bleu di Prussia. Grazie al metodo di Gale, invece, è stato anche valutato a livello midollare il deposito di ferro extracellulare, consentendo così la distinzione tra carenza marziale con ridotto deposito di ferro, cioè LIS; e carenza marziale con difettosa utilizzazione del ferro, cioè DIU. Dei 42 pazienti, in dettaglio, 17 sono risultati ferro-carenti: 8 per DIU e 9 per LIS.

I dati ottenuti nel DEFINE-HF – interessanti per la componente fisiopatologica della problematica – sono stati poi applicati ad una casistica molto più ampia, in cui non è stata praticata alcuna manovra invasiva, ma è stato identificato – proprio grazie al DEFINE-HF – in un livello di ferritinemia = 128 ng/ml un ottimo marcatore; discriminante tra LIS e DIU (sensibilità, 100%; specificità, 94% versus una sensibilità del 75% con una specificità del 91%, rispettivamente).

La casistica più ampia, in particolare, era quella dello studio A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSTAT-CHF), condotto in 2.357 pazienti scompensati con frazione di eiezione $\leq 40\%$ oppure un livello circolante di NT-pro-B-type natriuretic peptide (BNP) >2000 pg/ml oppure di BNP >400 pg/ml, seguiti per un follow up mediamente pari ad 1.8 anni (Figura 4).

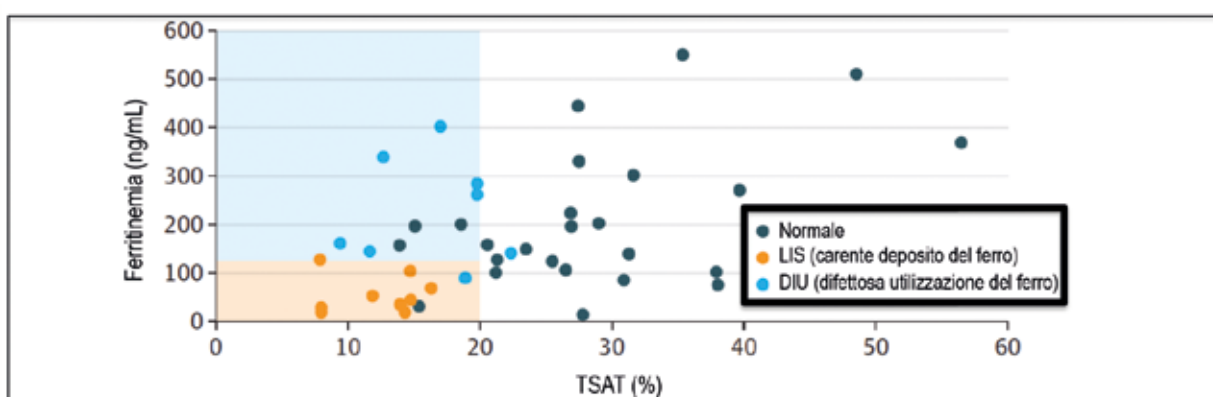
Con l'uso di questo semplice metodo, un carente deposito di ferro (LIS = Low Iron Storage, caratterizzato da un livello di saturazione della transferrina, TSAT, < al 20% + una ferritinemia ≤ 128 ng/ml) è risultato combinato ad incremento sia della mortalità totale che delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Quando intesa come deficit di utilizzazione del ferro (DIU, con TSAT <20% + ferritinemia >128 ng/ml), invece, la carenza marziale è risultata essere correlata con le ospe-

dalizzazioni per scompenso cardiaco, ma non con la mortalità totale. La carenza marziale in quanto tale, pertanto, ma soprattutto la carenza marziale intesa come LIS (carente deposito di ferro con ridotta saturazione della transferrina, TSAT < 20% + ferritinemia ≤ 128 ng/ml) è caratterizzata da una peggiore prognosi nel paziente con scompenso cardiaco (12). Entrambe (LIS e DIU), tuttavia, sono combinate ad una peggiore qualità della

vita ed a una minore capacità di esercizio (12). Questo elegante lavoro, pertanto, permette ancora una volta di identificare nella carenza marziale un fattore prognostico estremamente sfavorevole nel paziente con scompenso cardiaco, indipendentemente dal meccanismo determinante il depauperamento della disponibilità del ferro.

In accordo con ciò, dati univoci confermano il ruolo ne-

La carenza marziale nello scompenso cardiaco è comunque nociva, sia se dovuta a LIS, sia se dovuta a DIU (anche se LIS è più lesiva di DIU)



Obiettivo	Stato	Univariata	p	Multivariata	p	p per interazione
		HR (95%IC)		HR (95% IC)		
Composito	ID	1,68 (1,46-1,93)	<,001	1,31 (1,13-1,51)	<,001	<0,001
	LIS	1,87 (1,62-2,17)	<,001	1,47 (1,26-1,71)	<,001	
	DIU	1,34 (1,12-1,61)	0,002	1,05 (0,87-1,26)	0,64	
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	ID	1,68 (1,41-2,01)	<0,001	1,49 (1,24-1,80)	<0,001	0,07
	LIS	1,83 (1,51-2,21)	<0,001	1,64 (1,36-1,99)	<0,001	
	DIU	1,41 (1,11-1,78)	0,004	1,32 (1,04-1,68)	0,02	
Mortalità totale	ID	1,63 (1,37-1,94)	<0,001	1,24 (1,04-1,49)	0,2	0,006
	LIS	1,80 (1,49-2,17)	<0,001	1,37 (1,13-1,66)	0,001	
	DIU	1,32 (1,04-1,66)	0,02	1,02 (0,80-1,29)	0,89	

La carenza marziale (ID, iron deficiency) è assai frequente nello scompenso cardiaco (pannello superiore), come si può rilevare dallo studio Definition of Iron Deficiency in Chronic Heart Failure (DEFINE-HF), in cui 42 pazienti scompensati con una frazione di eiezione < 45% in attesa di bypass aorto-coronarico sono stati sottoposti a puntato sternale per valutare il ferro midollare non legato all'eme mediante colorazione con Bleu di Prussia. Con il metodo di Gale, invece, è stato valutato a livello midollare il deposito di ferro extracellulare, consentendo così la distinzione tra carenza marziale con ridotto deposito di ferro (LIS) e carenza marziale con difettosa utilizzazione del ferro (DIU).

I dati ottenuti nel DEFINE-HF hanno consentito di identificare in un livello di ferritinemia = 128 ng/ml un marcatore discriminante LIS da DIU, senza alcun bisogno di ricorrere al puntato sternale. Ciò è stato applicato ad una casistica molto più ampia, quella dello studio A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSTAT-CHF), condotto in 2.357 pazienti scompensati seguiti per un follow up mediamente pari 1,8 anni. Come si osserva nel pannello inferiore, il carente deposito di ferro (LIS = Low Iron Storage, caratterizzato da un livello di saturazione della transferrina, TSAT, < al 20% + una ferritinemia < 128 ng/ml) era combinato ad incremento sia della mortalità totale che delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Quando intesa come deficit di utilizzazione del ferro con TSAT < 20% + ferritinemia > 128 ng/ml (DIU) la carenza marziale è correlata con le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ma non con la mortalità totale. La carenza marziale in quanto tale (sia LIS che DIU), pertanto, ma soprattutto la carenza marziale intesa come LIS (carente deposito di ferro con ridotta saturazione della transferrina, TSAT < 20% + ferritinemia < 128 ng/ml) è caratterizzata da una peggiore prognosi nel paziente con scompenso cardiaco. HR = Hazard ratio.

95% IC = Intervallo di confidenza al 95%

Modificato da rif. 12

Figura 4

gativo della carenza marziale, così come dati univoci indicano come la supplementazione di ferro sia valida per ripristinare il patrimonio marziale e migliorare la prognosi del paziente con scompenso cardiaco (5).

Supplementazione di ferro e prognosi nel paziente affetto da scompenso cardiaco

La supplementazione di ferro è stata oggetto di diversi studi clinici controllati nel paziente scompensato (5). In accordo con le Linee Guida Europee (9), il metabolismo del ferro va sempre indagato nel paziente con scompenso cardiaco ed i pazienti con ferritinemia <100 microgrammi/L oppure con ferritinemia compresa tra 100 e 299 microgrammi/L, in presenza però di una saturazione della transferrina <20%, vanno trattati con carbosimaltoso ferrico per via endovenosa al fine di migliorare la capacità di esercizio, la qualità della vita e, ovviamente, la sintomatologia (9).

In questo ambito, la supplementazione per via orale è sicuramente attraente per il basso costo e la facilità con cui il ferro è somministrabile al paziente. Malgrado questo, nello studio The Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure (IRONOUT HF) (13), la somministrazione di ferro polisaccaride per via orale in 225 pazienti con ridotta frazione di eiezione non ha migliorato la capacità di esercizio dopo 16 settimane né il test dei 6 minuti, il livello circolante di NT-pro-BNP e/o la qualità della vita valutata mediante il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Per quanto riguarda il trattamento con ferro endovenoso, in una recente meta-analisi sono stati presi in considerazione diversi studi condotti con il carbosimaltoso ferrico per via endovenosa: il FAIR-HF, il CONFIRM-HF e due studi all'epoca ancora non pubblicati (FER-CAR-01 and EFFICACY-HF); dimostrando come i 504 pazienti scompensati trattati con carbosimaltoso ferrico andassero incontro, rispetto ai rimanenti 335 non trattati, a minore ospedalizzazione ricorrente per cause cardiovascolari e mortalità cardiovascolare (risk ratio: 0,59, intervallo di confidenza al 95%: 0,40–0,88; $p = 0,009$) e, ovviamente, minore ospedalizzazione ricorrente per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare (risk ratio: 0,53, intervallo di confidenza al 95%: 0,33–0,86; $p = 0,011$)(14).

Di particolare rilievo clinico, la valutazione meta-analitica effettuata da Anker et al (14) ha anche confermato il favorevole profilo di tollerabilità della somministrazione endovenosa del carbosimaltoso ferrico.

Conclusioni

Le Linee Guida Europee del 2016, come già indicato, raccomandano l'uso del carbosimaltoso ferrico nel paziente affetto da scompenso cardiaco e carenza marziale, indipendentemente dalla presenza o meno di anemia (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A) (9). Nel 2017, in un aggiornamento delle Linee Guida dell'American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) è stato scritto che "in pazienti con classe NYHA II-III e carenza marziale (ferritinemia <100 microgrammi/l, oppure 100–299 microgrammi/l se la saturazione della transferrina è <20%), la somministrazione endovenosa di ferro potrebbe essere ragionevole per migliorare lo stato funzionale e la qualità della vita" (Livello di evidenza = IIb) (17).

La correzione della carenza marziale mediante supplementazione di carbosimaltoso ferrico può migliorare la prognosi del paziente scompensato e la sua qualità di vita e questo è confermato meta-analiticamente e da singoli studi clinici controllati (14,15,16). L'elegante lavoro di Grote Beverborg et al. (12), invece, indica chiaramente come qualunque sia la causa del difetto marziale – difetto di uso del ferro, come da stato infiammatorio cronico e/o carenza marziale propriamente detta, come da discrepanza tra perdita ed apporto di ferro (Figura 4) – la sua correzione mediante somministrazione endovenosa di carbosimaltoso ferrico presenta un favorevole rapporto beneficio rischio (15).

Bibliografia

1. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):959–66
2. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, Blum M, Keren G, Iaina A, et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;96(1):79–87.
3. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation.* 2005;112(8):1121–7.
4. Biagi P, Gussoni G, Iori I, Nardi R, Mathieu G, Mazzone A, Panuccio D, Scanello G, Cicatello C, Rinollo C, Muriago M, Galasso D, Bonizzoni E, Vescovo G; CONFINE Study Group. Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI "CONFINE" Study. *Int J Cardiol.* 2011;152(1):88–94
5. Zusman O, Itzhaki Ben Zadok O, Gafer-Gvili A. Management of Iron Deficiency in Heart Failure. *Acta Haematol.* 2019;142(1):51–56.
6. Magri D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer

- S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin.* 2019;15(3):359-369.
7. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):818-27.
 8. Savarese G, Jonsson Å, Hallberg AC, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Prevalence of, associations with, and prognostic role of anemia in heart failure across the ejection fraction spectrum. *Int J Cardiol.* 2019 Aug 28.
 9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016, 37, 27:2129-2200
 10. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3.
 11. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2018;73(2):115-123.
 12. Grote Beverborg N, van der Wal HH, Klip IT, Anker SD, Cleland J, Dickstein K, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF Studies. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):696-701.
 13. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(19):1958-1966.
 14. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125-33.
 15. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
 16. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657-68
 17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e161
 18. Lakkhal-Littleton S. Iron Deficiency as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. *Pharmaceuticals* 2019, 12, 125

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: molte buone ragioni per raccomandarla

Alessandro Rizzi¹, Raffaella Bocale², Giovambattista Desideri¹

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

² Divisione di Chirurgia Endocrina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La possibilità di "misurare" il peso dell'ipertensione sulla base di un congruo numero di rilevazioni pressorio, quali quelle ottenibili con l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa, rappresenta senza dubbio una opportunità per "vincere" l'inerzia terapeutica del medico e "convincere" il paziente sull'opportunità di seguire i suggerimenti terapeutici proposti.

L'ipertensione arteriosa da circa 30 anni rappresenta il più importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari (1). Ciò non deve stupire più di tanto se si considera l'enorme diffusione di questa condizione clinica - nel nostro Paese ne soffrono oltre 16 milioni - il suo enorme impatto prognostico e l'insoddisfacente controllo dei valori pressori che ancora oggi si osserva in una percentuale di pazienti inaccettabilmente elevata (2,3,4). Considerata la documentata efficacia delle diverse combinazioni di farmaci antipertensivi attualmente disponibili (2), è evidente che le cause di questo insuccesso terapeutico debbano essere soprattutto ricercate nella non completa aderenza ai trattamenti prescritti da parte del paziente (2) ed in un variabile grado di inerzia terapeutica da parte del medico (2,5). Invero, l'attenzione all'ipertensione come problematica clinica viene spesso polarizzata dai singoli valori pressori di volta in volta rilevati più che dalla consapevolezza delle conseguenze che l'esposizione nel corso degli anni ad aumentati livelli pressori può comportare. La possibilità di "misurare" il peso dell'ipertensione sulla base di un congruo numero di rilevazioni pressorio, quali quelle ot-

tenibili con l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa (Home Blood Pressure Monitoring - HBPM), rappresenta senza dubbio una opportunità per "vincere" l'inerzia terapeutica del medico e "convincere" il paziente sull'opportunità di seguire i suggerimenti terapeutici proposti. Indubabilmente, una singola misurazione pressoria ottenuta nello studio del medico non può rappresentare né una informazione sufficiente per una rimodulazione della terapia da parte del medico né uno elemento di sensibilizzazione del paziente nei riguardi della propria condizione clinica (6). Ben lungi dal rappresentare un vezzo da salotto, la HBPM, grazie alla diffusa disponibilità di strumenti affidabili a prezzi accessibili a tutti, rappresenta oggi più che mai uno strumento di indiscussa utilità per ottimizzare il controllo della pressione arteriosa. Non sorprende, quindi, la particolare enfasi posta dalla Linee Guida per l'Ipertensione Arteriosa sull'importanza della HBPM a cui viene riconosciuta la superiorità rispetto a quella clinica nella valutazione del rischio cardiovascolare nonché nella determinazione degli effetti della terapia (2). In particolare, le linee guida europee raccomandano l'uso diffuso

della HBPM per confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa, identificare i casi di ipertensione mascherate e di ipertensione da camice bianco e per monitorizzare il controllo pressorio (Figura 1) (Tabella 1) (2). Analogamente, le linee guida della 2015 US Preventive Services Task Force (USPSTF) considerano la HBPM lo strumento più adeguato per confermare la diagnosi di ipertensione dopo il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa nella generalità dei pazienti ipertesi con la sola eccezione dei pazienti con valori pressori molto elevati (>180/110 mmHg) o con evidenza di danno d'organo o con una diagnosi di ipertensione secondaria (8). Questa particolare attenzione delle linee guida all'uso della HBPM trova la sue motivazioni cliniche nelle molteplici evidenze di indiscutibili vantaggi che questa metodica offre. Nel corso degli ultimi anni, infatti, numerosi studi hanno dimostrato in modo inequivocabile il valore prognostico della HBPM in relazione al rischio di sviluppare eventi cardio-vascolari maggiori (9,10,11,12,13). La pressione domiciliare rappresenta un predittore di rischio migliore della pressione arteriosa rilevata in ambulatorio (Figura 2) (14,15). Inoltre, la HBPM offre informazioni sullo stato ipertensivo e sul suo controllo da parte della terapia che non sono ridondanti ma anzi complementari a quelli ottenibili con il monitoraggio dinamico della pressione arteriosa nelle 24 ore. A tale riguardo, ad esempio, i risultati dello studio PAMELA evidenziano come la pressione arteriosa domiciliare possa fornire ulteriori informazioni prognostiche, indipendenti

Le linee guida europee raccomandano l'uso diffuso della HBPM per confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa, identificare i casi di ipertensione mascherate e di ipertensione da camice bianco e per monitorizzare il controllo pressorio.

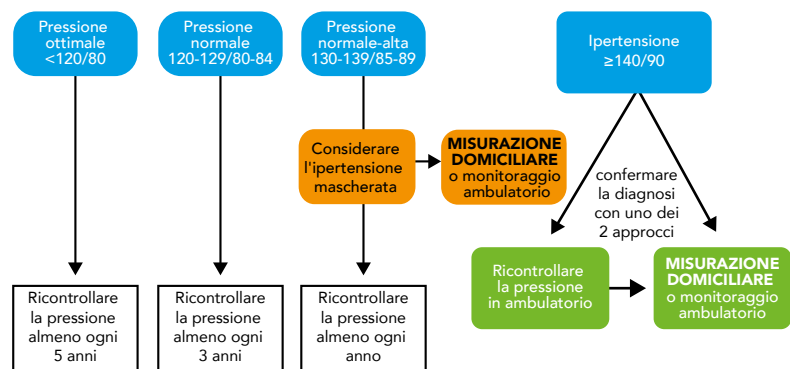
da quelle fornite dal monitoraggio dinamico della pressione arteriosa nelle 24 ore (10).

Questa rilevanza clinica della HBPM ha spinto i ricercatori dello studio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) a prevedere l'uso dell'automisurazione della pressione arteriosa come approccio di riferimento per la rilevazione dei valori pressori nel corso della sperimentazione (16). Le misurazioni pressorie effettuate in presenza di operatore (attended) riguardavano circa un quarto dei partecipanti, quelle in assenza dell'operatore (unattended) circa la metà dei partecipanti, mentre i partecipanti lasciati da soli esclusivamente nel periodo di riposo (cioè mentre attendevano che la pressione venisse misurata automaticamente) oppure esclusivamente durante la misurazione pressoria vera e propria (partially unattended) rappresentavano circa un quarto dei partecipanti (16). In buona sostanza lo studio SPRINT è stato il primo studio di ampie dimensioni a prevedere che la pressione venisse nella maggioranza dei casi rilevata direttamente dal paziente in un contesto che sostanzialmente poteva replica l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa. E' lecito ipotizzare che nella

misurazione della pressione nello studio SPRINT debba essere considerata l'assenza di un "effetto camice bianco" che potrebbe giustificare differenze di valori pressori misurati anche di 15 mmHg rispetto alla tradizionale misurazione "office" adottata in tutti gli altri trial clinici (17). E' evidente, quindi, che la valutazione della risposta al trattamento antipertensivo basato sull'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa si viene a configurare come lo strumento ideale per trasferire "a casa del paziente" iperteso le evidenze, prodotte dalla studio SPRINT, di una particolare efficacia protettiva dei bassi valori pressori automisurati (17).

Non meno rilevante è l'importanza della HBPM nel favorire il coinvolgimento del paziente nella gestione della propria condizione ipertensiva e nel favorirne la fideliz-

Le linee guida ESH/ESC 2018 opportunamente enfatizzano l'uso del monitoraggio domiciliare nella diagnostica dell'ipertensione arteriosa



modificata da ref 2

Figura 1

Indicazioni cliniche all'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

Condizioni in cui l'ipertensione da camice bianco è più frequente

- Ipertensione di grado I alla misurazione in ambulatorio
- Elevata pressione in ambulatorio senza evidenza di danno d'organo

Condizioni in cui l'ipertensione mascherata è più frequente

- Pressione normale-alta alla misurazione in ambulatorio
- Normale pressione in ambulatorio in soggetti con evidenza di danno d'organo o ad elevato rischio cardiovascolare globale

Ipotensione post-prandiale o posturale

- Valutazione dell'ipertensione resistente
- Valutazione del controllo pressorio soprattutto in pazienti in ad alto rischio in trattamento
- Esagerata risposta pressoria all'esercizio fisico

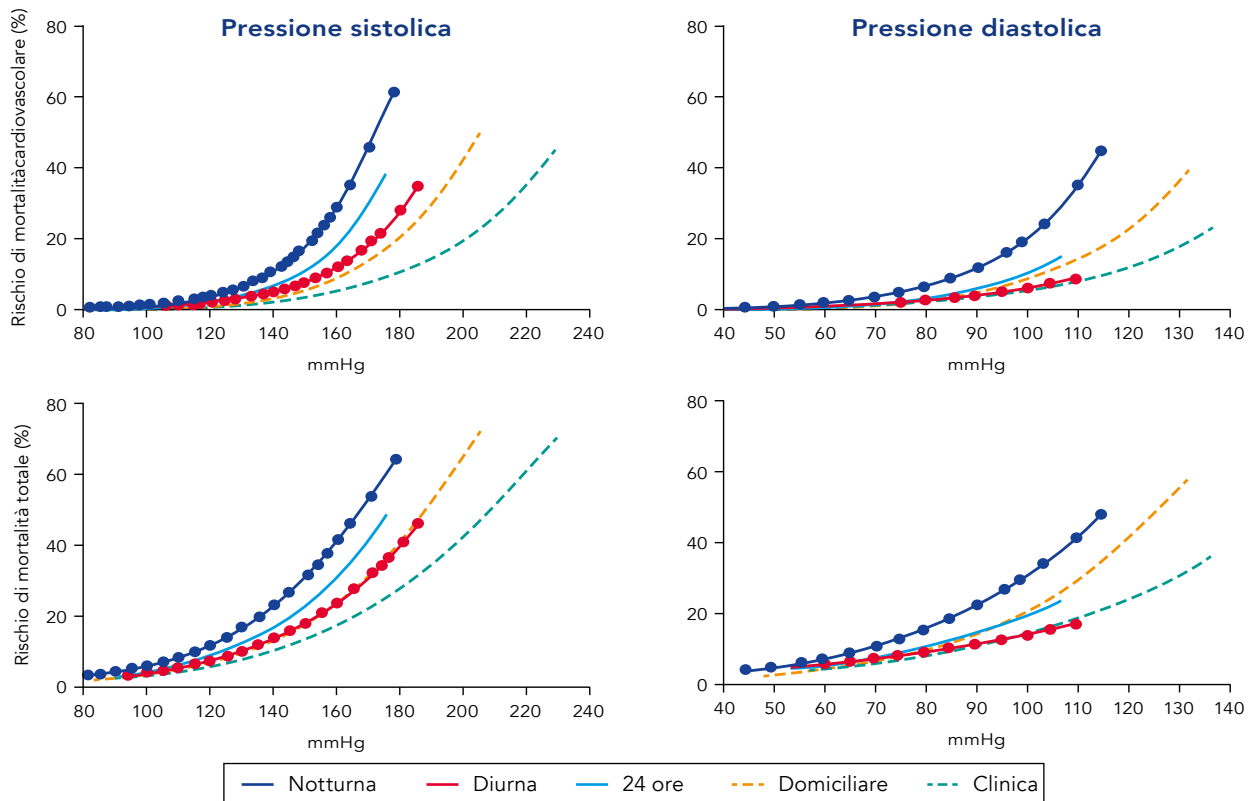
In presenza di una considerevole variabilità della pressione misurata in ambulatorio

Valutazione di sintomi suggestivi di ipotensione in corso di trattamento

modificata da ref 2

Tabella 1

Valore prognostico della pressione rilevata in ambito clinico, domiciliare ed ambulatoria nella popolazione generale



modificata da ref. 9

Figura 2

zazione nei riguardi del progetto terapeutico. Il diretto riscontro da parte del paziente di valori pressori non adeguatamente controllati rappresenta un momento di sensibilizzazione e di responsabilizzazione nei confronti della propria condizione di iperteso mentre la verifica di una adeguata risposta al trattamento antipertensivo, farmacologico o non farmacologico che sia, rappresenta un elemento di incoraggiamento a seguire le indicazioni terapeutiche condivise con il proprio medico. La disponibilità di misurazioni pressorie ripetute rappresenta un elemento di condivisione/concordanza medico-paziente senza dubbio utile per ridurre una eventuale inerzia terapeutica da parte del medico e per implementare l'aderenza da parte del paziente, a tutto vantaggio del controllo della pressione arteriosa (Figura 3) (18,19). A conferma di ciò, una meta-analisi di 13 studi che hanno confrontato il vantaggio della HBPM rispetto alla misurazione pressoria in ambulatorio in termini di raggiungimento del controllo pressorio ha dimostrato una probabilità significativamente maggiore di raggiungere il

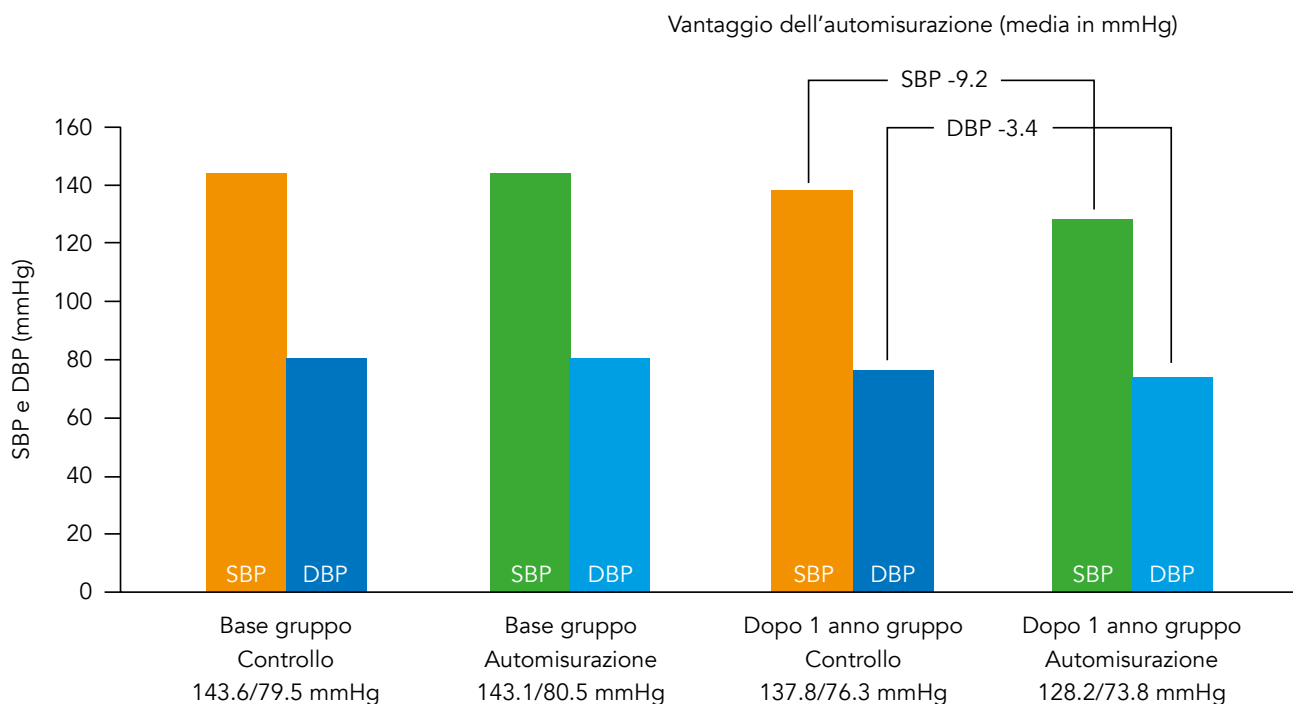
controllo pressorio a 6 mesi nei pazienti che praticavano la HBPM (Relative risk ratio 1.3, 95% C.I. 1.00-1.6.68) (20).

L'importanza di una misurazione accurata

La misurazione della pressione arteriosa rappresenta probabilmente la procedura clinica di maggior diffusione nel mondo. La pressione arteriosa viene misurata da medici, infermieri, farmacisti, pazienti, parenti, amici e così via. Questa enorme diffusione di una procedura di grande valore clinico da un lato ha portato ad una certa "banalizzazione" della misurazione e dell'altro al convincimento che chiunque possa improvvisarsi "misuratore". Invero, la misurazione della pressione arteriosa è una procedura, semplice ma non banale, che richiede un minimo di training e, oggi più che mai, l'utilizzo di strumenti affidabili.

Tra gli errori più frequentemente commessi vale la pena ricordare l'abitudine di accavallare le gambe al ginocchio (può dare un tono disinvolto ma va evitato perchè può aumentare la pressione sia sistolica che diastolica

Maggior controllo dei valori pressori in risposta al trattamento nei pazienti che praticano l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa



modificata da ref. 18

Figura 3

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.

di alcuni mmHg negli ipertesi) (21), di parlare durante la misurazione (può creare un clima disteso ma va evitato evitare perchè può aumentare la pressione sistolica fino a 5-15 mmHg se il parlare è veloce e concitato) (22), o di tenere il braccio pendente lungo il corpo (può essere comodo ma va evitato perché il braccio deve essere appoggiato o sorretto, posizionato all'altezza del cuore, a livello del petto, in corrispondenza del seno). È importante effettuare almeno misurazioni, ad intervalli di 1 o 2 minuti e fare la media delle misurazioni effettuate (23). L'utilizzo di apparecchi accurati e precisi è fondamentale perché un apparecchio di scarsa qualità finisce per annullare tutti i vantaggi della HBPM. Invero, tra le misurazioni dei diversi parametri clinici comunemente effettuabili in ambito domiciliare la misurazione pressoria è probabilmente quella che pone all'esecutore meno dubbi e meno preoccupazioni sulla accuratezza delle misure effettuate.

La madre che misura la temperatura al figlio con un dispositivo elettronico si pone giustamente il dubbio che l'apparecchio abbia correttamente interpretato quella sensazione di calore che ha potuto apprezzare appoggiando le sue labbra o il dorso della mano sulla fronte del piccolo. Il paziente diabetico che avverte una sensazione di cardiopalmo o una leggera sudorazione si pone giustamente il dubbio se il valore di glicemia misurato sia corretto o meno. Nel caso della misurazione pressoria, invece, spesso viene riposta una fiducia incrollabile nella precisione dell'apparecchio per il solo fatto che lo stesso abbia fornito comunque dei valori pressori. Questo aspetto merita, invero, la massima attenzione perché l'ipertensione è anche e soprattutto una questione di millimetri di mercurio. Valori pressori "buoni" solo in apparenza possono esporre il paziente ad un rilevante rischio di morbilità, disabilità e mortalità nei decenni successivi se rilevati con uno strumento che sottostima la pressione reale o, all'opposto, a problemi da ipoten-

sione, soprattutto negli anziani, se rilevati con uno strumento che sovrastima la pressione.

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 - ha ulteriormente aumentato il rischio di banalizzare una procedura che invece racchiude in se una importanza strategica ai fini di una prevenzione cardiovascolare efficace. 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 (23). 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 (23). La necessità di una sempre maggior accuratezza nelle misurazioni, è stata recentemente soddisfatta con lo sviluppo di nuove tecnologie applicate alla cuffia del dispositivo. 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 hanno una circonferenza del braccio superiore ai 35 cm e dovrebbero acquistare un diverso manicotto, 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 misura correttamente la pressione arteriosa fino a 42 cm di circonferenza brachiale. Questo speciale manicotto, peraltro, consente di rilevare la pressione con accuratezza senza risentire di un eventuale malposizionamento a livello del braccio, elemento che invece può determinare una non trascurabile variabilità delle rilevazioni pressorie. Questo aspetto appare di non trascurabile rilevanza perché il posizionamento non adeguato del bracciale rappresenta uno de-

gli 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 implementazione della HBPM è rappresentato dal telemonitoraggio in remoto dei valori pressori misurati a livello domiciliare. In effetti la teletrasmissione a distanza dei dati automisurati mediante tecniche di telemedicina si è dimostrata in grado di favorire un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa in medicina generale (24).

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.

La HBPM rappresenta un prezioso strumento per favorire questo coinvolgimento del paziente nella gestione propria condizione ipertensiva. La HBPM aiuta anche a ridurre l'inerzia terapeutica in quanto la disponibilità di numerose misurazioni, consente al medico di valutare adeguatamente il carico pressorio a cui il paziente è esposto e di modulare il trattamento nel modo più opportuno. 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, soprattutto anche dall'uso di apparecchiature rigorosamente validate.

Bibliografia

1. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardio-metabolic risk factors between 1980 and 2010: comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:634-647.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
3. Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and Control of Hypertension in Different Macro-Areas in Italy: Analysis of a Large Database by the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016 Dec;23(4):387-393.
4. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Dec 5;386(10010):2287-323.
5. Mu L, Mukamal KJ. Treatment intensification for hypertension in US ambulatory medical care. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004188
6. Kerr EA, Zikmund-Fisher BJ, Klamerus ML, et al. The role of clinical uncertainty in treatment decisions for diabetic patients with uncontrolled blood pressure. *Ann Intern Med.* 2008;148:717-727.
7. Patil SJ, Koopmann RJ, Belden J et al. The role of home BP monitoring: Answers to 10 common questions. *J Fam Pract* 2019;68(1):29-33.
8. U.S. Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: High blood pressure in adults: Screening. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/high-blood-pressure-in-adults-screening>. Accessed July 19, 2017.
9. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-1783.
10. 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.
11. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; 22(6):1099-104.
12. 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.
13. 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.
14. Bobrie G, Clerson P, Menard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26(9): 1715-25.
15. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004;291(11):1342-9.
16. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116.
17. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2016 Aug;25(4):228-34.
18. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, et al. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329(7458):145.
19. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8:174-180.

20. Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:185-194.
21. Adiyaman A, Tosun N, Elving LD, et al. The effect of crossing legs on blood pressure. *Blood Press Monit.* 2007; 12: 189-193.
22. Friedmann E, Thomas SA, Kulick-Ciuffo D et al. The effects of normal and rapid speech on blood pressure. *Psychosom Med.* 1982; 44: 545-553.
23. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. 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(8):1505-26.
24. Parati G, Omboni S, Albin F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27(1):198-203

Carenza di ferro e malattia renale cronica e impiego dell'FCM

Gennaro Cice

U.O.C. di Cardiologia, Policlinico Casilino-Roma

La carenza di ferro, anche in assenza di anemia è uno dei più comuni disordini nutrizionali a livello mondiale ed è presente in molte condizioni cliniche, principalmente nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease-IBD*), nello scompenso cardiaco congestizio (*Congestiv Heart Failure-CHF*) e nell'insufficienza renale cronica (*Chronic Kidney Disease-CKD*).

Introduzione

La carenza di ferro, anche in assenza di anemia, rappresenta uno dei più comuni disordini nutrizionali a livello mondiale coinvolgendo nei paesi in via di sviluppo maggiormente l'età infantile e le donne in gravidanza e nei paesi industrializzati almeno il 30-40 % della popolazione adulta (1, 2).

Spesso sottovalutata essa è presente in molte condizioni cliniche, principalmente nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease-IBD*), nello scompenso cardiaco congestizio (*Congestiv Heart Failure-CHF*) e nell'insufficienza renale cronica (*Chronic Kidney Disease-CKD*). Si stima che essa colpisca fino al 60% dei pazienti con CHF (3) almeno il 70-80% dei pazienti con CKD (4) per arrivare a più del 90% dei pazienti con IBD (5).

Metabolismo del ferro

Nel soggetto sano, l'assorbimento intestinale di ferro elementare è di circa 1-2 mg al giorno, mentre i depositi corporei sono molto più consistenti. La maggior parte del ferro corporeo è contenuta nell'emoglobina (1800-2000 mg (6)). Il movimento tra i diversi compartimenti (muscolo, intestino, macrofagi) è assicurato da una

proteina di trasporto, la transferrina, che veicola il ferro assorbito a livello intestinale verso i depositi e da questi verso il midollo osseo. Circa 20-25 mg di ferro elementare devono essere veicolati a livello midollare per la produzione di nuovi globuli rossi mentre una quantità simile ritorna ai macrofagi attraverso la rimozione dei vecchi globuli rossi indotta dalla fagocitosi. Tuttavia, la quantità totale di ferro legata alla transferrina è di soli 3 mg. Pertanto, in condizioni fisiologiche, per assicurare una normale eritropoiesi, è necessario un turnover di 6-7 volte al giorno del ferro legato alla transferrina. In presenza di un'aumentata produzione di citochine, come può avvenire in corso di CKD, la capacità legante della transferrina si riduce e per mantenere inalterata la produzione di globuli rossi, il turnover giornaliero dovrebbe aumentare fino a 12 volte.

Deficit marziale in CKD non dialitica

I pazienti con CKD di grado moderato-severo mostrano un'alterazione nel metabolismo del ferro indotta dallo stato infiammatorio cronico cui si aggiunge un bilancio marziale negativo per la spiccata tendenza alle perdite occulte gastrointestinali e per il ridotto assorbimento intestinale. Quest'ultimo è fortemente indotto dall'au-

La gestione dell'anemia secondaria nella CKD richiede particolare attenzione da parte degli specialisti poiché si associa in maniera indipendente ad un aumentato rischio cardiovascolare e di progressione renale e ad un peggioramento della qualità di vita.

mento dei livelli dell'epcidina, una proteina della fase acuta sintetizzata dal fegato, che rappresenta il principale regolatore del metabolismo del ferro. Questa proteina blocca, internalizza e degrada la ferroportina, una proteina di canale che rappresenta l'unica via attraverso cui il ferro può essere estruso dalle cellule, indipendentemente se esse siano enterociti, macrofagi o epatociti (7). Pertanto elevati livelli di epcidina riducono l'assorbimento di ferro dall'intestino e ne inibiscono il rilascio dal sistema reticolo-endoteliale (8-9). Il bilancio marziale negativo compromette il processo eritropoietico contribuendo alla patogenesi dell'anemia del paziente nefropatico.

La carenza marziale, associata o meno all'anemia, è tra le più comuni complicanze tra i pazienti con CKD in fase conservativa o sostitutiva (ESRD) (4,10). Essa si manifesta con una sintomatologia clinica subdola (stanchezza fisica, cefalea, maggiore suscettibilità allo stress, dispnea, riduzione delle funzioni cognitive, ma anche cheilite angolare, alopecia, glossite atrofica (10,11).

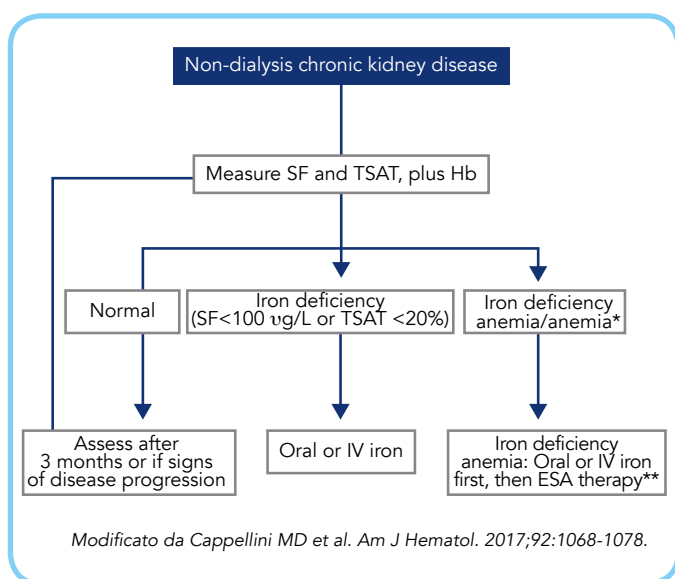


Figura 1

La gestione dell'anemia secondaria nella CKD richiede particolare attenzione da parte degli specialisti dal momento che essa si associa in maniera indipendente ad un aumentato rischio cardiovascolare e di progressione renale e ad un peggioramento della qualità di vita (12-15). Nonostante l'impatto clinico del deficit marziale nel paziente nefropatico, uno studio multicentrico prospettico effettuato su una coorte di 755 pazienti con CKD stadio 3-5 seguiti in 19 centri nefrologici italiani, ha evidenziato una prevalenza di deficit marziale maggiore del 60%, nell'intera coorte ed un'incidenza pari al 29% a sei mesi. Nei pazienti affetti da deficit marziale, il 21% mostrava anemia severa; il 45% anemia moderata mentre il 34% assenza di anemia.

Un aspetto rilevante evidenziato da tale studio è una persistente inerzia clinica terapeutica nel trattamento dell'anemia renale: infatti, circa il 75% dei pazienti con deficit marziale non riceveva prescrizioni di preparati a base di ferro e il 35% dei pazienti non era trattato con eritropoietina (erythropoietin stimulating agents-ESA) nonostante livelli di Hb <11 g/dL. Il sotto-trattamento del deficit marziale era un dato persistente, riconfermato nel controllo clinico effettuato a 24 settimane (16). Pertanto l'inerzia clinica rappresenta un fenomeno clinicamente significativo essendo associato ad un'alta prevalenza di anemia anche in un setting di pazienti regolarmente seguiti da specialisti nefrologi.

Diagnosi del deficit marziale

La diagnosi di deficit di ferro è una diagnosi di laboratorio. In assenza di anemia, il deficit di ferro è asintomatico e può rimanere tale anche con una lieve o moderata anemia se questa si è instaurata lentamente. I segni e i sintomi riferibili sia all'anemia sia alla carenza di ferro nei tessuti compaiono in modo graduale e progressivo. Gli esami di laboratorio disponibili per la diagnosi di carenza marziale sono molteplici e possono essere didatticamente catalogati come esami biochimici (sideremia, transferrina, ferritina, zinco-protoporfirina, recettore solubile della transferrina) ed esami ematologici (morfologia del midollo osseo e del sangue periferico, indici eritrocitari, indici reticolocitari). Tra i nuovi esami la percentuale di emazie ipocromiche (% HYPO) ed il contenuto emoglobinico eritrocitario (CHr) rappresentano i parametri più specifici ed attendibili per individuare una eritropoiesi da deficit marziale. La loro scarsa disponibilità ne limita l'uso nella pratica quotidiana.

La carenza di ferro può essere diagnosticata con esami

Una scarsa *compliance* del paziente per intolleranza gastrointestinale, la mancata correzione del deficit, uno stato infiammatorio generalizzato che lascia prevedere una mancata risposta a causa di elevati livelli di epcidina circolante, o la necessità di una più rapida correzione dell'anemia rappresentano i fattori che suggeriscono la somministrazione per via endovenosa. Questa deve necessariamente avvenire in ambito ospedaliero, secondo le norme stabilite dall'Agenzia Europea del Farmaco (22), per minimizzare i rischi di reazioni di ipersensibilità ad esso associati (23).

ematochimici di routine (concentrazione sierica di ferritina e la saturazione della transferrina (TSAT) (17). Tuttavia non vi è accordo sui valori di cut-off anche perché questi parametri risentono in maniera importante della presenza dello stato infiammatorio, delle condizioni nutrizionali e/o dietetiche e delle comorbidità.

In base alla letteratura disponibile si possono suggerire i seguenti valori di cut-off:

Ferritina sierica < 100 µg/L oppure TSAT < 20%.

Se la ferritina sierica è compresa tra 100-300 microg sarà necessario determinare la TSAT per confermare la carenza di ferro. Può essere utile il seguente algoritmo per l'iter diagnostico della carenza di ferro nei pazienti con CKD (fig.1) proposto da una rassegna critica fortemente focalizzata sull'argomento (18). L'iter iniziale deve comprendere la valutazione della ferritina sierica, la TSAT e dei livelli di Hb per poter distinguere tra pazienti con parametri ematologici normali, pazienti con carenza di ferro (carenza di ferro: Hb normale e ferro basso o anemia da carenza di ferro: Hb e ferro bassi) e pazienti con altre forme di anemia (livelli di ferro normali ma Hb bassa). Per una più approfondita ed articolata disamina dell'argomento sono consultabili site specifici e lavori dedicati (19).

Trattamento del deficit marziale in CKD non dialitica

In generale, le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'anemia in CKD comprendono preparati a base di ferro, ESA ed emotrasfusioni. Tuttavia le linee guida KDIGO raccomandano la correzione della causa reversibile dello stato anemico, come il deficit marziale, prima di intraprendere una terapia con ESA e di evitare, quando possibile, le emotrasfusioni (20).

L'utilizzo di formulazioni a base di ferro *per os* è considerato di prima linea per il trattamento del deficit di ferro in quanto più economiche rispetto a quelle per uso endovenoso e con un più rapido e pratico accesso da parte del paziente. Le indicazioni classiche prevedono 100-200 mg di ferro elementare al giorno, lontano dai pasti.

È preferibile assumere il ferro *per os* in dosi refratte in quanto tale modalità permette un assorbimento intestinale percentualmente più elevato in quanto si evita la saturazione sia del citocromo B duodenale (DCYTB), necessario alla conversione del ferro da tri-valente a bi-valente, sia del trasportatore specifico a livello dell'enterocita (DMT1) che consente l'assorbimento del ferro bi-valente (21). La forma di ferro più biodisponibile è rappresentata dai sali ferrosi, in particolare ferro solfato, in quanto più facilmente assorbiti. Modalità di assunzione, tipo di formulazione e durata del trattamento possono influenzare in maniera importante il successo della terapia orale. Una scarsa *compliance* del paziente per intolleranza gastrointestinale, la mancata correzione del deficit, uno stato infiammatorio generalizzato che lascia prevedere una mancata risposta a causa di elevati livelli di epcidina circolante, o la necessità di una più rapida correzione dell'anemia rappresentano i fattori che suggeriscono la somministrazione per via endovenosa. Questa deve necessariamente avvenire in ambito ospedaliero, secondo le norme stabilite dall'Agenzia Europea del Farmaco (22), per minimizzare i rischi di reazioni di ipersensibilità ad esso associati (23).

Esistono in commercio diversi preparati a base di ferro per somministrazione endovenosa con caratteristiche chimiche differenti responsabili, a loro volta, della maggiore o minore entità degli eventi avversi.

I complessi farmacologici di ferro contengono carboidrati come il saccarosio, il destrano, il carbossimaltoso e il gluconato e sono molto simili strutturalmente alla ferritina, costituita da un core di idrossido di ferro stabilizzato da un rivestimento proteico. Tali complessi non rilasciano ferro ionico ad un pH neutro ma vengono metabolizzati, rendendo disponibile il ferro per i sistemi di trasporto (transferrina) o, a seconda delle necessità fisiologiche, depositato sotto forma di ferritina. I complessi di ferro possono essere suddivisi in categorie in base alla variabilità cinetica (labili o robusti) e le caratteristiche termodinamiche (deboli o forti). I complessi come il ferro carbossimaltoso (FCM), sono

robusti e forti pertanto rilasciano solo piccole dosi di ferro ionico nel torrente circolatorio (24).

Il complesso così formato è studiato per favorire l'uptake del ferro dal sistema reticolo-endoteliale in modo controllato e graduale evitando il rilascio di ferro libero, responsabile di stress ossidativo ed effetti tossici (25).

I complessi come il ferro saccarato, sono semi-robusti, moderatamente forti e meno stabili rispetto al FCM con conseguente maggiore rilascio di ferro libero in circolo. Meno stabili sono i complessi come il ferro gluconato, capaci di rilasciare grandi dosi di ferro libero (26). Il ferro libero è un potente agente ossidante in grado di aumentare la produzione di *reactive oxygen species* (ROS) a loro volta responsabili di perossidazione lipidica (27).

La velocità di rilascio di ferro libero, valutabile mediante la velocità di saturazione della transferrina, varia a seconda delle formulazioni utilizzate, per cui lo stress ossidativo indotto dalla somministrazione endovenosa di ferro è più elevata per il gluconato, ridotta per il carbosimaltoso ferrico (27), come riportato in una review del Giornale di Nefrologia del 2017 (19) che include una attenta disamina del problema relativo agli eventi avversi.

In numerosi studi è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dell'uso del FCM nel determinare un miglioramento dell'anemia in diversi *setting* clinici (cardiologico, ginecologico, gastroenterologico, nefrologico) (28-29).

Lo studio più ampio condotto in pazienti con CKD non dialitica è lo studio FIND-CKD che mette a confronto la terapia orale (ferro solfato) con quella marziale endovena con FCM finalizzata al raggiungimento di una ferritina di 100–200 µg/l (bassa ferritina) o di 400–600 µg/l (alta ferritina), per il trattamento in pazienti con anemia sideropenica non trattati con ESA (30). Lo studio ha mostrato che FCM ha ridotto significativamente o ritardato sia il bisogno di ricorrere a terapie alternative per l'anemia ma anche la possibilità che i livelli di Hb scendessero più volte consecutivamente <10 g/dl rispetto al ferro solfato. Tali effetti favorevoli erano osservati in presenza di un'incidenza di effetti collaterali totali simile a quelli osservati con ferro solfato (30). Risultati favorevoli della terapia con FCM sono stati riportati anche in soggetti affetti da anemia sideropenica ed insufficienza cardiaca nel trial FAIR-HF (31). Una sua recente analisi secondaria ha anche evidenziato un

L'uso di nuovi preparati a base di ferro, come il FCM, dovrebbe essere implementato nei pazienti con CKD non in dialisi, per consentire una adeguata correzione del deficit marziale i dati preliminari, anche se ottenuti su un numero limitato di pazienti, indicano che i costi sanitari posso essere inferiori rispetto alle formulazioni finora utilizzate.

miglioramento nella funzionalità renale (3.91 ± 1.65 ml/min/1.73 m² vs placebo alla fine dello studio, P=0.019) associata al trattamento con FCM in pazienti con CHF e disfunzione renale (32).

Si è avuta dimostrazione che lo *shift* alla via endovenosa con FCM si associa ad un miglioramento dei parametri ematologici e marziali e ad un significativo risparmio grazie ad una riduzione delle dosi di ESA richieste (33). Un'ulteriore conferma si è avuta da un recente studio italiano che, anche se su un numero limitato di pazienti (n=8) con anemia sideropenica e CKD non dialitica intolleranti o non-responsivi alla terapia orale, ha valutato, a 24 settimane, l'efficacia ed i costi del trattamento con FCM (34). Lo studio ha mostrato che la correzione dell'assetto marziale si associava a valori di Hb stabili, ottenuti in presenza di una riduzione significativa delle dosi di ESA. Questo dato rappresenta un punto saliente dello studio in quanto i costi più elevati di FCM rispetto al ferro gluconato venivano ampiamente compensati dalla riduzione del consumo di ESA (34).

Conclusioni

Nei pazienti con CKD non in dialisi, il deficit marziale rappresenta una condizione frequente, spesso sotto-trattata per il diffuso fenomeno della inerzia terapeutica e con uno scarso approccio all'utilizzo della terapia endovenosa. Pertanto, l'uso di nuovi preparati a base di ferro, come il FCM, dovrebbe essere implementato per consentire una adeguata correzione del deficit marziale.

I dati preliminari, anche se ottenuti su un numero limitato di pazienti, indicano che i costi sanitari posso essere inferiori rispetto alle formulazioni finora utilizzate.

Si ringrazia il prof. Roberto Minutolo per l'aiuto e la totale disponibilità concessami nella stesura del manoscritto.

Bibliografia

- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–54
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization, Geneva (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (2011). <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en>. Accessed 30th October 2015
- Okonko DO, Mandal AK et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure. Prevalence predictors and relation to anemia, exercise capacity and survival. *J Am Coll. Cardiol.* 2011;58:1241-1251.
- Mc Clellan W, Aronoff SL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr. Med. Opin.* 2004; 20:1501-1510.
- Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:105-122.
- Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–1995
- Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:394–400
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(4):1721–41
- Nakanishi T, Hasuike Y, Otaki Y et al. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3092–3100
- Post JB, Wilkes BM, Michelis MF. Iron deficiency in patients with chronic kidney disease: potential role for intravenous iron therapy independent of erythropoietin. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38: 719–723
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016 Feb 27; 387 (10021): 907-16
- De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al., for the SIN-TABLECDK Study Group. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *Am J Nephrol* 2010; 32: 533–540
- De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, for the SIN-TABLE CKD Study Group. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2421–2428
- Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K et al. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 560–564
- Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004
- Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M et al. for the REport of COmorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) Study Group: Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:3035–3045
- Polin V, Coriat R, Perkins G. Iron deficiency: from diagnosis to treatment. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45:803-809
- Cappellini MD, Comin-Colet J et al. Iron deficiency across chronic inflammatory condition: International expert opinion on definition, diagnosis and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068-1078
- Liberti ME, Garofalo C, Minutolo R. Deficit marziale nella malattia renale cronica non dialitica: dalla diagnosi al trattamento. *GIN* 2017-ISSN 1724-5990
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4): 279-335
- Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 263–273
- European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. European Medicines Agency 2013EMA/579491/2013:1-3.
- Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99:1671-1676
- Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 2010;60:345–353
- Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23: 11-16
- Ganguli A, Kohli HS, Khullar M et al. Lipid peroxidation products formation with various intravenous iron preparations in chronic kidney disease. *Ren Fail* 2009; 31: 106–110
- Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23(1): 11-16
- Del Vecchio L, Longhi S, Locatelli F. Safety concerns about intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, 2016, vol. 9, no. 2, 260–267
- Moore RA, Gaskell H, Rose P et al. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC blood disorders* 2011 Sep 24;11:4
- Macdougall IC, Bock A, Carrera F et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075-84
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25):2436-48
- Ponikowski P, Filippatos G, Comin Colet J, et al for the FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *European Journal of Heart Failure* 2015;17:329–339
- Toblli J E, Di Gennaro F, Switching Patients with Non- Dialysis Chronic Kidney Disease from Oral Iron to Intravenous Ferric Carboxymaltose: Effects on Erythropoiesis-Stimulating Agent Requirements, Costs, Hemoglobin and Iron Status. *PLoS ONE* 10(4): e0125528. doi:10.1371/journal.pone.0125528
- Minutolo R, Liberti ME, Garofalo C et al, Ferro carbossimaltosio nella malattia renale cronica non dialitica: una iniziale esperienza clinica. *G Ital Nefrol* 2015; 32 (5)

Berberina: un nutraceutico polifunzionale con altissimo profilo di sicurezza d'impiego

Alessandro Colletti¹, Andrea Fratter², Arrigo F.G. Cicero³

¹ Dipartimento di Scienze e Tecnologie del Farmaco, Università degli Studi di Torino; Società Italiana di Nutraceutica (SINut); Società Italiana di Formulatori in Nutraceutica (SIFNut)

² Società Italiana Formulatori in Nutraceutica (SIFNut)

³ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; Società Italiana di Nutraceutica (SINut)

La berberina si potrebbe definire un nutraceutico polifunzionale, essendo inclusa in vari integratori combinati dotati di attività pleiotropiche, come quella anti-ossidante, anti-infiammatoria e insulino-sensibilizzante.

Il mercato dei nutraceutici è caratterizzato da una progressiva crescita ed il settore dei nutraceutici attivi sul metabolismo lipidico è progressivamente in crescita da anni. Fra i nutraceutici col profilo farmacodinamico più interessante vi è la berberina, che si potrebbe definire un nutraceutico polifunzionale (1). Essendo inclusa in sempre più integratori combinati è utile capire cosa sia, che effetti abbia sull'uomo e soprattutto quale profilo tossicologico abbia.

Berberina: note di farmacocinetica

La berberina (figura 1) è un alcaloide benzilisoquinolinico quaternario presente nella radice, nel rizoma, nel gambo, nel frutto e nella corteccia di diverse specie di piante come *Coptis* (*Coptis chinensis*, *Coptis japonica*), *Hydrastis* (*Hydrastis canadensis*) e *Berberis* (*Berberis aristata*, *Berberis vulgaris*, *Berberis croatica*). La berberina è soltanto uno degli alcaloidi presenti in queste piante; è possibile che alcune attività pleiotropiche come quella anti-ossidante, anti-infiammatoria e insulino-sensibilizzante possano essere dovute ad altre

sostanze e non solo alla berberina. Solo nella *Berberis vulgaris*, oltre alla berberina, sono stati individuati i seguenti composti: alcaloidi-acantine, bargustanina, berbamina, beberrubina, beriambina, bervuleina, colunbamina, jatrorrizina, lambertina, magnoflorina, palmatina, taliemidina, vitamine-acido ascorbico, vitamina

Struttura molecolare della berberina

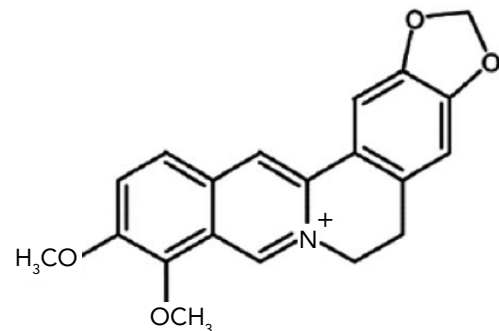


Figura 1

K, betacarotene così come tannini, flavonoidi e flavanoli, triterpeni e cumarine (2).

La biodisponibilità della berberina è inferiore all'1% in seguito allo scarso assorbimento intestinale, causato dalla tendenza ad indurre un'auto-aggregazione di particelle che ne riduce la solubilità in questo tratto, alla bassa permeabilità della molecola (sistema di classificazione biofarmaceutico (BCS) di classe III) e al metabolismo di primo passaggio nell'intestino e nel fegato (43,5% e 0,14%, rispettivamente). L'effetto del primo passaggio intestinale non è ancora chiaro, ma probabilmente è di origine enzimatica, legato ai citocromi CYP2D6 e CYP3A4 coinvolti nel metabolismo epatico. In aggiunta, la berberina è anche il substrato della glicoproteina P (P-gP), proteina ATP-dipendente, meglio nota come Multi Drug Resistance Glycoprotein (MDRG), in grado di espellere il substrato dall'enterocita verso il lume enterico (*pumping off*) (Figura 2).

Pertanto, negli ultimi anni sono stati studiati approcci alternativi per aumentare la biodisponibilità di tale

molecola, utilizzando dei potenziatori della permeabilità (sodio caprato, sodio desossicolato), inibitori della P-gp come la silimarina e particolari sali di chitosano cationizzato con sostanze ad azione mucolitica come l'acetilcisteina (NAC) (3) Fig. 2 o forme di dosaggio a rilascio modificato (nanoemulsioni, micelle, liposomi, nanoparticelle) con risultati abbastanza soddisfacenti, pur restando l'assorbimento intestinale molto basso. Questo concorre a caratterizzare l'elevato profilo di sicurezza della molecola, difficilmente reperibile nel sangue umano dopo l'assunzione (4).

Farmacodinamica ed effetti clinicamente comprovati

Una delle azioni più studiate della berberina è legata all'attività ipolipemizzante: i meccanismi con cui la berberina regola i livelli di colesterolo plasmatico sono essenzialmente due: in primo luogo, inibisce la PCSK9 attraverso l'ubiquitinazione e la degradazione del fattore nucleare degli epatociti 1 alfa (HNF-1 alfa), causando un aumento dei livelli e una ridotta degradazione

Rappresentazione del meccanismo di pumping off della Berberina da parte della P-gP e sua inibizione da parte del chitosano cationizzato con NAC

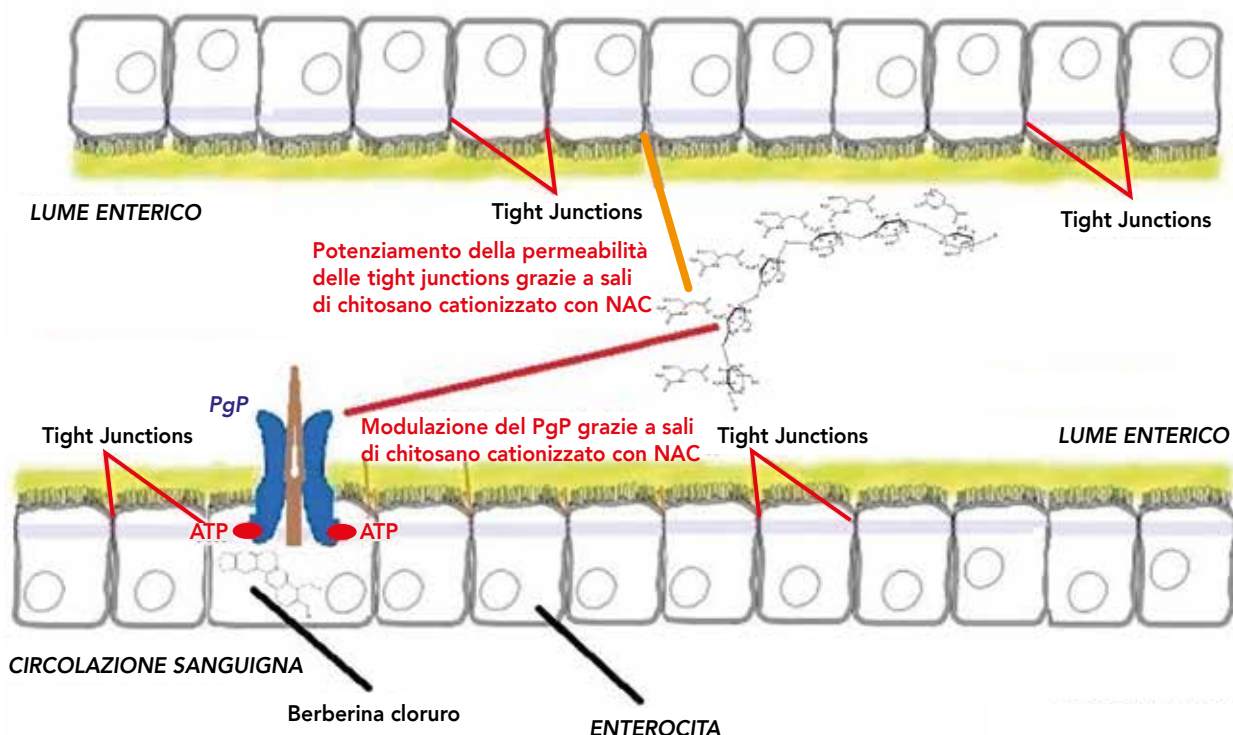


Figura 2

Una delle azioni più studiate della berberina è legata all'attività ipolipemizzante, grazie ad almeno due meccanismi: inibisce la PCSK9 (attraverso l'ubiquitinazione e la degradazione dell'HNF-1 alfa), causando un aumento dei livelli e una ridotta degradazione dell'LDL-R e agisce direttamente sull'espressione dei LDL-R, causando una sovra regolazione dei recettori attraverso un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza il loro mRNA.

del recettore LDL epatico (LDL-R); in secondo luogo, la berberina agisce direttamente sull'espressione dei LDL-R tramite due meccanismi identificati, causando una sovra regolazione dei recettori attraverso un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza il loro mRNA (5,6). Studi recenti hanno sottolineato inoltre che la berberina riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo, aumentandone l'escrezione fecale e promuovendone il ricambio epatico e la formazione di acidi biliari, è un attivatore di AMPK, che determina un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e una riduzione dell'espressione dei geni lipogenici ed infine è un efficace inibitore della nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) (7). L'efficacia ipolipemizzante della berberina è stata confermata da diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati: una delle più recenti, ha incluso 27 studi clinici per un totale di 2569 soggetti. L'assunzione della berberina ha determinato la riduzione dei livelli di TC (-25,4 mg/dL, $p=0,0002$), LDL-C (-25,1 mg/dL, $p<0,00001$) e Tg (-34,5 mg/dL, $p=0,0001$) e l'aumento dei valori di HDL-C (+2,7 mg/dL, $p<0,00001$), a fronte di una tollerabilità ottimale (8). Dati di efficacia e sicurezza simili sono stati confermati anche in un'altra metanalisi di 14 trials che hanno incluso più di 3000 soggetti dove berberina è stata associata ad altri nutraceutici ad azione ipolipemizzante (9).

Inoltre, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, la berberina ha dimostrato di ridurre i livelli di interleuchina 6 (IL-6) ($p<0,05$) e della proteina chemiotattica dei monociti 1 (MCP-1) ($p<0,05$), così come della hs-CRP ($p<0,001$), della molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1) ($p<0,001$), della molecola di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1) ($p<0,001$), delle metalloproteasi-9 (MMP-9) ($p<0,001$) rispetto al basale (10). In uno studio clinico condotto su 144 pazienti con ipercolesterolemia lieve e basso

L'efficacia ipolipemizzante della berberina è stata confermata da diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati sia da sola che in combinazione, sempre a fronte di una tollerabilità ottimale.

rischio cardiovascolare è stato dimostrato che la supplementazione con 500 mg di berberina due volte al giorno per 3 mesi ha significativamente ridotto i livelli del TC (-23 mg/dL, -10,7%, $p<0,05$), LDL-C (-24 mg/dL, -15,3%, $p<0,05$) e Tg (-18 mg/dL, -21,2%, $p<0,05$) ed ha aumentato la concentrazione di HDL-C (+5 mg/dL, +12,5%, $p<0,05$); dopo un periodo di wash-out di 2 mesi è stato osservato un peggioramento del profilo lipidico che è nuovamente migliorato con la risomministrazione, per ulteriori 3 mesi, del nutraceutico. In sintesi, l'uso di berberina a dosi comprese tra 500 e 1500 mg si è dimostrato efficace nel migliorare il profilo lipidico e relativamente sicuro sia in prevenzione primaria che secondaria. Rispetto ai nutraceutici con meccanismo d'azione simile alla statina, la berberina ha un effetto maggiore nella riduzione della trigliceridemia, in parte correlata al suo effetto positivo sull'insulino-resistenza (11). Il suo uso può, quindi, essere raccomandato specialmente nei pazienti intolleranti alle statine, con ipercolesterolemia lieve e nei pazienti con sindrome metabolica come dimostrato da una recente metanalisi (12).

La berberina ha mostrato una prospettiva promettente in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) con insulino-resistenza (IR) nonostante i suoi meccanismi siano ancora poco chiari: una metanalisi di nove studi randomizzati e controllati ha mostrato nessuna differenza significativa tra la berberina e la metformina sull'alleviamento dell'insulino-resistenza, sul miglioramento del metabolismo glicolipidico o sulla condizione endocrina riproduttiva. La metformina combinata alla berberina non era superiore alla sola metformina, ma anche al ciproterone acetato combinato con berberina era superiore al solo ciproterone acetato nel migliorare alcuni degli indici endocrini riproduttivi (13).

Il profilo di tollerabilità

Sulla base degli studi condotti ad oggi, gli effetti collaterali riportati sono stati lievi, per lo più gastrointestinali (diarrea, costipazione, distensione addominale)

Nel 2018 l'International Lipid Expert Panel ha raccomandato l'impiego di berberina per la gestione nutraceutica dei pazienti dislipidemicici statino-intollerante, proprio in funzione del suo elevato profilo di tollerabilità.

e paragonabili al gruppo controllo (14). Nessuna differenza significativa è stata rilevata nei livelli di aspartato transaminasi (AST), alanina transaminasi (ALT) e creatinina rispetto al gruppo di controllo (15), che al contrario tendono a diminuire nei pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica (16).

Le principali controindicazioni riguardano la gravidanza e l'allattamento (la berberina può essere trasmessa al neonato attraverso l'allattamento): alcuni ricercatori ritengono che la berberina possa attraversare la placenta e potrebbe causare danni al feto. Il kernitero, o encefalopatia da bilirubina è stata riscontrata in alcuni neonati esposti alla berberina: tale molecola sembrerebbe ridurre la clearance epatica di bilirubina (17,18).

Per quanto riguarda il rischio di interazioni farmacologiche, questo è veramente molto basso in pratica clinica, specie per la scarsa biodisponibilità sistemica della berberina. La berberina, a dosi maggiori di quelle comunemente utilizzate come integratore, può aumentare la concentrazione plasmatica della ciclosporina (19) e conseguentemente gli effetti tossici oltre ad interagire (in misura minore) con i farmaci metabolizzati dal CYP450 (3A4) (inibizione). Esistono tuttavia studi clinici condotti in pazienti trattati con farmaci con stretto range terapeutico ed alto rischio di interazione, come gli HIV positivi in trattamento antiretrovirale (20).

Inoltre non è stata dimostrata alcuna interazione farmacologica con simvastatina e fenofibrato (21). L'International Lipid Expert Panel (ILEP) raccomanda l'impiego di berberina per la gestione nutraceutica dei pazienti dislipidemicici statino-intollerante, proprio in funzione del suo elevato profilo di tollerabilità (22). In conclusione, la supplementazione di berberina, nel breve-medio termine, a dosaggi da integratore (500 mg/die) si è dimostrata sicura e ben tollerata, anche in pazienti fragili. Ulteriori studi clinici randomizzati e controllati sono necessari per confermare il profilo di sicurezza di questa molecola nel lungo termine.

Bibliografia

1. Cicero AF, Baggioni A. Berberine and Its Role in Chronic Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016;928:27-45.
2. Zarei A, Changizi-Ashtiyani S, Taheri S, Ramezani M. A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna J Phytomed.* 2015;5(6):485-97.
3. Fratter A, Servi B. New Oral Delivery System to Improve Absorption of Berberine: Likely Interaction of Cationized Chitosan with PG-P Pump. *Int J Drug Deliv Technol.* 2014; 5(1); 33-42
4. Caliceti C, Franco P, Spinozzi S, Roda A, Cicero AF. Berberine: New Insights from Pharmacological Aspects to Clinical Evidences in the Management of Metabolic Disorders. *Curr Med Chem.* 2016;23(14):1460-76.
5. Li H, Dong B, Park SW, Lee HS, Chen W, Liu J. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem.* 2009;284(42):28885-95.
6. Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, Liu J. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2170-6.
7. Feng X, Sureda A, Jafari S, Memariani Z, Tewari D, Annunziata G, Barrea L, Hassan STS, Šmejkal K, Malaník M, Sychrová A, Barreca D, Ziberna L, Mahomoodally MF, Zengin G, Xu S, Nabavi SM, Shen AZ. Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics. *Theranostics.* 2019;9(7):1923-1951.
8. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015;161:69-81.
9. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, Simental-Mendía LE, Bagaglia F, Mannarino E, Sahebkar A. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016;110:76-88.
10. Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia* 2016;109:274-82.
11. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(8):1113-24.
12. Cao C, Su M. Effects of berberine on glucose-lipid metabolism, inflammatory factors and insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Exp Ther Med.* 2019;17(4):3009-3014.
13. Li MF, Zhou XM, Li XL. The Effect of Berberine on Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance (PCOS-IR): A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:2532935.
14. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(8):1113-24.
15. Sosnowska B, Penson P, Banach M. The role of nutraceuticals in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 1):S21-S31.

16. Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, Zeng MS, Tu YF, Feng R, Jia WP, Liu J, Deng W, Jiang JD, Gao X. Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134172.
17. Bateman J, Chapman RD, Simpson D. Possible toxicity of herbal remedies. *Scott Med J*. 1998;43(1):7-15.
18. Chan E. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biol Neonate*. 1993;63(4):201-208.
19. Xin HW, Wu XC, Li Q, Yu AR, Zhong MY, Liu YY. The Effects of Berberine on the Pharmacokinetics of Cyclosporin A in Healthy Volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28(1): 25-9.
20. Pirro M, Francisci D, Bianconi V, Schiaroli E, Mannarino MR, Barsotti F, Spinozzi A, Bagaglia F, Sahebkar A, Baldelli F. NUtraceutical Treatment for hypercholesterolemia in HIV-infected patients: The NU-TRY(HIV) randomized cross-over trial. *Atherosclerosis*. 2019;280:51-57.
21. Li G, Zhao M, Qiu F, Sun Y, Zhao L. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open-label, randomized, parallel study in healthy Chinese subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2018;13:129-139.
22. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Nikolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablík M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(1):96-118.