

volume 3

ISSUE 2

2015 Agosto



SOCIETÀ  
SCIENTIFICA  
DI MEDICINA  
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERNISTI

# QUADERNI

## dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*

Editor in Chief  
Roberto Nardi

The official journal of the Federation of Associations  
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**Iperensione arteriosa: il ruolo dell'internista**

*Guest Editors: G. Pinna, R. Nardi*

## Società Scientifica FADOI - Organigramma

### **PRESIDENTE NAZIONALE**

*Mauro Campanini, Novara, Italy*

### **PRESIDENTE ELETTO**

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

### **PAST PRESIDENT**

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

### **SEGRETARIO**

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

### **TESORIERE**

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

### **DIRETTORE RIVISTA ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

### **RESPONSABILE RAPPORTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ISTITUZIONI**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

### **RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

Franco Berti, *Roma, Italy*

### **RESPONSABILE SITO NAZIONALE**

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*

### **DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

### **COMMISSIONE FADOI GIOVANI**

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

## Fondazione FADOI - Organigramma

### **PRESIDENTE**

*Giorgio Vescovo, Padova, Italy*

### **COORDINATORE**

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

### **DIRETTORE SCIENTIFICO**

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

### **DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO**

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

### **DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA**

Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

### **CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE**

Consigliere	Paolo Arullani, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Davide Croce, <i>Castellanza (VA), Italy</i>
Consigliere	Francesco D'Amore, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Salvatore Di Rosa, <i>Palermo, Italy</i>
Consigliere	Sandro Fontana, <i>Biella, Italy</i>
Consigliere	Ranieri Guerra, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Ido Iori, <i>Reggio Emilia, Italy</i>
Consigliere	Giovanni Mathieu, <i>Pinerolo (TO), Italy</i>
Consigliere	Cecilia Politi, <i>Isernia, Italy</i>

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## PRESENTAZIONE

---

<b>Ipertensione arteriosa: il ruolo dell'internista. ....</b>	147
<i>M. Campanini</i>	

## RASSEGNE

---

<b>Controversie sulle linee guida dell'ipertensione . . . . .</b>	149
<i>A. Mazza, S. Lenti</i>	
<b>Ipertensione arteriosa e diabete mellito . . . . .</b>	154
<i>C. Marengo, G. Imperiale, G. Pinna</i>	
<b>Cardiopatía ischemica e ipertensione: quale ruolo per l'internista? . .</b>	162
<i>F. Angeli, G. Reboldi, A. Aita, C. Bartolini, M. Garofoli, P. Verdecchia</i>	
<b>Ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco . . . . .</b>	168
<i>F. Orlandini, M. La Regina</i>	
<b>Ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale . . . . .</b>	177
<i>R. Frediani, G. Mathieu, G. Pinna</i>	
<b>Rene e ipertensione arteriosa: storia di una relazione complicata. Quale ruolo per l'internista? . . . . .</b>	189
<i>D. Manfellotto, F. Lorenzi</i>	
<b>Ipertensione secondaria . . . . .</b>	197
<i>G. Antonucci, G. Bertinieri</i>	
<b>Nutraceutica ed ipertensione arteriosa . . . . .</b>	204
<i>M. D'Avino, D. Caruso</i>	
<b>Disfunzione erettile e ipertensione arteriosa . . . . .</b>	211
<i>N. Artom, G. Pinna</i>	
<b>Ipertensione arteriosa nell'anziano . . . . .</b>	217
<i>C. Pascale, A. Artom</i>	
<b>L'ipertensione resistente . . . . .</b>	226
<i>G. Mathieu</i>	
<b>La terapia di associazione nell'ipertensione arteriosa . . . . .</b>	236
<i>G. Pinna, S. Cozzio</i>	

# Ipertensione arteriosa: il ruolo dell'internista

Guest Editors: G. Pinna, R. Nardi

## PRESENTAZIONE

In Italia la prevalenza dell'ipertensione arteriosa è intorno al 30-40% dell'intera popolazione (naturalmente con variazioni importanti rispetto all'età): questo vuol dire che 20-25 milioni di Italiani sono ipertesi.

Nel mondo le cose non sono molte diverse, pur con notevoli oscillazioni tra le varie popolazioni: e nonostante un miglior controllo della pressione arteriosa in questi ultimi anni (ma le statistiche sono molto diverse), ancora nel 2010 le malattie legate all'ipertensione sono responsabili di più di 10 milioni di anni di vita persi per cardiopatia ischemica, *stroke*, cardiopatia ipertensiva, malattia renale cronica e altre malattie circolatorie.

Il trattamento dell'ipertensione riduce gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, specialmente quando combinato col trattamento dell'ipercolesterolemia. Si pensi anche al peso economico delle patologie cardiovascolari: nel 2010 è stato di circa 445 miliardi di dollari con una proiezione di 1,1 trilioni di dollari nel 2030.

Di fronte a dati così impressionanti è naturale che ci sia un grande interesse dell'Industria farmaceutica, della classe medica e delle politiche sanitarie. Queste ultime però sono un po' deficitarie: invero stupisce che in fondo si parli poco di ipertensione, a livello di programmi, di campagne di sensibilizzazione, di investimenti: eppure approssimativamente il 54% degli ictus e il 47% delle cardiopatie ischemiche sono attribuibili all'ipertensione arteriosa, e più della metà di tali eventi si verifica nelle età produttive (tra i 45 e 69 anni), con enormi costi per la Comunità.

Questa scarsa informazione, questa mancanza di sensibilizzazione, questa, in fondo, sottovalutazione del problema contribuisce a portare a risultati deprimenti: un buon controllo della pressione arteriosa in percentuali inferiori al 30% dei soggetti trattati, almeno in Italia.

C'è poi un altro problema: l'ipertensione arteriosa

è, per definizione, un disordine emodinamico, e a questo disordine contribuiscono numerosissimi fattori, in gran parte ancora sconosciuti o parzialmente conosciuti.

Secondo la ormai datata teoria del mosaico di Page, elaborata nel 1987, l'ipertensione arteriosa è il risultato di un complesso di fattori estremamente variegati: emodinamici, genetici, ambientali (*pensiamo alle abitudini di vita, all'alcool, al fumo, alle droghe, alla vita sedentaria*) renali (*rene vittima e colpevole*) anatomici, adattativi, nervosi (*pensiamo al sistema nervoso simpatico*) endocrini (*si pensi al sistema renina angiotensina aldosterone, ma anche a specifiche endocrinopatie, quali l'iperaldosteronismo primitivo, il M. di Cushing, l'ipertirodismo per rimanere nelle forme più comuni*) metabolici, umorali, emodinamici.

Se poi prendiamo in considerazione la patogenesi dell'ipertensione, sappiamo che sono coinvolti praticamente due meccanismi: un aumento di volume ed un aumento delle resistenze ed è quindi necessario sapersi orientare tra questi meccanismi, perché richiederebbero (il condizionale è d'obbligo) approcci terapeutici diversi. E nonostante disponga di tante autorevolissime linee guida, alcune molto complesse ed elaborate, altre più pratiche, alla fine il medico rimane solo, con la *sua* esperienza, la *sua* cultura, il *suo* rapporto col paziente.

Questo brevi riflessioni per dare un'idea della complessità della patologia ipertensiva e dell'approccio (degli approcci) che bisogna seguire per affrontarla, senza schematismi troppo rigidi ma con una profonda conoscenza degli aspetti cui abbiamo accennato prima, e soprattutto, del malato.

È evidente che in un tale contesto solo l'internista, con la sua visione olistica del paziente, può avere questa visione e nella monografia che vi proponiamo i singoli autori hanno cercato di affrontare il problema proprio da internisti, trascurando o almeno non enfatizzando elementi troppo specialistici (e che riguard

dano solo piccolissime percentuali dei nostri pazienti) per soffermarsi su aspetti eminentemente pratici. Ecco che vengono discusse alcune controversie sulle linee guida, l'interessamento cardiaco, il coinvolgimento del rene, l'associazione con altre patologie quali il diabete, la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, la cardiopatia ischemica. Vengono discusse le forme secondarie di ipertensione senza tuttavia trascurare aspetti certe volte ignorati come la disfunzione erettile organica, che può essere un segno premonitore di danno cardiovascolare e la particolare situazione dell'anziano, spesso fragile e affetto da pluripatologie.

Per quanto riguarda la terapia, è stato detto che siamo ciò che mangiamo, per cui si dà sempre più importanza all'alimentazione, oltre che allo stile di vita; così abbiamo dedicato un capitolo alla nutraceutica, argomento sempre più attuale. Naturalmente, purtroppo molto spesso, non basta una sana alimentazione e/o un corretto stile di vita per abbassare i livelli pres-

sori; ci riferiamo in particolare all'ipertensione resistente, argomento che abbiamo dunque trattato e che fornisce l'occasione per affrontare un altro argomento fondamentale: la terapia. È sufficiente la monoterapia? In genere no e quasi sempre si rendono necessarie le terapie di associazione, che però devono essere opportune e razionali anche se talvolta piuttosto complesse. Senza contare le interferenze che queste terapie possono avere con terapie concomitanti, in pazienti spesso affetti da pluripatologie.

Il compito di questa monografia non è certo di quello di dare una risposta esaustiva di tipo enciclopedico a tutte le domande, ma saremmo già contenti di far recepire alcuni messaggi semplici ed essenziali che permettessero di affrontare una materia così sfuggente e infida con maggiore coscienza e razionalità.

*Mauro Campanini*  
*Presidente FADOI*

## Controversie sulle linee guida dell'ipertensione

Alberto Mazza,<sup>1</sup> Salvatore Lenti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro per la Lotta e la Cura dell'Ipertensione Arteriosa Accreditato SIIA, Medicina Interna, Ospedale Santa Maria delle Misericordia, Azienda ULSS 18, Rovigo; <sup>2</sup>Centro Ipertensione Arteriosa, Medicina Interna e Geriatria, Ospedale San Donato, USL 8 Arezzo, Italia

### RIASSUNTO

Nel corso del 2013, le principali società scientifiche europee ed americane hanno aggiornato le precedenti linee guida sulla diagnosi e trattamento dell'ipertensione arteriosa stilate rispettivamente nel 2007 e del 2003. Il principale obiettivo di entrambi i nuovi documenti è stato di semplificare il compito del medico nella gestione dell'iperteso e di moderare l'aggressività del trattamento anti-ipertensivo ridimensionando il paradigma *the lower the better* che aveva contraddistinto le linee guida precedenti. Sono tuttavia emerse alcune differenze e controversie tra le diverse linee guida che sono a tutt'oggi fonte di ampio dibattito nel mondo scientifico e che sono state raccolte in questa breve analisi.

### Up-to-date e confronto tra le diverse linee guida dell'ipertensione arteriosa

In tema di linee guida (LG) per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa il 2013 e il 2014 a livello mondiale sono stati anni molto vivaci, perché le principali società scientifiche internazionali hanno aggiornato le precedenti LG del 2007 e del 2003. In particolare nelle LG Europee congiunte della società dell'Ipertensione e di Cardiologia (ESH/ESC),<sup>1</sup> in quelle Americane<sup>2,3</sup> dell'*Eight Joint National Committee* (JNC-8) ed in quelle congiunte dell'*American Society of Hypertension* e dell'*International Society Hypertension* (ASH/ISH) sono emersi una serie di elementi che sono a tutt'oggi fonte di ampio dibattito nel mondo scientifico, le cui considerazioni sono raccolte in questa breve analisi.

In generale le nuove LG hanno tutte lo scopo di semplificare il compito del medico nella gestione del paziente iperteso ed in particolare raccomandano di moderare l'aggressività del raggiungimento del target

pressorio con terapia anti-ipertensiva, ridimensionando di gran lunga il paradigma *the lower the better*<sup>4,5</sup> che aveva contraddistinto le precedenti LG. In particolare nelle LG Europee ESH/ESC 2013 si raccomanda la riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) a valori <140 mmHg nella maggior parte degli ipertesi con PAS iniziale >160 mmHg compresi quelli con diabete, pregresso ictus cerebri o attacco ischemico transitorio, cardiopatie note e malattia renale cronica. Inoltre in alcune categorie di ipertesi come gli anziani over 80 si consiglia di raggiungere un obiettivo pressorio ancora più modesto, finalizzato a conseguire con il trattamento anti-ipertensivo una riduzione della PAS tra 140-150 mmHg. Tali targets pressori sono stati suggeriti anche nelle raccomandazioni pratiche congiunte fornite dall'ASH/ISH, anche se negli ipertesi over 80 si raccomanda di mantenere la PAS <150 mmHg.

Una netta differenziazione con le sopraccitate LG è emersa nel gennaio 2014 con la pubblicazione delle LG del JNC-8, dove per la prima volta è stato sottolineato il ruolo dell'età ed ancor più l'innalzamento della soglia dell'inizio della trattamento farmacologico anti-ipertensivo. In particolare nel JNC-8 si raccomanda di iniziare la terapia anti-ipertensiva per valori pressori >150/90 mmHg nei pazienti di età >60 anni non diabetici e senza malattia renale cronica e per valori >140/90 per gli altri ipertesi. A tal riguardo sono state avanzate numerose critiche, in particolare per quanto concerne l'innalzamento della soglia per il trattamento farmacologico dell'ipertensione, tanto che alcuni esperti temono che tale presa di posizione possa aumentare il rischio di malattie cardiovascolari (CV) e vanificare in parte i notevoli progressi ottenuti sulla riduzione degli eventi CV e cerebro-vascolari negli ipertesi americani di età >60 anni. Tali controversie hanno generato prese di posizione di altre società

Corrispondente: Salvatore Lenti, Centro Ipertensione Arteriosa, Medicina Interna e Geriatria, Ospedale San Donato, USL 8 Arezzo, Italia.  
E-mail: lentisa@libero.it

Parole chiave: Linee guida; ipertensione; rischio cardiovascolare; targets pressori.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright A. Mazza e S. Lenti, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:149-153

scientifiche che si occupano di ipertensione come l'*American College of Cardiology* e l'*American Heart Association* (ACC/AHA) che pubblicheranno nei prossimi mesi del 2015 nuove raccomandazioni concernenti la gestione dell'ipertensione arteriosa.

In generale dal confronto tra le sopra-citate LG non emergono particolari raccomandazioni di parte, ma ciò nonostante riteniamo doverose le seguenti considerazioni:

- i) nelle LG americane del JNC-8 circa il 60% delle raccomandazioni è basato sul parere di esperti e solo il 10% su forti evidenze derivanti da trials clinici controllati (RCTs) per il trattamento farmacologico dell'ipertensione;
- ii) anche se quantitativamente maggiore rispetto alle LG americane del JNC-8, solo il 25% delle raccomandazioni delle LG europee ESH/ESC del 2013 deriva da forti evidenze scientifiche (Classe 1-A);
- iii) diversamente dalle LG europee ESH/ESC 2013 le LG americane ASH/ISH hanno un taglio più pratico ed accessibile ai diversi operatori sanitari che si occupano di ipertensione;
- iv) tutte le LG sottolineano l'importanza dell'associazione di una terapia non farmacologica dell'ipertensione, che va perseguita anche per più mesi, in particolare negli ipertesi a basso rischio CV, prima di iniziare la terapia farmacologica; al contrario negli ipertesi a rischio CV elevato è raccomandato perseguire una terapia non-farmacologica solo per brevi periodi (settimane) ed in caso di fallimento iniziare di conseguenza la terapia farmacologica;
- v) la maggior parte degli RCTs sulla terapia dell'ipertensione ha un follow-up medio di 3-5 anni, ma in tutte le LG è consigliato il trattamento farmacologico cronico dell'ipertensione;
- vi) nessuna delle LG sottolinea il ruolo della gestione integrata dell'iperteso tra medicina territoriale e specialista; la collaborazione sistematica tra queste due entità terapeutiche potrebbe fornire in modo osservazionale informazioni più precise ed a lungo termine sulla storia naturale dell'iperteso.

Infine vengono qui di seguito discussi alcuni punti emersi dalle LG Europee ESH/ESC del 2013 che sono ancora oggi fonte di dibattito e controversie per gli esperti/e non del settore.

### **La determinazione del rischio cardiovascolare globale dell'iperteso: limiti e controversie delle carte del rischio SCORE**

Nelle LG ESH/ESC 2013 per la stratificazione del rischio CV globale è raccomandato l'uso delle carte Europee del *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE) (consultabili su <http://www.heartscore.org>). Tale modello, benché costruito con grande rigore scientifico, ha generato non poche controversie dalla sua applicazione pratica anche perché valuta solo la mortalità

a 10 anni attribuibile, oltre alla pressione arteriosa (PA), ai fattori di rischio tradizionali (età, sesso, colesterolo totale, fumo, obesità). Innanzitutto essendo l'età il fattore che più fortemente influenza il rischio di eventi, lo SCORE paradossalmente può definire gli ipertesi più giovani come soggetti a basso rischio CV globale pur avendo elevati valori di PA. In altre parole il calcolo dello SCORE risk ridimensiona il ruolo chiave del *carico pressorio* che rimane il maggiore fattore determinante il rischio CV globale, come viene invece enfatizzato dalla categorizzazione in gradi dell'ipertensione con l'entità del rischio evidenziata nella flow-chart delle LG ESH/ESC 2013 (e precedenti). Inoltre lo SCORE non considera la morbilità CV, ossia il rischio di ammalarsi di malattie acute non-mortalità (infarto del miocardio, ictus) e croniche (angina pectoris, scompenso cardiaco, cerebrovasculopatia cronica, arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori, aneurisma dell'aorta). Infine non viene valutato il contributo del diabete mellito, considerato un equivalente di rischio coronarico e della sindrome metabolica (anche se con contributo modesto rispetto agli altri fattori, vedi in seguito), nonché la storia clinica di pre-esistenti malattie cardio- e cerebrovascolari. Un strumento probabilmente più utile delle carte SCORE, è il calcolatore realizzato dalle società scientifiche americane ACC/AHA, denominato *ASCVD-Risk-Estimator* (consultabile al <http://tools.cardiosource.org>) che stima gli eventi mortali e non-mortalità utilizzando oltre ad età, genere, PAS, colesterolo totale e HDL, fumo, razza e presenza o meno di trattamento per diabete ed ipertensione. Tuttavia il limite di tutti i sistemi di previsione del rischio è di attribuire al singolo paziente iperteso il rischio di una popolazione di soggetti. Ciò nonostante le LG ESC/ESC 2013 raccomandano in Classe Ib l'uso dello SCORE per la stratificazione del rischio CV dell'iperteso asintomatico senza malattia CV, renale e diabetica, indipendentemente dall'entità dei valori pressori. In realtà nelle stesse LG la stratificazione del rischio relativo per malattie CV dell'iperteso in 4 categorie,<sup>1</sup> meglio definisce il reale rischio sulla base dell'entità dei valori pressori e per questo potrebbe essere preferita allo SCORE.

### **Nell'iperteso con ipertensione di grado-1 ed a rischio cardiovascolare lieve-moderato è raccomandata la terapia antipertensiva farmacologica?**

Non esistono RCTs che abbiano specificatamente arruolato la suddetta categoria di ipertesi, che per definizione hanno valori di PAS tra 140-149 mmHg o di PA diastolica (PAD) tra 90-99 mmHg e sono senza terapia. Tuttavia le LG ESH/ESC 2013, pur confermando l'assenza d'evidenze scientifiche a favore del trattamento sulla riduzione degli eventi CV in questo gruppo di ipertesi non escludono il trattamento in modo categorico, sottolineando che questo potrebbe

essere preso in considerazione nei non-responders alla terapia non farmacologica, cioè al fallimento delle modifiche dello stile di vita. Tale contrastante opinione è in parte confermata dai dati di una recentissima meta-analisi,<sup>6</sup> che hanno evidenziato una riduzione del rischio relativo per tutti gli eventi (CV e non-CV) in un sottogruppo di trial che avevano arruolato ipertesi con rischio CV lieve-moderato. Tuttavia alla luce di tali non chiare raccomandazioni è doveroso sottolineare 2 aspetti: i) gli ipertesi grado-1 a rischio CV lieve-moderato rappresentano la maggior parte dell'intera popolazione ipertesa e l'eventuale inizio di una terapia antipertensiva senza evidenti benefici sugli eventi rischierebbe di incrementare la spesa sanitaria e di sottrarre risorse ad altri settori sanitari; ii) 2) d'altra parte le meta-analisi - pur essendo un ottimo metodo statistico di analisi dei dati - nella pratica clinica sono dei surrogati degli RCTs sugli eventi e come tali i loro risultati devono essere interpretati con molta cautela, anche se forniti da un panel di esperti del settore.

### **Nell'iperteso anziano con valori di pressione arteriosa sistolica tra 140-160 mmHg è raccomandata la terapia farmacologica?**

Anche in questa categoria di ipertesi le LG europee ESH/ESC del 2013 forniscono raccomandazioni controverse, in parte supportate dalle LG americane del JNC-8<sup>2</sup> che consigliano il trattamento farmacologico negli anziani con valori di PAS  $\geq 150$  mmHg. In particolare le LG ESH/ESC 2013 pur affermando che la maggior parte degli RCTs e dei loro consolidati benefici della terapia antipertensiva sugli eventi CV è stata condotta in anziani con PAS  $\geq 160$  mmHg, consigliano di valutare (ma in Classe IIb) l'inizio del trattamento in ipertesi anziani (almeno in quelli al disotto degli 80 anni) con PAS tra 140-159 mmHg a condizione che il trattamento antipertensivo sia ben tollerato. Inoltre le LG raccomandano nell'anziano fragile di lasciare la decisione della terapia antipertensiva al medico curante, basandosi sul monitoraggio degli effetti clinici del trattamento. In altre parole le maggiori LG sulla terapia farmacologica in questa categoria di ipertesi sottolinea che l'assenza di RCTs a favore del trattamento non significa evidenza contro il trattamento. Tuttavia, come sopra sottolineato, l'assenza di RCTs in questa categoria di ipertesi, che visto il progressivo invecchiamento della popolazione generale è destinata ad aumentare, richiede un'attenta riflessione sull'inizio del trattamento antipertensivo, non essendo disponibili consolidati dati di efficacia.

### **Trattamento farmacologico dell'iperteso con sindrome metabolica: quali raccomandazioni?**

Mentre nelle LG ESH/ESC 2007 e nel successivo *Reappraisal*<sup>7</sup> delle stesse LG del 2009, la sindrome me-

tabolica (SMet) al pari della presenza di diabete, danno d'organo sub-clinico e di 3 o più fattori di rischio CV compariva nel pannello della stratificazione del rischio CV globale come condizione a rischio aggiuntivo elevato indipendentemente dai valori pressori, nelle LG ESH/ESC del 2013 il suo ruolo è stato ampiamente ridimensionato. Infatti pur essendo la SMet un concetto clinico utile, il suo ruolo sul rischio CV dell'iperteso è ancora oggetto di discussione, in larga parte perché è stato dimostrato che non aggiunge nulla al valore predittivo dei singoli componenti la SMet stessa. Sebbene l'ipertensione arteriosa (PA  $\geq 140/90$  mmHg) sia uno dei componenti della SMet, quest'ultima può essere diagnosticata anche in assenza di ipertensione. Inoltre non vi sono evidenze disponibili che i farmaci antipertensivi inducano effetti favorevoli sugli eventi CV in pazienti con SMet tanto che nelle LG ESH/ESC 2013, la SMet è considerata uno stato di pre-diabete. Tuttavia tale definizione deriva in parte dai risultati di due RCTs condotti in ipertesi con SMet dove la riduzione della PA a livelli norma-alti con ACEI<sup>8</sup> o sartani<sup>9</sup> non si è accompagnata a riduzione degli eventi CV. Tuttavia nelle stesse LG la terapia antipertensiva viene fortemente raccomandata (Classe IB di evidenza) in soggetti con PA  $>140/90$  mmHg e con disturbi metabolici, termine molto generale e che lascia spazio ad ampie interpretazioni. In realtà anche per l'iperteso con SMet non emergono dagli RCTs ampie evidenze sul beneficio del trattamento farmacologico dell'ipertensione sugli eventi CV, tanto che LG stesse raccomandano come principale approccio (Classe 1b) la terapia non farmacologica dell'ipertensione, intesa come modifica degli stili di vita.

### **Il danno d'organo sub-clinico e il significato prognostico della sua regressione con il trattamento antipertensivo: a che punto siamo?**

L'osservazione che uno dei 4 marker di danno d'organo sub-clinico (TOD), l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), la microalbuminuria, l'aumento della velocità dell'onda di polso (PWV) e la presenza di placche carotidee (IMT) ed agli arti inferiori (ABI) possa predire la mortalità CV indipendentemente dalla stratificazione del rischio è un dato fondamentale a favore della ricerca del TOD nella pratica clinica, per la quale va ricordato che il rischio aumenta al crescere del numero di organi colpiti. Inoltre le evidenze scientifiche a favore della regressione del TOD sub-clinico indotta dal trattamento antipertensivo sembrano riflettere la riduzione indotta sugli eventi CV e il grado di protezione delle diverse strategie terapeutiche adottate. Tuttavia questo dato è stato dimostrato principalmente per la regressione elettrocardiografica ed ecocardiografica dell'IVS ed in minor misura dalla riduzione della proteinuria ed in particolare della microalbuminuria, essendo stata evidenziata una minor



incidenza di eventi CV e una minor progressione della patologia renale. Al contrario l'evidenza del valore predittivo dei cambiamenti indotti dal trattamento di altri markers di TOD sub-clinico come l'IMT, velocità di filtrazione glomerulare, la PWV e ABI è limitata o assente. In altre parole in una prospettiva di appropriatezza nella pratica clinica, la ricerca del TOD sub-clinico nell'iperteso dovrebbe essere principalmente indirizzata alla valutazione dell'IVS e in minor misura della proteinuria/microalbuminuria, lasciando invece la valutazione degli altri markers di TOD alla ricerca scientifica di base. Infine quando vi sia indicazione al trattamento antipertensivo le LG ESH/ESC 2013 sulla base degli RCTs e degli studi clinici raccomandano in caso di TOD cardiaco e renale l'uso di ACEI o sartani e calcio-antagonisti.

### **Esistono evidenze scientifiche a favore della riduzione della pressione arteriosa al di sotto di 130/85 mmHg negli ipertesi con diabete mellito?**

Nei pazienti diabetici la riduzione della PA osservata negli RCTs è risultata associata ad una forte riduzione degli eventi CV. Per quanto concerne il target della PAS, in nessun trial la PA è stata ridotta a livelli inferiori ai 130 mmHg. L'unico trial in pazienti con diabete che raggiungeva, nel braccio trattato più aggressivamente, valori di PAS di poco inferiori ai 130 mmHg era lo studio *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*<sup>10</sup> (ABCD), un piccolo studio condotto in pazienti normotesi in cui gli eventi CV (solo un endpoint secondario) non risultavano ridotti in modo omogeneo. Sebbene fosse in qualche modo sottodimensionato, il più ampio trial *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*<sup>11</sup> (ACCORD) non è stato in grado di dimostrare una riduzione significativa dell'incidenza di eventi CV maggiori in pazienti con diabete la cui PAS veniva ridotta a valori medi di 119 mmHg, rispetto a quanto osservato nei pazienti in cui la PAS era pari a 133 mmHg. D'altra parte la riduzione della PA tra 140-130 mmHg è stata osservata solo in 2 trials, quali il *MicroHOPE*<sup>12</sup> (sottogruppo dell'HOPE) e nel sottogruppo di diabetici del *FEodipine eVent Reduction trial*<sup>13</sup> (FEVER). È quindi ragionevole e raccomandabile nel paziente iperteso-diabetico una riduzione della PAS al di sotto dei 140 mmHg. Infine in 2 trials l'effetto benefico sugli eventi CV degli RCTs con la riduzione della PAD è stato dimostrato nel sottogruppo di diabetici dello studio *Hypertension Optimal Treatment*<sup>14</sup> (HOT) e nell'*United Kingdom Prospective Diabetes Study*<sup>15</sup> (UKPDS) dove la riduzione massima del rischio era osservata per valori di PAD tra 80 e 85 mmHg.

### **I β-bloccanti in mono-terapia hanno ancora un ruolo nel trattamento dell'ipertensione arteriosa?**

I β-bloccanti (BB) sono farmaci utilizzati da oltre

40 anni nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, grazie alla loro efficacia e sicurezza confermate in numerosi studi clinici e di intervento. Tuttavia negli ultimi anni, l'uso dei BB come farmaci di prima linea per il trattamento di ipertensione, in particolare non-complicata, è stato ampiamente criticato nelle linee guida NICE e del JNC8 per il loro effetto sfavorevole sugli eventi cardiovascolari emerso in una meta-analisi pubblicata nella *Cochrane Database*.<sup>16</sup> In particolare mentre i BB confermano la loro efficacia sulla riduzione degli eventi cardiovascolari negli ipertesi in prevenzione secondaria, il loro ruolo in prevenzione primaria sembra essere alquanto inferiore ad altre classi di farmaci anti-ipertensivi usati nel trattamento dell'ipertensione.

Una possibile spiegazione a quest'ultima presa di posizione delle sopracitate LG deriva da evidenze scientifiche che dimostrano come i BB tendono ad avere più effetti collaterali, un minor efficacia di prevenzione del danno d'organo sub-clinico (ipertrofia ventricolare sinistra, rigidità arteriosa, rimodellamento e spessore medio-intimale carotideo), una tendenza ad accelerare la comparsa di nuovi casi di diabete e di peggiorare il profilo lipidico. Al contrario delle LG NICE e JNC8, le linee guida ESH/ESC 2013 suggeriscono ancora l'uso dei BB come anti-ipertensivi di 1<sup>a</sup> linea sulla base della loro efficacia nel ridurre *per se* il carico pressorio, il principale determinante degli eventi CV, che non è risultato inferiore alle altre principali classi di farmaci antipertensivi nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori eccetto che per i calcioantagonisti, più efficaci nella prevenzione dell'ictus.

In realtà al di là delle controversie tra le principali LG sull'uso dei BB nell'ipertensione arteriosa, è doveroso sottolineare che la maggior parte dei pareri *contro i BB* derivano da studi e meta-analisi che avevano impiegato i cosiddetti *vecchi BB*, come l'atenololo ed il metoprololo. Al contrario non ci sono attualmente ampie evidenze scientifiche di efficacia sugli eventi CV per i *nuovi BB* con proprietà vasodilatatrici come il carvedilolo ed il nebivololo, pur avendo dimostrato di avere rispetto ai vecchi BB un migliore profilo metabolico, di non peggiorare l'insulina resistenza, la tolleranza al glucosio ed il profilo lipidico, nonché di ridurre maggiormente la pressione centrale e la rigidità aortica più di altri composti della stessa classe.

## **Conclusioni**

In conclusione, le raccomandazioni contenute nelle nuove LG dell'ipertensione arteriosa pur generando controversie interpretative ed applicative, tengono aperto e continuo il dibattito tra i diversi operatori sanitari del settore e li rendono nel contempo

più consapevoli ed attenti nella difficile gestione del controllo pressorio e del rischio CV ad esso associato.

## Bibliografia

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:14-26.
- Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. The lower the BP the better paradigm in the elderly: vanished by VALISH? *Hypertension* 2010;56:182-4.
- Mazza A, Ramazzina E, Cuppini S, et al. Antihypertensive treatment in the elderly and very elderly: always the lower, the better?. *Int J Hypertens* 2012;2012:590683.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-95.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007-14.
- The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2010;362:1477-90.
- Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, et al. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:428-38.
- Barzilay JI, Howard AG, Evans GW, et al. Intensive blood pressure treatment does not improve cardiovascular outcomes in centrally obese hypertensive individuals with diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial. *Diabetes Care* 2012;35:1401-5.
- Heinig RE. What should the role of ACE inhibitors be in the treatment of diabetes? Lessons from HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:S19-25.
- Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The felodipine event reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-72.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf L, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the hypertension optimal treatment study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149-59.
- Davis TM, Cull CA, Holman RR, et al. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1167-74.
- Wysong CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev* 2012;1:CD002003.

## Ipertensione arteriosa e diabete mellito

Claudio Marengo,<sup>1</sup> Gianlorenzo Imperiale,<sup>2</sup> Giuliano Pinna<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SC Medicina Interna, Ospedale Santa Croce, Moncalieri (TO); <sup>2</sup>SSD Medicina Interna - DEA, Ospedale Martini, Torino;

<sup>3</sup>Consigliere onorario FADOI - Piemonte e Valle d'Aosta, Italia

### RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito sono due fra le maggiori patologie alla base dello sviluppo del rischio cardiovascolare. I meccanismi patogenetici di ciascuna e le relative inter-relazioni che i vari elementi costituenti presentano, fan sì che le due condizioni siano profondamente intrecciate e che riconoscono in alcuni loro componenti un elemento di profondo contatto, come la condizione di insulino-resistenza. Quest'ultima viene a svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo delle conseguenze metaboliche e cliniche delle due patologie, attraverso meccanismi biologici e molecolari interconnessi, con plurimi quadri clinici. La correlazione fra diabete mellito ed ipertensione arteriosa si ripercuote anche nella scelta terapeutica dove la condizione clinica orienterà al meglio la scelta della molecola, tenendo da conto le conseguenze metaboliche che ciascuna classe di principio attivo eserciterà. Scopo della presente rassegna è sintetizzare quanto presente in letteratura circa le reciproche influenze fra ipertensione arteriosa e diabete mellito, non solo analizzando i dati epidemiologici ma muovendoci, sinteticamente, nel campo delle inter-relazioni dei sistemi molecolari e biologici, non trascurando un accenno ai nuovi campi di ricerca nello sviluppo dell'insulino-resistenza attraverso lo studio del microbioma intestinale.

### Introduzione

I rapporti tra ipertensione arteriosa e diabete mellito sono estremamente complessi sia perché entrambe le patologie riconoscono una patogenesi multifattoriale sia perché gli studi sulle loro connessioni derivano dai più diversi settori della ricerca (sperimentale, epidemiologico, anatomo-patologico, fisiopatologico, clinico).

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con diabete tipo 2 è fino a 3 volte superiore rispetto ai pazienti non diabetici. In una recente revisione sistemica condotta su 92 studi osservazionali, Colosia e coll.<sup>1</sup> riportano, in diverse popolazioni dell'Europa e dell'Asia, tassi di ipertensione nei soggetti diabetici superiori al 50% con picchi, in alcuni studi, fino al 75%. Da un punto di vista fisiopatologico la maggiore associazione tra ipertensione e diabete mellito può essere spiegata, in parte, dalla condivi-

sione nella patogenesi di entrambe le patologie di fattori comuni come l'obesità, l'insulino-resistenza (IR), la cronica attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS), l'iperattività simpatica, anomalie dell'immunità, l'infiammazione e lo stress ossidativo. È noto che la presenza di ipertensione nei diabetici aumenta notevolmente la probabilità di sviluppare, direttamente o indirettamente, complicanze e tra queste soprattutto le malattie cardiovascolari (CV) e l'insufficienza renale cronica.<sup>2-6</sup> Inoltre l'associazione tra queste due patologie provoca un maggiore rischio di sviluppare deficit cognitivo e demenza. In questo processo sono coinvolti l'iperinsulinemia e l'IR:<sup>7,8</sup> in presenza di iperinsulinismo periferico, il trasporto dell'insulina attraverso la barriera ematoencefalica risulta essere ridotto, esitando di fatto in uno stato ipoinsulinemico dell'encefalo.<sup>9</sup>

Verranno di seguito presi in considerazione i complessi ruoli svolti da alcuni peculiari meccanismi che correlano il diabete mellito all'ipertensione arteriosa (Figura 1).

### Ruolo dell'aumento di peso e dell'insulino-resistenza nel promuovere sia il diabete mellito sia l'ipertensione arteriosa

Nella revisione sistematica di Colosia<sup>1</sup> si evidenzia che nei pazienti diabetici ipertesi i tassi di obesità hanno superato il 30% in 38 di 44 studi e il 50% in 14 di 44 studi, ed il dato risulta particolarmente significativo negli studi che hanno preso in considerazione l'obesità centrale (basata sulla circonferenza della vita). Tra gli adulti diabetici obesi, i tassi di iperten-

Corrispondente: Claudio Marengo, Dipartimento di Area Medica, Medicina Interna, Ospedale Santa Croce, piazza A. Ferdinando 3, 10024 Moncalieri (TO), Italia.  
E-mail: marengo.claudio@aslto5.piemonte.it

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; insulino-resistenza; nefropatia diabetica.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright C. Marengo et al., 2015  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:154-161

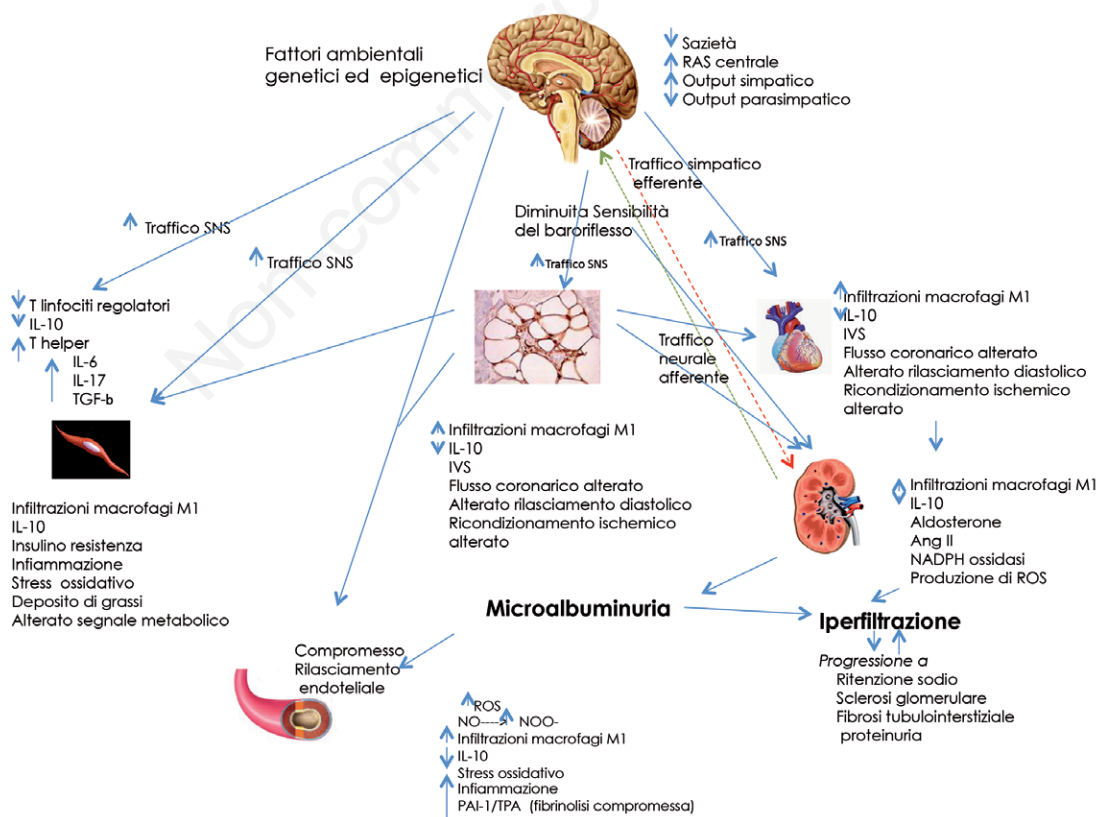
sione erano superiori al 70% in Asia e all'80% in Europa; i tassi erano più bassi nel Nord e nel Sud America ma ancora superiori al 30%.

Numerose sono le conferme della relazione esistente tra obesità, diabete mellito ed ipertensione arteriosa. Nello *Strong Heart Study*,<sup>4</sup> i parametri predittivi dell'incidenza di ipertensione risultavano essere la circonferenza della vita, gli elevati valori sistolici basali, la massa ventricolare sinistra e il diabete mellito. Inoltre un recente studio longitudinale giapponese su 5198 soggetti ha dimostrato che l'ipertensione arteriosa dei genitori ha un impatto indipendente dall'età sulla prole per quanto riguarda la pressione arteriosa (PA), la glicemia e i trigliceridi, probabilmente per un comune fattore patogenetico che è l'insulino-resistenza.<sup>10</sup> Anche uno studio longitudinale italiano del gruppo di Mancina<sup>11</sup> ha evidenziato che un aumento dell'indice di massa corporea e della circonferenza alla vita era associato con un aumento lineare del rischio CV e in uno studio canadese la circonferenza alla vita era associata ad una maggiore risposta sistolica alla sforzo.<sup>12</sup>

L'iperinsulinemia, che riflette uno stato di insulino-resistenza periferica a livello recettoriale e/o post-recettoriale è l'elemento comune ad obesità, ipertensione arteriosa e diabete mellito.

A prescindere dal meccanismo fisiopatologico attraverso cui l'IR si manifesta, è noto che l'insulina interviene nel regolare diversi metabolismi (glucidico, lipidico, proteico), nel determinare variazione dei valori della pressione arteriosa, nell'influencare la funzione endoteliale, la coagulazione, la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare. Come recentemente riassunto in una rassegna coordinata da Zhou,<sup>13</sup> ciascuna manifestazione clinica correlata con l'IR presenta uno specifico meccanismo fisiopatologico, ma è indubbio che un ruolo determinante e forse scatenante è svolto dall'adipe viscerale. Il tessuto adiposo, infatti, oltre a secernere gli acidi grassi liberi produce ormoni (adipochine), sostanze pro-infiammatorie (citochine e chemochine) e pro-coagulanti (PAI-I).

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), in cui l'iperglicemia, l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e la trombofilia spesso coesistono, rappresenta la patologia nella quale l'IR trova la sua massima espressione. Nel DMT2 si osserva inizialmente una resistenza periferica dei tessuti all'azione dell'insulina con conseguente comparsa di iperglicemia. A questa fase segue, accanto ad una stabile resistenza insulinica, un progressivo deficit di secrezione dell'ormone stesso con un peggioramento del quadro clinico della



**Figura 1. Fattori metabolici e sistemici che promuovono la coesistenza di diabete mellito, ipertensione, malattia cardiovascolare e renale. RAS, sistema renina-angiotensina; SNS, sistema nervoso simpatico; IL-10, interleuchina-10; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra.**

malattia. I rapporti tra IR e DMT2 sono pertanto molteplici e perdurano a lungo, anche se è importante ricordare che l'IR precede l'iperglicemia, induce esaurimento della funzione  $\beta$ -cellulare e causa il danno aterosclerotico tipico della malattia diabetica.

Accanto al DMT2 troviamo numerose altre patologie nella cui patogenesi l'insulino-resistenza gioca un ruolo determinante, indipendentemente dalla presenza di iperglicemia: l'obesità viscerale, l'ipertensione essenziale, la dislipidemia aterogena, la sindrome metabolica, l'iperuricemia, la malattia di Cushing ed altre endocrinopatie, la policistosi ovarica, la steatoepatite non alcolica. I meccanismi fisiopatologici coinvolti sono differenti a seconda della patologia e tra questi ricordiamo il ruolo dell'endotelio e dell'infiammazione nel favorire le alterazioni trombotiche e il ruolo del sistema nervoso simpatico (SNS) nel mediare le alterazioni che portano all'ipertensione arteriosa.

I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'associazione tra obesità, DMT2 e ipertensione arteriosa, prevedono una complessa interazione tra la predisposizione genetica all'ipertensione arteriosa stessa e le alterazioni metaboliche tipiche dell'obesità e dell'alterato metabolismo glicidico (Tabella 1). L'IR e l'iperinsulinemia possono determinare sodio-ritenzione con ipertensione arteriosa prevalentemente nei soggetti sodio-sensibili. Nei soggetti normotesi favorisce la sodio-ritenzione riducendo l'escrezione renale di sodio ( $\text{Na}^+$ ), senza tuttavia determinare variazioni della pressione arteriosa. La sodio-ritenzione insulino-dipendente potrebbe, quindi, contribuire all'aumento dei valori pressori nel caso in cui i meccanismi omeostatici di compenso (caduta del riassorbimento prossimale del  $\text{Na}^+$ ) fallissero, come potrebbe essere ipotizzabile in condizioni di IR tipica della sindrome metabolica. Iperglicemia, iperosmolarità, iperinsulinemia, alterata secrezione e/o attività dell'ANP sono tutti meccanismi che possono contribuire a tale fenomeno.

**Tabella 1. Meccanismi potenzialmente coinvolti nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa nel diabete mellito di tipo 2 e nell'obesità.**

Aumento del riassorbimento di $\text{Na}^+$ ed acqua
Alterato trasporto cationico
Attivazione del sistema nervoso simpatico
Disfunzione sistema renina angiotensina aldosterone e reattività vascolare
Disfunzione endoteliale
Aumento della produzione di endotelina
Stimolazione dei fattori di crescita cellulare
Infiammazione
$\text{Na}^+$ , sodio.

meno. L'insulina è anche capace di determinare una modificazione di diversi sistemi di trasporto ionico transmembrana alterando sia le concentrazioni di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  sia il pH e la crescita cellulare. L'iperinsulinemia potrebbe mediare i suoi effetti sia nel soggetto normoteso che nell'iperteso mediante attivazione neuronale simpatica, aumento delle catecolamine circolanti e conseguente vasocostrizione. Le interazioni *insulina – SNS – ipertensione arteriosa* sono strettamente correlate con l'assunzione di cibo e con l'obesità. L'ipotesi che sia proprio il SNS il principale mediatore tra iperinsulinemia e ipertensione arteriosa è tuttavia discutibile sulla base dell'evidenza che la soppressione dell'attività del SNS ottenuta con antagonisti adrenergici non riduce l'IR in soggetti ipertesi, né la riduzione della pressione arteriosa normalizza sempre l'iperinsulinemia o l'IR. Anche se i livelli plasmatici di renina, di angiotensina II e di aldosterone sono normali o ridotti nell'ipertensione correlata all'insulino-resistenza, si dimostra che è la risposta vascolare ai loro livelli circolanti e a quelli di altri ormoni, quali norepinefrina e bradichinina, che può mediare l'insorgenza dell'ipertensione arteriosa. Da ultimo non deve essere dimenticata la possibilità che l'ipertensione arteriosa in condizioni di IR possa essere modulata da uno stato pro-infiammatorio. Gli elevati livelli di proteina C reattiva, oltre a segnalare uno stato infiammatorio, inducono alterazioni dirette a livello delle arterie (endotelio) con vasocostrizione endotelio-mediata, aumento dei recettori per l'angiotensina II ed aumentata espressione del PAI-I.

### **Ruolo di fattori ormonali e neuroendocrini nello sviluppo di ipertensione arteriosa e diabete mellito**

Un eccessivo introito calorico e una vita sedentaria promuovono l'insulino-resistenza, una condizione in cui è compromessa la risposta insulinica nel muscolo scheletrico, nel fegato e nel tessuto adiposo.

Questa alterazione del segnale metabolico dell'insulina porta ad un'aumentata espressione delle molecole di adesione, dello stress ossidativo, dell'infiammazione e ad una diminuzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra biodisponibile con conseguente riduzione del rilascio vascolare endotelio mediato ed aumentata rigidità vascolare.<sup>14-18</sup>

L'obesità e l'insulino-resistenza sono anche associate ad un'inappropriata attivazione del RAAS e del SNS che possono a loro volta aumentare la propensione all'insulino-resistenza, all'ipertensione arteriosa, al diabete mellito, al rischio CV associato.<sup>19-21</sup>

L'Ang II e l'aldosterone inibiscono il segnale metabolico dell'insulina nei tessuti cardiovascolari e classicamente insulino-sensibili e questo gioca chiaramente un ruolo nel ridotto rilascio vascolare endotelio

mediato e nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa.<sup>22</sup>

Ci sono recenti evidenze che l'Ang II e l'aldosterone, agendo attraverso meccanismi non genomici, possano promuovere un'insulino-resistenza attraverso l'attivazione di serino-kinasi e un'aumentata fosforilazione serinica di molecole di segnale, con conseguente diminuito engagement di fosfoinositolo 3 kinasi e stimolazione della protein kinasi B, diminuito segnale insulinico e conseguenze biologiche, come un diminuito rilascio vascolare NO mediato.<sup>23,24</sup>

Infine anche l'immunità innata ed acquisita sono coinvolte nell'ipertensione e nel danno vascolare provocato da Ang II e aldosterone.<sup>20</sup>

### Ruolo della nefropatia diabetica nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa

La nefropatia diabetica è tipicamente caratterizzata da ipertensione arteriosa, albuminuria, glomerulosclerosi e progressivo declino del filtrato glomerulare (GFR) fino allo stadio finale dell'insufficienza renale.

L'iperglicemia è comunemente considerata essere la chiave che apre la strada al progressivo sviluppo del danno renale attraverso a modificazioni dell'emodinamica renale tipiche della nefropatia diabetica (iperfiltrazione con contemporaneo aumento del gradiente pressorio intraglomerulare) configurando un'alterazione dell'auto-regolazione del flusso plasmatico renale. Anche se gli esatti meccanismi patogenetici della nefropatia diabetica rimangono ancora sconosciuti, oltre all'iperglicemia sono numerosi i fattori che comunemente vengono presi in considerazione. Tra questi ricordiamo il ruolo svolto dagli *advanced glycation end products*, dalla protein kinasi C, dallo stress ossidativo, dai mediatori dell'infiammazione (citochine e chemochine), dai *peroxisome-proliferator-activated receptor  $\gamma$* , dal *vascular endothelial growth factor*.<sup>25</sup>

Mentre nel DMT1 l'ipertensione compare contemporaneamente alla microalbuminuria nel DMT2 spesso l'ipertensione precede le manifestazioni, anche precoci, del danno renale, al punto da suggerirne un ruolo patogenetico associato al diabete stesso. I meccanismi che determinano l'ipertensione in presenza di nefropatia diabetica sono sostenuti soprattutto dall'aumentata vasocostrizione e dall'incremento del volume extracellulare. L'iniziale danno renale della nefropatia diabetica, sostenuto dall'iperglicemia, insieme ad una suscettibilità individuale, verosimilmente su base genetica, determinano un aumento dell'attività del RAAS e le alterazioni dell'autoregolazione del flusso plasmatico renale, con conseguente riduzione del GFR, ridotta escrezione di Na, aumento del volume extracellulare e comparsa dell'albuminuria. La vasocostrizione è invece sostenuta soprattutto dall'aumentata attività del SNS, anche per la contemporanea frequente presenza di una neuropatia diabetica.<sup>26</sup>

### Trattamento dell'ipertensione arteriosa nel diabete mellito

Nonostante le numerose conferme in letteratura sul beneficio del trattamento dell'ipertensione arteriosa nei soggetti diabetici vi sono ancora delle controversie sul trattamento ottimale, soprattutto in merito al target pressorio da raggiungere, alla rapidità con cui raggiungere questo target, all'impatto dei vari farmaci antipertensivi sulla perfusione cerebrale, sul metabolismo glicidico e sulla progressione del diabete e della malattia renale.<sup>27-29</sup> Nonostante vi siano evidenze, per esempio, che ridurre la PA <140/90 mmHg diminuisca lo stroke, permangono dei dubbi sull'adeguata perfusione cerebrale nei pazienti diabetici con malattia microvascolare e autoregolazione cerebrale compromessa.<sup>30</sup> Deve pertanto essere identificato un target pressorio individualizzato per i pazienti diabetici, proprio come per il target glicemico, che tenga conto delle principali complicanze in atto o ad elevato rischio di comparsa. Uno dei fattori che può condizionare la scelta degli agenti antipertensivi è l'influenza di questi sul compenso metabolico, soprattutto glicidico.

A questo proposito, i diuretici tiazidici (lo studio INSIGHT, già molti anni fa dimostrò un'aumentata insorgenza di diabete quando i pazienti venivano trattati con amiloride/idroclorotiazide in confronto alla nifedipina<sup>31</sup>) e i  $\beta$ -bloccanti tradizionali possono peggiorare la sensibilità insulinica e la tolleranza glicidica o indurre iperuricemia ugualmente dannosa sul metabolismo glicidico, specialmente negli obesi, mentre gli stessi effetti sono molto ridotti con  $\beta$  bloccanti con proprietà vasodilatatrici come il nebivololo.<sup>32-37</sup> Per quanto riguarda i tiazidici, un meccanismo con cui possono peggiorare la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina è stato individuato nell'attivazione del RAAS e del SNS. In un recente studio si è visto che la terapia con clortalidone induce un'attivazione del SNS, come risulta dalle registrazioni del traffico nervoso simpatico. La terapia con clortalidone è stata anche correlata ad una ridotta sensibilità insulinica. Tuttavia, l'aggiunta dello spironolattone ha attenuato l'attivazione del SNS indotta dal clortalidone e l'insulino-resistenza in soggetti ipertesi.<sup>38</sup>

Gli inibitori del RAAS (RAAS-I), in particolare gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARBs), sembrano migliorare la sensibilità insulinica e la tolleranza al glucosio attraverso un effetto benefico sulla secrezione di insulina da parte delle  $\beta$  cellule, con contemporanea riduzione dell'infiammazione sistemica e tessutale. Vari studi, a partire dallo studio LIFE,<sup>39,40</sup> hanno dimostrato la superiorità degli RAAS-I rispetto ai  $\beta$ -bloccanti e/o ai tiazidici o al placebo in differenti popolazioni di pazienti anche con rischio CV elevato, disfunzione ventricolare sinistra o scompenso car-

diaco. Questi studi hanno evidenziato una diminuita incidenza di diabete nei gruppi con ACEI (captopril, ramipril o enalapril) o ARBs (valsartan o candesartan).<sup>41-46</sup> In uno studio condotto in pazienti ipertesi con obesità centrale, aggiungendo un ARB ai tiazidici si sono attenuati gli effetti negativi di questi ultimi sulla secrezione di insulina indotta dal glucosio.<sup>47</sup>

Nel complesso, questi studi suggeriscono che gli ARBs hanno benefici effetti metabolici quando usati da soli o in combinazione con i tiazidici negli stati di obesità e di ipertensione.

Nonostante siano stati ulteriormente chiariti i possibili effetti dei vari agenti antiipertensivi sul metabolismo del glucosio, e il quasi accordo sulla non innocuità dei diuretici e dei vecchi  $\beta$ -bloccanti, non è perfettamente chiaro quali farmaci, o combinazione di farmaci, abbiano gli effetti più benefici sulla riduzione del rischio cardiovascolare e sul danno renale nei pazienti diabetici.

Nel *Nagoya Heart Study Composite*, uno studio su popolazione giapponese, gli outcomes cardiovascolari erano paragonabili tra i pazienti con intolleranza al glucosio trattati con terapia a base di valsartan o amlodipina. Tuttavia, il ricovero in ospedale per scompenso cardiaco era significativamente inferiore nel gruppo trattato con valsartan.

La combinazione di ACEI e calcio-antagonisti diidropiridinici è stata invece valutata in pazienti italiani con ipertensione e diabete mellito tipo 2. In questi pazienti, la terapia combinata non ha fatto rallentare il calo del tasso di filtrazione glomerulare, ma ha ridotto il rischio cardiovascolare, la retinopatia, la neuropatia e stabilizzato l'insulino-sensibilità.<sup>48,49</sup> Quindi questa può essere una terapia di combinazione eccellente per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti diabetici, ma bisogna ricordare che nonostante le riserve sui tiazidici (soprattutto in associazione con i vecchi  $\beta$ -bloccanti) non sono controindicate le combinazioni RAAS-I con i diuretici tiazidici.

Relativamente alle associazioni alcuni recenti studi chiave (ADVANCE, ACCOMPLISH, ONTARGET, ALTITUDE) hanno indagato gli effetti di varie combinazioni di antiipertensivi sugli eventi macro e microvascolari nei pazienti diabetici ipertesi.

L'ADVANCE, che ha confrontato l'associazione perindopril e indapamide verso placebo in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare, ha dimostrato che la terapia di combinazione ha ridotto il rischio di morte e di complicazioni macro e microvascolari, indipendentemente dai livelli pressori iniziali.<sup>50</sup>

L'ACCOMPLISH, che ha confrontato una terapia a base di benazepril/amlodipina verso benazepril/idroclorotiazide in doppio cieco in pazienti ad alto rischio, ha evidenziato che nei pazienti diabetici l'associazione benazepril/amlodipina è più efficace nel ridurre il rischio CV.<sup>51</sup>

L'ONTARGET, un ampio studio che ha confrontato il ramipril verso telmisartan in pazienti a rischio elevato o diabete mellito, ha dimostrato una non inferiorità di telmisartan verso ramipril ma ha anche evidenziato la pericolosità di un'associazione ramipril+telmisartan sul rene, per cui la doppia inibizione è stata sconsigliata dalle linee guida ESH/ESC 2013/ESC 2013 e dal JNC 8.<sup>52</sup>

Infine anche l'associazione aliskiren/ACEI o ARB in pazienti ad alto rischio con diabete mellito si è dimostrata nello studio ALTITUDE pericolosa per l'insorgenza di ictus non fatale, complicazioni renali, iperkaliemia e ipotensione arteriosa.<sup>53</sup>

In conclusione si riportano le raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro sulle linee guida del Consiglio Sanitario Regionale della Regione Toscana nel 2013<sup>54</sup> riprese dagli standard italiani per la cura del diabete mellito pubblicate dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) nel 2014.<sup>55</sup>

Il trattamento farmacologico dei pazienti con diabete e ipertensione si basa, soprattutto, ma non solo, nei pazienti con micro/macroalbuminuria o con malattia cardiovascolare, su un regime che include un ACE-inibitore o un ARB come farmaco di prima scelta. Se una classe di farmaci non è tollerata, l'altra può essere utilizzata come alternativa (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Per i pazienti con diabete e ipertensione che non rientrano nella precedente raccomandazione, la scelta appropriata include le seguenti classi di farmaci (in ordine alfabetico): ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina, calcio-antagonisti diidropiridinici, diuretici tiazidici o tiazide/like (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Il trattamento con più farmaci è generalmente richiesto per raggiungere gli obiettivi (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Per i diabetici che non raggiungono gli obiettivi in monoterapia e sono in trattamento con RAAS-I la combinazione con un calcioantagonista diidropiridinico potrebbe essere preferibile a quella con un diuretico tiazidico o tiazide/like (livello della prova II; forza della raccomandazione B).

Uno o più farmaci dovrebbero essere somministrati *bedtime* (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Se sono usati ACE-inibitori, ARB o diuretici è necessario monitorare la potassiemia (livello della prova VI; forza della raccomandazione B).

In donne in gravidanza con diabete e ipertensione, l'obiettivo del trattamento è quello di valori pressori di 110-129/65-79 mmHg in relazione ai benefici per la salute della madre e del feto. ACE-inibitori e ARB sono controindicati durante la gravidanza (livello della prova VI; forza della raccomandazione A).

## Abbiamo dimenticato qualcosa? Un quasi nuovo attore in scena

Uno degli elementi che nella nostra analisi ha mostrato una particolare rilevanza patogenetica e clinica è stata l'insulino-resistenza.

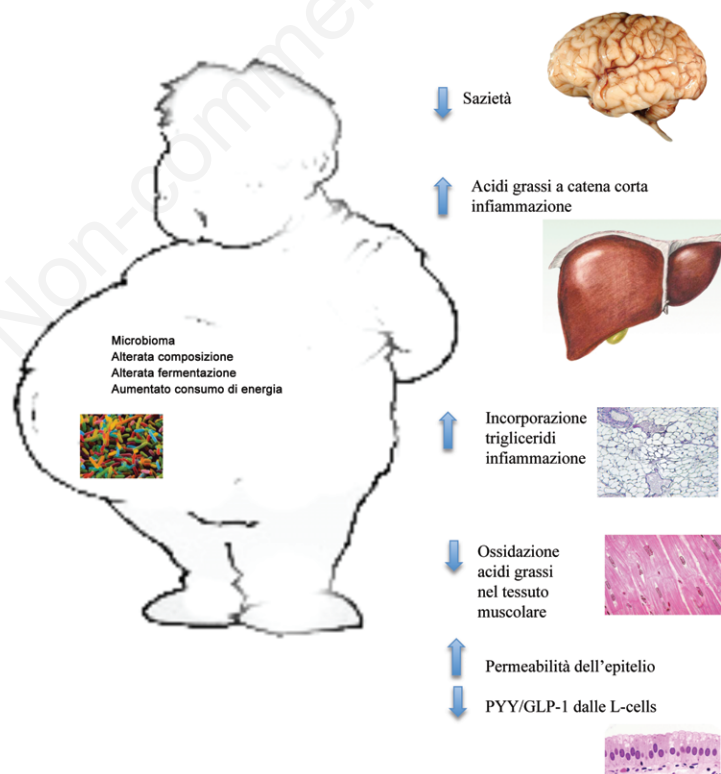
Uno dei dubbi per gli specialisti del settore è ragionare se l'IR e le sue conseguenze maggiori fra cui lo sviluppo dell'obesità viscerale, la sindrome metabolica, il diabete mellito possano trovare elementi che stanno molto a monte dell'esordio delle manifestazioni cliniche e subcliniche.

Una risposta a questa domanda deriva dallo studio del microbioma intestinale e dei relativi meccanismi che sono alla base dello sviluppo della nostra caratterizzazione immunitaria innata ed acquisita, ma parimenti anche a quella che è la nostra risposta all'introduzione dei nutrienti.<sup>56</sup>

Senza entrare nel dettaglio dei meccanismi, uno dei ruoli viene svolto dai recettori GTP dipendenti (*G-protein-coupled receptors*; GPCRs) fra cui i GPR41 o GPR 43 o GPR 141 che sono distribuiti lungo l'intero tubo gastroenterico e pertanto modulano la risposta all'introduzione dei nutrienti (glucidi, lipidi, protidi). Gli acidi grassi a corta catena che derivano dalla fermentazione dei batteri nel colon (a partire dalla demolizione dei glucidi complessi fra cui le

fibre), dal metabolismo degli oligo- o dei monosaccaridi non solo sono assorbiti, non solo sono elementi energetici per le cellule del colon ma, attraverso l'inibizione della deacetilasi istonica modulano l'attività di GPR 41 o GPR 43, comportando un incremento di lipogenesi e neoglucogenesi epatica ed, attraverso altri recettori, l'induzione di una flogosi cronica a bassa intensità ed innesco del meccanismo di insulino-resistenza anche attraverso la modulazione dell'attività del GLP-1 e del GIP (ruolo delle cellule L). Circa quest'ultimo sistema, l'attività del microbioma si esplica anche sul metabolismo della bile e la conseguente induzione attraverso altri GPCR, i TGR5 ed i farnesoidi-X-recettori, della modulazione del GLP-1 e dell'assorbimento lipidico, nonché i meccanismi di dispersione della energia. Inoltre, sempre il microbioma, agendo sulla colina presente sia nella composizione delle membrane cellulari che nei cibi introdotti, ne comporta la demolizione a metilamina che viene metabolizzata a trimetilamina ossidata nel fegato ed agendo sui livelli di colina epatica può rappresentare lo stimolo all'induzione degli eventi che portano allo stato di NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) (Figura 2).<sup>57-60</sup>

A questo punto c'è da chiedersi se, per esempio, quando avremo le nostre conoscenze ancora più affinate potremo ancora parlare di steato-epatite *non al-*



**Figura 2. Caratteristiche del microbioma intestinale che causa obesità e insulino resistenza negli organi periferici (cervello, fegato, muscoli, epitelio). Le molecole del microbioma aumentano anche la permeabilità intestinale, portando ad una infiammazione sistemica e all'insulino resistenza. Modificata da Tremaroli e Bäckhed, 2012.<sup>57</sup>**



*colica*, pensando ai prodotti di fermentazione dei glucidi nel nostro intestino.<sup>57,60</sup>

Accanto ai meccanismi dipendenti dall'azione del microbioma ve ne sono altri che si ripercuotono indipendentemente sul metabolismo dell'ospite.

I proteoglicani, attraverso l'interazione con i domini di oligomerizzazione nucleotidico-ligante (*nucleotide-binding oligomerization domain*) innescano la cascata delle citochine pro-infiammatorie, contribuendo all'insorgenza dell'insulinoresistenza. Similmente i lipopolisaccaridi, mediante l'interazione con il *toll-like receptor 4* producono i medesimi effetti e permettono un incremento di permeabilità della barriera mucosa e quest'ultimo effetto è uno degli elementi favorevoli l'adiposità viscerale.<sup>57</sup>

Da questa sommaria sintesi emerge come l'IR richieda anche di esser valutata da un'altra ottica, dalla prospettiva di meccanismi biologici e molecolari che coinvolgano anche il nostro apparato digerente ed in specifico il microbioma intestinale.<sup>58</sup>

Cosa capita alla pressione arteriosa? Fermo restando quanto detto nei paragrafi precedenti, emerge che i soggetti con un microbioma più povero presentavano una maggior concentrazione di proteina C reattiva ed interleuchina-6 e valori maggiori di pressione arteriosa sistolica e diastolica e tale pattern era ascrivibile soprattutto a pazienti fragili ed anziani, in cui, di fatto fisiologicamente il microbioma tende al tracollo.<sup>61</sup>

## Bibliografia

- Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabet Metab Syndr Obesity* 2013;6:327-38.
- Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension* 2013;61:943-7.
- Kivimäki M, Tabak AG, Batty GD, et al. Incremental predictive value of adding past blood pressure measurements to the Framingham hypertension risk equation: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2010;55:1058-62.
- De Marco M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the strong heart study. *Hypertension* 2009;54:974-80.
- Whaley-Connell A, Sowers JR. Hypertension and insulin resistance. *Hypertension* 2009;54:462-4.
- Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension* 2011;57:891-7.
- Creavin ST, Gallacher J, Bayer A, et al. Metabolic syndrome, diabetes, poor cognition and dementia in the Caerphilly prospective study. *J Alzheimers Dis* 2012; 28:931-9.
- Roberts RO, Knopman DS, GedaYE, et al. Association of diabetes with amnesic and non-amnesic mildcognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2014;10:18-26.
- Heni M, Schöpfer P, Peter A, et al. Evidence for altered transport of insulin across the blood-brain barrier in insulin-resistant humans. *Acta Diabetol* 2013;51:679-81.
- Mitsumata K, Saitoh S, Ohnishi H, et al. Effects of parental hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile: mixed-effects model analysis. *Hypertension* 2012;60:1124-30.
- Bombelli M, Facchetti R, Sega R, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension* 2011;58:1029-35.
- Demarco VG, Ford DA, Henriksen EJ, et al. Obesity-related alterations in cardiac lipid profile and nondipping blood pressure pattern during transition to diastolic dysfunction in male db/db mice. *Endocrinology* 2013; 154:159-71.
- Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology?. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:1-8.
- Zhang H, Wang Y, Zhang J, et al. Bariatric surgery reduces visceral adipose inflammation and improves endothelial function in type 2 diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2063-9.
- Sowers JR. Role of TRIB3 in diabetic and overnutrition-induced atherosclerosis. *Diabetes* 2012;61:265-6.
- Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, et al. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between myeloperoxidase and blood pressure. *Hypertension* 2010;55:1366-72.
- Ogawa S, Nakayama K, Nakayama M, et al. Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure. *Hypertension* 2010;56:471-6.
- Muniyappa R, Sowers JR. Endothelial insulin and IGF-1 receptors: when yes means NO. *Diabetes* 2012; 61:2225-7.
- Kumagai E, Adachi H, Jacobs DR Jr, et al. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. *Hypertension* 2011;58:1043-8.
- Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension* 2012;59:324-30.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009;150:776-83.
- Ohshima K, Mogi M, Jing F, et al. Roles of interleukin 17 in angiotensin II type 1 receptor-mediated insulin resistance. *Hypertension* 2012;59:493-9.
- Whaley-Connell A, Sowers JR. Aldosterone and risk for insulin resistance. *Hypertension* 2011;58:998-1000.
- Kim JA, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, et al. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E201-8.
- Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;433:359-61.
- Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms and management. *ADV Chronic Kidney Dis* 2011;18:28-41.
- Ruggenti P, Lauria G, Iliev IP, et al. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension* 2011;58:776-83.

28. Torp-Pedersen C, Jeppesen J. Diabetes and hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease: related or separate entities often found together. *Hypertension* 2011;57:887-8.
29. Roman MJ, Howard BV, Howard WJ, et al. Differential impacts of blood pressure and lipid lowering on regression of ventricular and arterial mass: the stop atherosclerosis in native diabetics trial. *Hypertension* 2011;58:367-71.
30. Kim YS, Davis SC, Truijen J, et al. Intensive blood pressure control affects cerebral blood flow in type 2 diabetes mellitus patients. *Hypertension* 2011;57:738-45.
31. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or coamilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
32. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshes AL, et al. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension* 2010;55:61-8.
33. Zhou X, Ma L, Habibi J, et al. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the Zucker obese rat. *Hypertension* 2010;55:880-8.
34. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012;59:893-8.
35. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012;59:934-42.
36. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a  $\beta$ -adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007;67:1097-107.
37. Argyrakopoulou G, Tsioufis C, Sdraka E. Antihypertensive treatment in diabetic patients. Review of current data. *Maturitas* 2013;75:142-7.
38. Raheja P, Price A, Wang Z, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension* 2012;60:319-25.
39. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
40. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertension* 2002;20:1879-86.
41. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
42. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.
43. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291-6.
44. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005;112:48-53.
45. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of sweden efficacy evaluation (ALPINE study). *J Hypertension* 2003;21:1563-74.
46. Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancia G, et al. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: the VALUE trial. *Blood Pressure* 2008;17:170-7.
47. Sowers JR, Raij L, Jialal I, et al. Angiotensin receptor blocker/diuretic combination preserves insulin responses in obese hypertensives. *J Hypertens* 2010;28:1761-9.
48. Muramatsu T, Matsushita K, Yamashita K, et al. NAGOYA HEART Study Investigators. Comparison between valsartan and amlodipine regarding cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with glucose intolerance: NAGOYA HEART study. *Hypertension* 2012;59:580-6.
49. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124-31.
50. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
51. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. ACCOMPLISH Trial Investigators. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
52. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
53. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Baseline characteristics in the aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE). *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2012;13:387-93.
54. SNLG-Regioni. La nefropatia diabetica: linee guida diagnostiche e terapeutiche; 2013. Disponibile su: <http://www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale/linee-guida>
55. Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito; 2014. Disponibile su: <http://www.standarditaliani.it>
56. Holmes E, Li JV, Athanasiou T, et al. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol* 2011;19:349-59.
57. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242-9.
58. Tilg H, Moschen A. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014;63:1513-21.
59. Li P, Hotamisligil GS. Host and microbes in a pickle. *Nature* 2010;464:1287-8.
60. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammation-mediated disbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-85.
61. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.

## Cardiopatia ischemica e ipertensione: quale ruolo per l'internista?

Fabio Angeli,<sup>1</sup> Gianpaolo Reboldi,<sup>2</sup> Adolfo Aita,<sup>3</sup> Claudia Bartolini,<sup>3</sup> Marta Garofoli,<sup>3</sup> Paolo Verdecchia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Ospedale e Università di Perugia; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale e Università di Perugia; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Ospedale di Assisi, Italia

### RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa è il più importante fattore di rischio per malattia coronarica aterosclerotica. Uno scarso controllo dei valori di pressione arteriosa (PA) promuove la progressione delle lesioni aterosclerotiche a livello coronarico e può facilitare l'ischemia miocardica a seguito di vari meccanismi includenti l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento del consumo miocardico di ossigeno e la ridotta riserva di flusso coronarico. Nonostante queste evidenze, recenti indagini epidemiologiche hanno evidenziato uno scarso incremento nel controllo dei valori di PA in soggetti ipertesi con storia di coronaropatia. Questo potrebbe essere in parte spiegato dai risultati conflittuali generati da analisi *post-hoc* di alcuni trial clinici che hanno aperto un acceso dibattito sul target dei valori di pressione arteriosa da raggiungere con il trattamento anti-ipertensivo in questa popolazione di soggetti ipertesi. In particolare, alcune analisi sembrano suggerire la presenza di una curva J nell'associazione tra valori di PA raggiunti e rischio di eventi cardiovascolari. Anche se nessun trial randomizzato ha mai confrontato direttamente l'effetto sulla prognosi di differenti target di pressione arteriosa nel paziente iperteso con coronaropatia, il dibattito sulla presunta curva J nella coronaropatia ha indotto recentemente le maggiori società internazionali a rivisitare il target per il trattamento anti-ipertensivo suggerendo di ridurre i valori di PA <140/90 mmHg, evitando riduzioni maggiori. Tuttavia, recenti sotto-analisi della trialistica moderna sembrano supportare il concetto che riduzioni pressorie anche oltre i livelli raccomandati possano essere sicuri, esercitando un effetto aggiuntivo prognostico aggiuntivo favorevole.

### Introduzione

Tra i vari fattori di rischio per malattia coronarica aterosclerotica, l'ipertensione arteriosa (IA) è quello con più alta prevalenza.<sup>1,2</sup> Sebbene il trattamento anti-ipertensivo abbia inequivocabilmente dimostrato di ridurre le complicanze cardiovascolari in soggetti con coronaropatia nota, recenti *survey* hanno evidenziato uno scarso incremento nel tasso di controllo dei valori pressori in soggetti con storia di infarto del miocardio o sottoposti a rivascolarizzazione coronarica sia percutanea che chirurgica.<sup>3</sup>

Nelle *survey* EUROASPIRE I, II and III la proporzione di soggetti con valori di pressione arteriosa (PA)

≥140/90 mmHg è risultata pari al 58,1% negli anni 1995-1996, 58,3% negli anni 1999-2000 e 60,9% nella coorte arruolata tra gli anni 2006-2007.<sup>3</sup>

Tali deludenti risultati nella popolazione con coronaropatia potrebbero essere in parte spiegati dalla prescrizione di farmaci anti-ipertensivi a basso dosaggio, dalla loro inadeguata titolazione e da una scarsa *compliance* al trattamento da parte dei pazienti.<sup>3</sup>

Non è però da sottovalutare il ruolo delle recenti controversie sull'adeguato target dei valori di PA da raggiungere nei pazienti con coronaropatia nota.

Se in passato, l'elevato rischio cardiovascolare proprio dei pazienti con coronaropatia ha giustificato la raccomandazione di raggiungere livelli di PA al di sotto dei 130/80 mmHg,<sup>4,5</sup> i risultati di analisi *post-hoc* e di sottogruppo di alcuni trial di intervento hanno messo in discussione la sicurezza in termini prognostici di un target aggressivo in questa sottopopolazione di ipertesi.<sup>6,7</sup>

Tali controversie potrebbero aver giustificato una sorta di *speed limit effect* nel controllo dei valori pressori in soggetti con coronaropatia ed IA.<sup>8</sup> Questo effetto è facilmente descrivibile mutuando il termine dal gergo automobilistico: se il limite di velocità sulle strade extraurbane è di 90 km/h, parte della popolazione guiderà ad una velocità superiore ai 90-100 km/h. In modo analogo, suggerendo un target di PA di 140 mmHg per la PA sistolica, una proporzione di soggetti ipertesi con coronaropatia coesisterà con valori sistolici superiori ai 140 mmHg e prossimi ai 150 mmHg.

Corrispondente: Paolo Verdecchia, Dipartimento di Medicina, Ospedale di Assisi, via Valentin Muller 1, 06081 Assisi, Italia.  
Fax: +39.075.8139301.  
E-mail: verdec@tin.it

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; cardiopatia ischemica cronica; infarto miocardico; ictus cerebrale; scompenso cardiaco; curva J.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Angeli et al., 2015  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:162-167

## Aspetti di fisiopatologia

Uno scarso controllo dei valori di PA in soggetti con coronaropatia esercita numerosi effetti negativi. In particolare, elevati valori pressori promuovono la progressione dell'aterosclerosi anche a livello coronarico, aumentano il consumo miocardico di ossigeno per l'elevata impedenza all'efflusso ventricolare, e riducono la riserva di flusso coronarico (riduzione nella capacità da parte delle coronarie a dilatarsi in risposta alla riduzione dei valori di PA).<sup>9-12</sup>

Di conseguenza, ci si aspetta che la riduzione dei valori di PA eserciti un effetto protettivo a livello prognostico in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, ivi compresi quelli con coronaropatia nota.<sup>13</sup>

In tale contesto, lo studio HOPE (*Heart Outcomes Protection Evaluation*)<sup>14</sup> ha dimostrato un effetto positivo della riduzione della PA in soggetti con coronaropatia nota, precedente *stroke*, arteriopatia periferica e diabete complicato. Nei soggetti, infatti, trattati con ramipril come terapia on-top si è osservata una significativa riduzione di eventi cardiovascolari fatali e non rispetto ai soggetti allocati a placebo. In particolare, il trattamento attivo si è associato anche ad una riduzione di eventi richiedenti la rivascolarizzazione coronarica sia percutanea che chirurgica.

Analogamente, nello studio EUROPA (*European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*)<sup>15</sup> il trattamento con perindopril (aggiunto alla terapia standard) in soggetti con coronaropatia stabile ha ridotto significativamente l'end-point composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed arresto cardiaco.

Una recente rassegna sistematica di 17 trial clinici di intervento<sup>13</sup> condotti in pazienti con coronaropatia ed alto rischio vascolare, ha evidenziato che il trattamento attivo, rispetto al trattamento standard, si associa ad una riduzione del 15% del rischio di morte per tutte le cause (rischio relativo [RR]: 0,85, intervalli di confidenza [IC] 95%: 0,79-0,92) in soggetti con scompenso cardiaco e dell'11% in soggetti senza disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (RR: 0,89, IC 95%: 0,84-0,95).

## Coronaropatia e curva J

Il fenomeno della curva J è definito da un aumento non lineare e quadratico del rischio cardiovascolare per valori bassi di PA raggiunta dal trattamento antiipertensivo.<sup>16</sup>

In altre parole, quando si riducono i valori di PA si assiste ad una riduzione graduale del rischio cardiovascolare che però poi tende a riaumentare dopo un certo punto critico, tracciando una curva con aspetto J (Figura 1).

Questo fenomeno è stato descritto per la prima volta da Stewart nel 1979<sup>17,18</sup> in 169 pazienti ipertesi e documentato successivamente da Cruickshank e coll.<sup>19</sup> in 902 pazienti trattati con atenololo ed osservati per un periodo medio di 6,1 anni. In particolare, Cruickshank e coll.<sup>19</sup> hanno osservato una relazione *J-shaped* tra valori di PA diastolica e rischio di infarto del miocardio e morte in soggetti con coronaropatia nota.

Tali risultati sono stati poi replicati dallo studio INVEST (*International Verapamil-Trandolapril Study*), dallo studio VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*) e da un'analisi *post-hoc* dello studio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*).

Nello studio INVEST, ad esempio, i livelli di PA diastolica raggiunta durante trattamento in soggetti con coronaropatia hanno mostrato una relazione a J con il rischio di sviluppare l'evento primario dello studio (morte per tutte le cause, infarto del miocardio non-fatale e *stroke* non fatale).

Seppur il meccanismo che possa spiegare l'associazione a J tra PA diastolica in trattamento e rischio

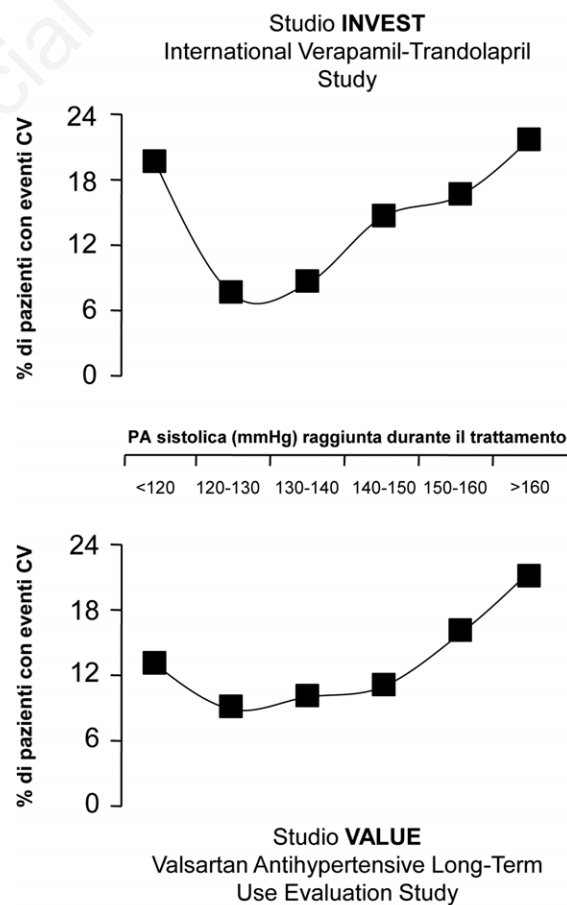


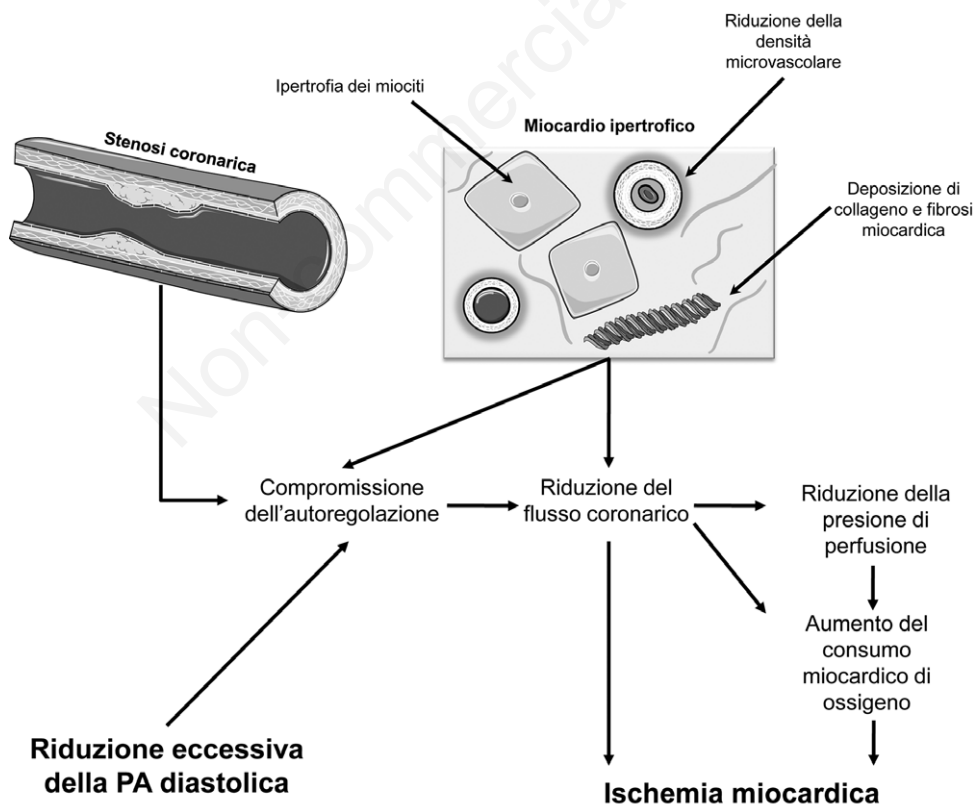
Figura 1. Esempio di curva J nell'associazione tra livelli di pressione arteriosa (PA) raggiunti durante il trattamento ed eventi cardiovascolari (CV) osservati.

cardiovascolare è ancora non del tutto chiaro, alcune ipotesi sono state proposte per giustificare l'associazione tra bassi valori di PA diastolica e complicanze di tipo coronarico.

Come ampiamente discusso da Cruickshank,<sup>20</sup> la perfusione coronarica avviene principalmente durante la diastole ed il flusso coronarico tende a rimanere costante grazie all'autoregolazione del tono vascolare coronarico. In presenza, tuttavia, di stenosi coronariche significative la riduzione eccessiva dei valori di PA diastolica può accompagnarsi alla riduzione del flusso coronarico.<sup>20</sup> In particolare, il valore critico di PA diastolica per la riduzione del flusso coronarico sembra essere di circa 70 mmHg in soggetti ipertesi. Con valori di PA diastolica di 70 mmHg sembra quindi aumentare il rischio di incorrere in fenomeni ischemici coronarici.<sup>21</sup>

La presenza, poi, di ipertrofia ventricolare sinistra in soggetti ipertesi può accentuare questo fenomeno tanto che una riduzione del flusso coronarico e l'aumento del consumo miocardico di ossigeno possono essere ottenute per valori di PA diastolica al di sotto di 80-90 mmHg (Figura 2).<sup>17-20,22</sup>

Molto diversa, invece, sembra l'associazione tra riduzione di PA sistolica e rischio cardiovascolare in soggetti ipertesi con coronaropatia. La riduzione della PA sistolica, infatti, sembra il vero target del trattamento anti-ipertensivo in questi soggetti: bassi valori di PA sistolica riducono il carico di lavoro del ventricolo sinistro e conseguentemente il consumo miocardico di ossigeno e limitano la progressione del danno aterosclerotico. Queste considerazioni fisiopatologiche derivanti da modelli sperimentali sono supportate da un'analisi *post-hoc* dello studio CAMLOT (*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*)<sup>23</sup> che ha valutato le modificazioni del volume degli ateromi coronarici in soggetti con coronaropatia manifesta. In questa analisi, i pazienti con valori di PA raggiunta <120/80 mmHg hanno mostrato una riduzione media del volume dell'ateroma coronarico pari a 4,6 mm<sup>3</sup>, mentre valori di PA raggiunta compresa tra 120 e 139 mmHg non si sono associati a modificazioni significative. Degna di nota è l'osservazione che tra i soggetti con PA ≥140/90 mmHg il volume dell'ateroma coronarico è aumentato di circa 12,0 mm<sup>3</sup>.



**Figura 2.** Meccanismi fisiopatologici potenzialmente coinvolti nella patogenesi della *curva J* in soggetti ipertesi con coronaropatia e bassi livelli di pressione arteriosa (PA) diastolica. In presenza di stenosi coronariche significative, si può assistere alla compromissione dei meccanismi di autoregolazione del flusso coronarico e l'eccessiva riduzione della PA diastolica potrebbe determinare ischemia a valle della stenosi. Tale fenomeno è aggravato se coesiste ipertrofia del ventricolo sinistro.

## La trialistica moderna: lo studio Cardio-SIS ed ONTARGET

Anche se non sono stati condotti trial clinici randomizzati per valutare l'effetto prognostico di diversi target di PA in soggetti ipertesi con coronaropatia,<sup>16,24</sup> le recenti sotto-analisi dello studio Cardio-Sis (Studio Italiano Sugli Effetti Cardiovascolari del Controllo della Pressione Arteriosa Sistolica)<sup>25,26</sup> e *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)*<sup>27,28</sup> meritano di essere discusse per le implicazioni che possono avere nella pratica clinica.

Nello studio Cardio-Sis, 1111 pazienti ipertesi in trattamento e non diabetici con valori di PA sistolica  $\geq 150$  mmHg sono stati randomizzati ad un trattamento usuale mirato a ridurre la PA sistolica  $< 140$  mmHg (controllo usuale) ed ad un trattamento aggressivo volto a ridurre la PA sistolica al di sotto di 130 mmHg (controllo aggressivo).

L'end-point primario dello studio erano le modificazioni seriate nella prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG e l'end-point secondario era un composito di eventi cardiovascolari e morte per tutte le cause. L'end-point primario è occorso meno frequentemente nel gruppo di pazienti randomizzati al trattamento aggressivo (*odds ratio* 0,63; IC 95%: 0,43-0,91;  $P=0,013$ ). Analogamente, il braccio del trattamento aggressivo mirato a raggiungere una PA sistolica  $< 130$  mmHg ha mostrato una netta riduzione del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari fatali e non (*hazard ratio* 0,50; IC 95%: 0,31-0,79;  $P=0,003$ ).<sup>26</sup>

Le analisi di sottogruppo hanno poi escluso significative interazioni tra i pazienti con o senza precedente evento cardiovascolare (incluso l'infarto del miocardio), suggerendo che un trattamento aggressivo (target della PA sistolica  $< 130$  mmHg) esercita un effetto simile in termini di riduzione degli end-point (sia per la riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra che per gli end-point clinici).

Tali evidenze sono state poi recentemente validate dalla pubblicazione di un'analisi pre-specificata<sup>25</sup> dello studio Cardio-Sis che ha confermato che rispetto ad un trattamento usuale, una strategia aggressiva mirata a ridurre la PA sistolica al di sotto dei 130 mmHg si è associata ad una significativa riduzione degli eventi clinici nel gruppo di pazienti con storia di precedente malattia cardiovascolare e coronarica.<sup>25</sup>

Recentemente, anche una analisi *post-hoc* dello studio ONTARGET<sup>28</sup> condotta in 19102 pazienti con malattia coronarica nota ha confutato la presenza di una associazione a J tra la riduzione della PA durante trattamento e rischio di eventi coronarici e cerebrovascolari.

Nello specifico, i valori di PA basali sono risultati pari a 141/82 mmHg e si è osservato durante il *follow up* una riduzione media di 7/6 mmHg.

In modelli multivariati aggiustati per fattori confondenti,<sup>29</sup> una riduzione di PA dal basale pari a 34/21 mmHg (decimo percentile) si è associata ad una riduzione del rischio di *stroke* ma non ha incrementato il rischio di evento coronarico.<sup>28</sup>

Questi risultati supportano il concetto che la curva J osservata in passato tra valori di PA raggiunti e rischio vascolare in pazienti con coronaropatia possa essere il risultato di una distorsione non-lineare dovuta all'associazione tra bassi valori di PA e fattori di rischio residui (*reverse causality*).<sup>30</sup> In altre parole, la curva J può essere documentata perché bassi valori di PA sono il semplice epifenomeno di altre condizioni croniche e fortemente debilitanti anche *ad vitam* come lo scompenso cardiaco congestizio, la malattia neoplastica e l'epatopatia.

## Conclusioni

Ad oggi nessun trial randomizzato ha confrontato direttamente l'effetto sulla prognosi di differenti target di PA nel paziente iperteso con coronaropatia.<sup>6,7</sup>

Solo analisi *post-hoc* di alcuni trial clinici hanno valutato il ruolo di un trattamento aggressivo mirato a ridurre la PA al di sotto dei canonici livelli di 140/90 mmHg, generando poi risultati contrastanti.

La mancanza di trialistica in questo campo ha indotto le maggiori società internazionali a rivisitare il target per il trattamento anti-ipertensivo suggerendo di ridurre i valori di PA al di sotto di 140/90 mmHg ed evitando riduzioni eccessive.<sup>31-35</sup>

Seppur il dibattito inerente l'effetto negativo di una eccessiva riduzione dei valori di PA in pazienti con coronaropatia è ancora aperto,<sup>24,36</sup> i risultati dello studio Cardio-Sis<sup>25,26</sup> ed ONTARGET<sup>27,28</sup> sembrano supportare la sicurezza in termini prognostici di una riduzione dei valori di PA anche al di sotto del target suggerito dalle linee guida.<sup>37-40</sup>

In questo contesto, appare fondamentale il contributo che il Medico Internista può apportare nella corretta gestione del paziente coronaropatico con ipertensione arteriosa.

Tale ruolo è giustificato non solo per il volume di pazienti con queste caratteristiche che quotidianamente affollano le corsie e gli ambulatori delle medicine, ma soprattutto per l'approccio multidisciplinare che questa figura professionale può garantire.

La conoscenza di malattie concomitanti (che possono sfuggire o non essere adeguatamente considerate da altre figure coinvolte nella gestione del paziente iperteso) come lo scompenso cardiaco, la malattia neoplastica, l'epatopatia e le malattie invalidanti come l'ictus, permettono al Medico Internista di poter individualizzare in modo ottimale la terapia anti-ipertensiva per raggiungere un target di trattamento adeguato e che non esponga il paziente ad ulteriori rischi.

Dalle evidenze attuali, si può concludere che un

target di valori di PA compresi tra 130-140/80-90 mmHg risulta ragionevole. Riduzioni oltre tali livelli sono comunque auspicabili in pazienti giovani e con altre comorbidità e risultano comunque sicure, non esponendo il paziente ad ulteriori rischi.

## Bibliografia

- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007;115:2761-88.
- Verdecchia P, Angeli F. [The seventh report of the Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the weapons are ready]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:843-7.
- Verdecchia P, Angeli F. Antihypertensive drugs and coronary artery disease: evidence from controlled trials. *High Blood Pressure Cardiovasc Prev* 2005;12:119-24.
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. The optimal blood pressure target for patients with coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:302-6.
- Peterson ED, Gaziano JM, Greenland P. Recommendations for treating hypertension: what are the right goals and purposes? *JAMA* 2014;311:474-6.
- Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
- Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991;83:845-53.
- Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987;76:1183-9.
- Klocke FJ, Ellis AK, Canty JM, Jr. Interpretation of changes in coronary flow that accompany pharmacologic interventions. *Circulation* 1987;75:V34-8.
- Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Modern treatment of patients at risk: still a HOPE for ACE inhibitors? *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:839-43.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension and the J-curve phenomenon: implications for tight blood pressure control. *Hypertens Res* 2013;36:109-11.
- Stewart IM. Lowering blood-pressure. *Lancet* 1979;2:422.
- Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979;1:861-5.
- Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987;1:581-4.
- Cruickshank J. The J-curve in hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2003;5:441-52.
- Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Microcirculation and left-ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2012;30:477-81.
- Pepi M, Alimento M, Maltagliati A, Guazzi MD. Cardiac hypertrophy in hypertension. Repolarization abnormalities elicited by rapid lowering of pressure. *Hypertension* 1988;11:84-91.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
- Reboldi G, Gentile G, Manfreda VM, et al. Tight blood pressure control in diabetes: evidence-based review of treatment targets in patients with diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:89-96.
- Reboldi G, Angeli F, de Simone G, et al. Tight versus standard blood pressure control in patients with hypertension with and without cardiovascular disease. *Hypertension* 2014;63:475-82.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360-9.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. *Hypertension* 2015;65:108-14.
- Reboldi G, Angeli F, Verdecchia P. Multivariable analysis in cerebrovascular research: practical notes for the clinician. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:187-93.
- Marschner IC, Simes RJ, Keech A. Biases in the identification of risk factor thresholds and J-curves. *Am J Epidemiol* 2007;166:824-31.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
- Mancia G. Hypertension: strengths and limitations of

- the JNC 8 hypertension guidelines. *Nature Rev Cardiol* 2014;11:189-90.
33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press* 2014;23:3-16.
  34. Myers MG, Tobe SW. A Canadian perspective on the Eighth Joint National Committee (JNC 8) hypertension guidelines. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:246-8.
  35. Thomas G, Shishehbor M, Brill D, Nally JV, Jr. New hypertension guidelines: one size fits most? *Cleveland Clinic J Med* 2014;81:178-88.
  36. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253-69.
  37. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: con side of the argument. *Hypertension* 2013 [Epub ahead of print].
  38. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: con side of the arguement. *Hypertension* 2014;63:37-40.
  39. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, et al. Influence of blood pressure reduction on composite cardiovascular endpoints in clinical trials. *J Hypertens* 2010;28:1356-65.
  40. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-92.

Non-commercial use only



## Ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco

Francesco Orlandini, Micaela La Regina

SC Medicina Interna, POU Levante Ligure, La Spezia, Italia

### RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa rappresenta il più frequente fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Il presente lavoro ripercorre i progressi compiuti nella comprensione della fisiopatologia della cardiopatia ipertensiva - dall'ipertrofia ventricolare allo scompenso cardiaco clinicamente manifesto, con frazione di eiezione preservata o ridotta. Delinea, altresì, i quadri clinici dello spettro della cardiopatia ipertensiva e fornisce una revisione aggiornata sulle opzioni e gli obiettivi di trattamento dello scompenso cardiaco in pazienti con ipertensione arteriosa.

### Introduzione

Lo scompenso cardiaco rappresenta la via finale comune di differenti malattie cardiache e non, e rappresenta, ancora oggi, uno dei maggiori problemi di salute pubblica nel mondo.

L'ipertensione è il più frequente fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di scompenso cardiaco,<sup>1</sup> sia perché incrementa il lavoro cardiaco, favorendo lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), sia perché può indurre malattia coronarica.<sup>2,3</sup>

Nonostante questa evidenza, lo scompenso cardiaco è stato spesso considerato un end-point soft nei trials clinici sull'ipertensione arteriosa e l'attenzione maggiore è stata riservata all'infarto miocardico e allo *stroke*.<sup>4</sup> Un'analisi recente di studi clinici sull'ipertensione pubblicati nell'ultimo decennio, ha sostanzialmente cambiato questa visione, mostrando che l'incidenza dello scompenso cardiaco nell'ipertensione arteriosa è tanto frequente quanto l'ictus e spesso anche più comune nei pazienti più anziani, nei diabetici, nei soggetti di razza nera e in quelli ad alto rischio cardiovascolare.

L'importanza dello scompenso cardiaco è documentata dal fatto che rappresenta una delle principali cause di ospedalizzazione, disabilità e mortalità e che impone pesanti oneri economici alla società e s'ipotizza che tali oneri aumentino ulteriormente nelle prossime due decadi.

### Epidemiologia

La prima manifestazione di danno cardiaco in corso d'ipertensione arteriosa è IVS. La sua esatta prevalenza nei pazienti ipertesi non è nota, ma è stimata intorno al 15-20%, inoltre i pazienti senza IVS hanno una disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, nel 33% dei casi.

L'incidenza di scompenso cardiaco nei soggetti ipertesi varia in funzione della popolazione e della durata del follow-up. La maggior parte dei trials clinici e degli studi osservazionali hanno una durata limitata; non è, quindi, facile risalire alla reale incidenza dello scompenso cardiaco nei pazienti ipertesi. Inoltre la presenza di comorbidità come diabete e cardiopatia ischemica, spesso impediscono di definire con chiarezza la reale responsabilità dell'ipertensione arteriosa nello sviluppo dello scompenso cardiaco. Per esempio, nel Rotterdam study<sup>3</sup> il 60% dei soggetti con scompenso cardiaco aveva una storia di ipertensione arteriosa; nello studio ACCOMPLISH<sup>5</sup> i pazienti - ipertesi ad alto rischio - che sviluppavano scompenso cardiaco in un periodo di 3 anni erano il 2% circa,<sup>5</sup> nello studio ALLHAT, il 5,4% dopo circa 9 anni.<sup>6</sup>

Tuttavia, non ci sono dubbi sulla stretta relazione fisiopatologica e clinica fra elevati livelli di pressione arteriosa (PA) e sviluppo di scompenso cardiaco. Lo studio Framingham,<sup>2</sup> rileva che circa un quarto dei casi di scompenso nella popolazione generale e, in particolare nei pazienti con ipertensione o ad alto profilo di rischio cardiovascolare, sono attribuibili all'ipertensione arteriosa, pur confermando che la cardiopatia ischemica

Corrispondente Francesco Orlandini, SC Medicina Interna, POU Levante Ligure, La Spezia, via Vittorio Veneto SNC, 19124 La Spezia, Italia.  
Tel.: +39.0187.533319 - Fax: +39.0187.533483.  
E-mail: francesco.orlandini@asl5.liguria.it

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; scompenso cardiaco; cardiopatia ipertensiva; ipertrofia ventricolare sinistra.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Orlandini e M. La Regina, 2015  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:168-176

e il diabete mellito predispongano il paziente allo scompenso cardiaco.

In soggetti con ipertensione arteriosa, il rischio di scompenso cardiaco è aumentato di 2 volte negli uomini e di 3 volte nelle donne.<sup>4</sup>

Una meta-analisi che ha incluso un totale di 24.837 eventi cardiovascolari maggiori derivati da trials in pazienti ipertesi e/o a rischio cardiovascolare elevato, ha evidenziato che nel 41% dei casi si trattava di malattia coronarica, nel 30% di stroke e nel 28,9% di scompenso cardiaco. La quota dovuta allo scompenso cardiaco era paragonabile a quella dello stroke, con un'incidenza di 8,5 e 9,1 eventi ogni 1000 pazienti, rispettivamente.<sup>7</sup> Lo sviluppo dello scompenso cardiaco era più frequente nei soggetti sopra i 65 anni rispetto a quelli con età inferiore [odds ratio (OR) 3,08, 95% intervallo di confidenza (IC) 2,88-3,31; P<0,0001], nei soggetti di razza nera rispetto ai caucasici ed agli asiatici (OR 1,90, 95% IC 1,76-2,06); P<0,0001). Nei diabetici ipertesi il rischio di scompenso era aumentato di 4 volte rispetto ai non diabetici (OR 4,91, 95% IC 4,40-5,43; P<0,0001).

La persistente alta incidenza dello scompenso cardiaco nei soggetti ipertesi può essere spiegata, in parte, come detto, dalla presenza di co-morbidità, dall'altra dalla migliore risposta al trattamento antiipertensivo, in termini di riduzione d'incidenza, dell'ictus.

## Fisiopatologia

La cardiopatia ipertensiva è una costellazione di alterazioni che include l'IVS, la disfunzione diastolica e sistolica e le loro manifestazioni cliniche, comprese le aritmie e lo scompenso cardiaco sintomatico. Il paradigma classico della cardiopatia ipertensiva è che l'ispessimento della parete del ventricolo sinistro, in rapporto ad elevati valori di PA, funzioni come meccanismo compensatorio per minimizzare lo stress di parete. Di conseguenza, dopo una serie di eventi scarsamente caratterizzati (transizione all'insufficienza), il ventricolo sinistro si dilata e la frazione di eiezione (EF) del ventricolo sinistro si riduce (cardiopatia dilatativa con insufficienza).<sup>1</sup>

Da un punto di vista istologico, le alterazioni presenti nei pazienti con IVS su base ipertensiva includono un aumento della grandezza dei cardiomiociti, alterazioni della matrice extracellulare con accumulo di fibrosi e alterazioni della vascolarizzazione coronarica transmiodica comprendenti l'ipertrofia della tunica media e la fibrosi perivascolare.<sup>8-10</sup>

Nell'ambito degli studi epidemiologici o clinici, si definisce ipertrofia del ventricolo sinistro l'aumento della massa dello stesso con un valore soglia arbitrario che correla con il rischio di eventi avversi.<sup>11</sup> I meccanismi responsabili della progressione verso l'IVS includono non solo una risposta allo stress meccanico,

dovuto a elevati livelli pressori, ma anche l'influenza di alcuni neuroormoni, fattori di crescita, citochine.<sup>12,13</sup>

C'è una considerevole variabilità interindividuale nell'incremento della massa del ventricolo sinistro in risposta all'ipertensione: i neri per esempio, rispetto ai caucasici hanno un maggiore incremento della massa ventricolare<sup>14,15</sup> e una maggiore severità della disfunzione diastolica.<sup>16</sup>

Questo suggerisce la presenza di altri fattori di rischio non misurati, anche genetici, vista l'ereditarietà dell'IVS, presenza suggerita da studi osservazionali sulla popolazione generale su famiglie<sup>17,18</sup> e gemelli.<sup>19</sup> I risultati però non sono ancora conclusivi. La convinzione corrente è che più fattori, ognuno per una piccola parte, possano essere coinvolti nel modulare la complessa espressione dell'IVS.

La massa del ventricolo sinistro, inoltre, può aumentare sia per ispessimento di parete che per dilatazione della camera. L'ispessimento di parete si verifica più comunemente in risposta a un sovraccarico di pressione, mentre la dilatazione per un sovraccarico di volume. Per distinguere questi 2 patterns di risposta, all'ecocardiogramma viene misurato il rapporto tra l'ispessimento di parete del ventricolo sinistro e il diametro diastolico, il cosiddetto *ispessimento di parete relativo*. Quando l'ispessimento di parete relativo è superiore a 0,42 (sebbene siano necessari dei cut-offs correlati all'età), l'ipertrofia del ventricolo sinistro è classificata come concentrica; quando è inferiore, è considerata eccentrica. Un terzo pattern, chiamato rimodellamento concentrico, si verifica quando l'ispessimento di parete relativo è aumentato, ma non la massa del ventricolo sinistro. Gli studi ecocardiografici hanno dimostrato che i pazienti ipertesi possono avere uno qualsiasi di questi pattern di geometria del ventricolo sinistro.<sup>20-22</sup>

Rimane non chiaro perché alcuni pazienti ipertesi sviluppino ipertrofia concentrica ed altri eccentrica. Sono stati chiamati in causa la prevalenza del sovraccarico di volume piuttosto che di pressione o la loro contemporanea presenza, unitamente alla disfunzione contrattile.<sup>21,23,24</sup>

Nei soggetti con ipertrofia concentrica sono state dimostrate pressioni arteriose sistoliche e resistenze periferiche totali più elevate.<sup>21</sup> In aggiunta, la PA misurata con il monitoraggio delle 24 ore ha dimostrato di correlare meglio con la massa del ventricolo sinistro, rispetto alle singole misurazioni ambulatoriali.<sup>25,26</sup> Anche i fattori demografici possono modulare la risposta del ventricolo sinistro a un aumento della PA. Nell'ipertensione sistolica isolata le donne sono più prone a sviluppare ipertrofia concentrica e gli uomini ipertrofia eccentrica.<sup>27</sup> Anche l'età avanzata è stata associata con l'ipertrofia concentrica.<sup>28</sup>

Altre condizioni mediche comuni in soggetti ipertesi come il diabete mellito, l'obesità, e la coronaropatia, possono influenzare il pattern di risposta

ventricolare. Nello studio LIFE la malattia coronarica è stata associata con un aumento delle dimensioni diastoliche del ventricolo sinistro e una più alta prevalenza di ipertrofia eccentrica.<sup>29</sup> Il diabete mellito è stato associato con una risposta ipertrofica concentrica, mentre l'obesità caratterizzata da uno stato di sovraccarico di volume, è stata associata con un'ipertrofia prevalentemente eccentrica.<sup>30,31</sup> Tuttavia, altri studi hanno riportato risultati opposti.<sup>32,33</sup>

Le variazioni nell'attivazione neuro-ormonale nell'ipertensione arteriosa sono un altro possibile fattore in grado di influenzare lo sviluppo dell'ipertrofia sia concentrica che eccentrica. Nei pazienti con ipertrofia eccentrica è stata dimostrata un'attività reninica plasmatica più bassa.<sup>33</sup>

Anche l'angiotensina II e l'aldosterone sono stati associati, in piccoli studi cross-sectional con le modificazioni della geometria del ventricolo sinistro.<sup>34-38</sup> Tuttavia, lo studio Framingham Offspring ha recentemente riportato che un aumentato rapporto aldosterone-renina era associato sia con l'ipertrofia concentrica che eccentrica in modelli multi-variati.<sup>37</sup>

Le alterazioni della matrice extracellulare sono sospettate di essere un fattore critico nello sviluppo della dilatazione del ventricolo sinistro. In uno studio<sup>39</sup> su soggetti ipertesi con insufficienza cardiaca a coronarie indenni, la biopsia endo-miocardica del setto ventricolare destro, eseguita in 16 soggetti con insufficienza cardiaca dilatativa e 23 con funzione ventricolare conservata, ha dimostrato che i soggetti con insufficienza cardiaca dilatativa avevano una minore quota di collagene intorno ai cardiomiociti, una maggiore quota di collagene in sede perivascolare e un più alto rapporto tra la metalloproteinasi-1 della matrice e l'inibitore tissutale della metalloproteinasi-1, evidenziando l'importanza delle alterazioni della matrice extracellulare nel determinismo della dilatazione del ventricolo sinistro. Come per l'aumento della massa del ventricolo sinistro, così si postula che ci possano essere delle influenze genetiche sullo sviluppo di ispessimento di parete o dilatazione.<sup>40</sup>

Il percorso che conduce dall'ipertensione all'ipertrofia concentrica non è unidirezionale. Con il controllo farmacologico della PA, la massa del ventricolo sinistro si può ridurre<sup>41</sup> e ciò si associa a una riduzione del rischio di eventi clinici, quali la morte cardiovascolare, l'infarto miocardico e lo *stroke*.<sup>42</sup>

### Dall'ipertrofia ventricolare concentrica alla dilatazione cardiaca con insufficienza

Il paradigma classico delle alterazioni cardiache strutturali e funzionali nella cardiopatia ipertensiva è che l'ipertensione porta l'ipertrofia concentrica che poi è seguita dalla dilatazione cardiaca con insufficienza, comunemente definita *burned out left ventri-*

*cle*. Questa transizione verso l'insufficienza, descritta in principio da Meerson<sup>43</sup> 50 anni fa, sulla base di una serie di esperimenti di coartazione aortica su conigli e cani, continua ad essere un paradigma accettato anche oggi. Tuttavia, dati recenti hanno messo in dubbio i tre principi di questo paradigma.<sup>44</sup>

*Primo principio:* l'ipertrofia ventricolare concentrica è necessaria per evitare la dilatazione cardiaca con insufficienza.

Questo carattere compensatorio e benefico dell'ipertrofia è stato smentito dai dati epidemiologici che dimostrano che l'ipertrofia si associa a outcomes clinici avversi<sup>11</sup> e da studi su modelli animali che suggeriscono che la prevenzione dell'IVS concentrica possa essere un potenziale target per evitare la dilatazione cardiaca e quindi l'insufficienza.<sup>45</sup>

*Secondo principio:* l'ipertrofia ventricolare concentrica è un precursore della dilatazione cardiaca in assenza di infarto miocardico.<sup>44</sup>

L'IVS si associa a coronaropatia e infarto miocardico. Sebbene il meccanismo che lega l'IVS all'infarto miocardico rimanga oscuro, l'ipertrofia ventricolare è stata associata con l'aterosclerosi subclinica e non solo, se si considera che in uno studio eseguito con catterismi cardiaci seriati, la rottura della placca è stata più comune fra i pazienti con IVS.<sup>46</sup>

Negli ultimi 5 anni, numerosi studi hanno cercato di rispondere alla domanda se l'ipertrofia concentrica è un precursore obbligatorio della dilatazione cardiaca con insufficienza in assenza di un infarto miocardico intervallare negli ipertesi. Uno studio retrospettivo su 159 soggetti (77% neri; età media 56 anni), con ipertrofia ventricolare concentrica, normale EF e un ecocardiogramma eseguito almeno un anno dopo l'ecocardiogramma basale, ha mostrato che solo il 18% aveva sviluppato una ridotta EF, dopo un follow-up medio di circa quattro anni.<sup>47</sup> Inoltre, tale transizione nel 41% dei soggetti si osservava dopo un infarto miocardico intervallare. Su 3042 soggetti del *Cardiovascular Health Study*, con EF normale, solo l'8,7% aveva sviluppato una ridotta EF dopo 5 anni di follow-up.<sup>48</sup> Sebbene l'aumento della massa del ventricolo sinistro fosse un fattore di rischio indipendente per questa transizione, era l'ipertrofia eccentrica e non l'ipertrofia concentrica a essere associata con questo outcome. Nell'insieme questi dati suggeriscono che l'ipertrofia concentrica non progredisce comunemente verso la dilatazione cardiaca con insufficienza dopo 5 o 7 anni di follow-up in assenza di un infarto miocardico intervallare.<sup>44</sup> Sono tuttavia necessarie conferme in ampi studi prospettici di maggiore durata.<sup>2</sup>

*Terzo principio:* in assenza d'infarto miocardico, l'ipertensione non conduce direttamente alla dilatazione cardiaca con insufficienza, senza una precedente ipertrofia concentrica. Infatti: i) studi ecocardiografici hanno dimostrato che l'ipertrofia eccentrica è almeno

tanto comune quanto l'ipertrofia concentrica in molte popolazioni di pazienti ipertesi;<sup>20,23</sup> ii) i soggetti di razza nera hanno un esordio dell'insufficienza cardiaca a un'età relativamente giovane, rendendo poco probabile la progressione dall'ipertrofia concentrica alla cardiopatia dilatativa durante il periodo di latenza; iii) nel *Coronary artery risk development in young adults study*,<sup>48</sup> l'IVS predisponente all'insufficienza cardiaca era di tipo eccentrico e non concentrico.<sup>49</sup>

Nell'insieme, questi dati aumentano la probabilità che i pazienti ipertesi possano giungere direttamente alla dilatazione cardiaca con insufficienza senza una precedente IVS concentrica. Sarà importante determinare se ci possa essere un difetto nello sviluppo d'ispessimento della parete del ventricolo sinistro o una predisposizione a sviluppare la dilatazione del ventricolo sinistro, forse dovuta ad un'anomalia della matrice extracellulare. Identificare i fattori che predispongono i pazienti alla dilatazione o all'ispessimento di parete avrà implicazioni nel predire il rischio di sviluppare conseguentemente insufficienza cardiaca con una EF ridotta o conservata, rispettivamente.<sup>44</sup>

### Dall'ipertrofia ventricolare sinistra allo scompenso cardiaco clinicamente manifesto

La progressione dalla disfunzione ventricolare sinistra asintomatica verso lo scompenso cardiaco clinicamente manifesto è stata rivista di recente. Nuovi fattori associati con lo sviluppo di scompenso cardiaco in soggetti con IVS e normale EF sono: le alterazioni della matrice extracellulare, l'attivazione dei recettori per i mineralocorticoidi, una variazione dei livelli sierici delle metalloproteinasi della matrice e dell'inibitore tissutale delle metalloproteinasi e l'aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro.<sup>50-52</sup>

### Quadri clinici e funzionali

I quadri clinici dello scompenso cardiaco conseguente a ipertensione arteriosa comprendono: lo scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata (che presuppone una disfunzione diastolica) e lo scompenso cardiaco con funzione sistolica ridotta. Le linee guida dell'*American Heart Association* ammettono la possibilità di coesistenza di disfunzione diastolica e sistolica nello stesso paziente e distinguono lo scompenso cardiaco in una forma a frazione di eiezione preservata (HFpEF) e una a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).<sup>53</sup>

L'ipertensione arteriosa rappresenta la causa più frequente di HFpEF, con una prevalenza del 60-89% in ampi studi controllati, studi epidemiologici e registri.<sup>54</sup>

I sintomi di scompenso cardiaco includono: dispnea da sforzo e successivamente anche a riposo, ortopnea, dispnea parossistica notturna, astenia (più

comune nella disfunzione sistolica), edemi agli arti inferiori, aumento di peso, dolore addominale secondario alla congestione epatica e, nei casi più gravi, alterazione dello stato mentale. Il paziente può anche presentarsi con edema polmonare acuto, dovuto ad improvviso e significativo declino della funzione sistolica del ventricolo sinistro o alla disfunzione diastolica. Fattori precipitanti possono essere un rialzo pressorio, un'ischemia miocardica, un'aritmia (per lo più fibrillazione atriale).

Sebbene i due quadri clinici di HFpEF e HFrEF siano sostanzialmente indistinguibili, la storia clinica può indirizzare verso l'uno o l'altro. In particolare, i soggetti che manifestano scompenso cardiaco in modo repentino, severo e rapidamente ritornano alla normalità con la terapia, hanno più probabilmente una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

Il quadro di più difficile riconoscimento è lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata. Secondo le linee guida *European Society of Cardiology* (ESC) per tale diagnosi occorrono criteri clinici e ecocardiografici. Il primo criterio è la presenza di segni clinici di scompenso cardiaco, il secondo criterio è una EF del 50% e un indice del volume telediastolico del ventricolo sinistro  $<97 \text{ mL/m}^2$ . Il terzo criterio è la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro che può essere dimostrata all'ecocardiografia Doppler, alla cateterizzazione cardiaca o con la misura del *brain natriuretic peptide*.<sup>55</sup>

All'ecocardiogramma un rapporto fra la velocità del flusso precoce transmitralico con la velocità di allungamento precoce dell'anulus mitralico  $E/e' >15$  che è indicativo dell'aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, è un parametro affidabile per la diagnosi di disfunzione diastolica. Una  $E/e' <8$  che corrisponde ad una normale pressione di riempimento esclude la disfunzione diastolica; una  $E/e'$  fra 8 e 15 è dubbia e richiede un approccio multi-parametrico con il ricorso ad indici di secondo livello: volume atrio sinistro ( $40 \text{ mL/m}^2$ ), indice di massa ventricolare ( $122 \text{ g/m}^2$  nelle donne e  $149 \text{ g/m}^2$  negli uomini), flusso transmitralico misurato con doppler, pattern della velocità di flusso venoso polmonare (durata della onda di reverse A del flusso polmonare più lunga di 0,30 ms della onda A mitralica).<sup>55</sup>

### Terapia

Prevenire lo scompenso cardiaco è il maggiore beneficio che si ottiene trattando l'ipertensione arteriosa, anche in età avanzata.<sup>56,57</sup>

In una recente meta-analisi di oltre 220.000 ipertesi i diuretici sono risultati i più efficaci nella prevenzione dello scompenso cardiaco, seguiti dagli inibitori del sistema renina-angiotensina. I calcio-antagonisti e i  $\beta$ -bloccanti sono risultati meno efficaci.<sup>7</sup>

Nello studio ALLHAT, il lisinopril è risultato meno efficace del diuretico nel prevenire lo sviluppo di insufficienza cardiaca, ma il disegno dello studio prevedeva la sospensione iniziale del diuretico e un certo numero di casi di scompenso cardiaco precoce potrebbe essere stato determinato da questa sospensione.<sup>58</sup>

Negli studi TRANSCEND<sup>59</sup> e PROFESS<sup>60</sup> i sartani non riducevano l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo (agenti non bloccanti sistema renina-angiotensina) e nello studio ONTARGET<sup>61</sup> appariva meno efficace (non significativamente) rispetto ad un ACE-inibitore.

Un altro obiettivo terapeutico importante nel trattamento dell'ipertensione è la possibilità di ottenere la regressione dell'IVS. Una meta-analisi del 2003 ha dimostrato una regressione dell'IVS del 13% con i sartani, dell'11% con i calcio-antagonisti, del 10% con gli ACE-inibitori, dell'8% con i diuretici, del 6% con i  $\beta$ -bloccanti. Non ci sono ancora evidenze che una più rapida regressione dell'ipertrofia si associ a un miglioramento degli outcomes a lungo termine.<sup>62</sup>

Il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata nei pazienti con ipertensione arteriosa rimane empirico. Se anche si prendono in considerazione i trials che hanno incluso tali pazienti, pochi di essi avevano la pressione non controllata, forse perché ricevevano già una terapia antiipertensiva.<sup>55</sup> Nell'IPRESERVE, l'irbesartan ha fallito nel dimostrare una riduzione di eventi rispetto a placebo; tuttavia la terapia randomizzata era aggiunta per ottimizzare la pregressa terapia antiipertensiva (ACE-inibitori nel 25% dei casi) e la PA iniziale media era solo 136/76 mmHg, sollevando il dubbio dell'opportunità di abbassare la pressione sotto i 140 mmHg di sistolica.<sup>63</sup>

Le linee guida dell'*American College of Cardiology*<sup>53</sup> così come le linee guida dell'*European Society of Cardiology*<sup>55</sup> raccomandano nei pazienti con HFpEF di controllare l'ipertensione sistolica e diastolica. I diuretici dovrebbero essere usati per ridurre i sintomi dovuti all'espansione del volume. Tuttavia, i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra hanno spesso una piccola camera ventricolare sinistra rigida che è particolarmente suscettibile alle riduzioni del precarico e l'eccessiva riduzione del pre-load può anche creare un'ostruzione del flusso subaortico. Per queste ragioni, diuretici o venodilatatori come nitrati e calcio-antagonisti di-idro-piridinici, dovrebbero essere somministrati con cautela in questi pazienti.<sup>64</sup>

I  $\beta$ -bloccanti potrebbero avere una varietà di effetti benefici, in quanto riducono la frequenza cardiaca, con incremento del tempo disponibile per il riempimento ventricolare e per il flusso coronarico, soprattutto durante l'esercizio; inoltre, riducendo il consumo di ossigeno e la PA possono determinare, anche se in misura minore misura, una regressione dell'IVS.<sup>65,66</sup>

Nello studio SWEDIC<sup>67</sup> la terapia con carvedilolo

ha dimostrato di produrre un significativo miglioramento del rapporto E/A, ma non del tempo di decelerazione, del tempo di rilassamento iso-volumetrico o della velocità del flusso delle vene polmonari in pazienti con HFpEF. Mentre lo studio SENIORS<sup>68,69</sup> suggerisce che anche il nebivololo, un  $\beta$ -bloccante con proprietà vasodilatanti, possa essere efficace in pazienti con HFpEF, il registro OPTIMIZE-HF<sup>70</sup> non ha mostrato benefici dei  $\beta$ -bloccanti.

Anche i calcio-antagonisti possono essere utili nel trattamento scompenso diastolico, sebbene le evidenze siano limitate. Tali farmaci, infatti, potrebbero avere un effetto diretto lusitropico,<sup>64</sup> cioè favorente il rilassamento mio-cellulare; tuttavia, è difficile distinguere quest'effetto, dal beneficio correlato al rallentamento della frequenza cardiaca sia a riposo che durante l'esercizio, e alla riduzione della prevenzione degli eventi ischemici.<sup>70-72</sup>

Non ci sono evidenze da studi clinici randomizzati che la terapia con ACE-inibitori migliori direttamente morbilità e mortalità in pazienti con HFpEF.<sup>64</sup> Nonostante ciò, gli ACE-inibitori giocano ruolo importante nel trattamento dei processi patologici che sottendono lo sviluppo dello scompenso diastolico (ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete). Il beneficio derivato dagli ACE-inibitori potrebbe essere mediato sia dagli effetti sulla PA che portano a regressione dell'IVS e quindi della disfunzione diastolica,<sup>62,65</sup> sia anche dalla possibile riduzione della produzione di angiotensina II a livello miocardico, con riduzione della stiffness miocardica. L'efficacia degli ACE-inibitori nello scompenso diastolico è stata dimostrata dallo studio PEP-CHF: a un anno il trattamento con perindopril era associato a un significativo trend verso la riduzione delle end-point primario combinato (mortalità per tutte le cause e ospedalizzazioni per scompenso).<sup>73</sup>

Non ci sono evidenze da studi clinici randomizzati neanche per i sartani in termini di riduzione di morbilità e mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco diastolico, né di miglioramento della funzione diastolica rispetto ad altre terapie.<sup>64</sup> In alcuni studi di pazienti ipertesi con IVS, i sartani hanno prodotto maggior regressione dell'IVS rispetto ai  $\beta$ -bloccanti e ciò sembra associato ad un miglioramento del riempimento.<sup>62,74,75</sup> In altri studi, il losartan ha migliorato la tollerabilità all'esercizio e la qualità di vita rispetto all'idroclorotiazide, riducendo la fibrosi miocardica e la stiffness miocardica.<sup>76,77</sup> Tuttavia, un ampio trial randomizzato in pazienti con ipertensione e disfunzione diastolica ha dimostrato che il miglioramento della funzione diastolica con i sartani era simile a quello ottenuto con altre terapie antiipertensive.<sup>78</sup>

Nello studio CHARM-PRESERVE, si è osservata una piccola e significativa differenza di incidenza dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare + ospedalizzazioni per scompenso) nel gruppo trattato

con candesartan, soprattutto per riduzione delle ospedalizzazioni.<sup>79</sup>

Risultati fallimentari si sono ottenuti con gli antagonisti dell'aldosterone. Nel TOP CAT trial l'end point primario (morte per cause cardiovascolari e ospedalizzazioni per scompenso) è stato osservato in percentuale simile in entrambi i gruppi [18,6 vs 20,4 *hazard ratio* (HR) 0,89], ma le ospedalizzazioni per scompenso sono state meno frequenti nel gruppo trattato con spironolattone (12 vs 14,2 HR 0,83), a prezzo di una maggiore incidenza di iperkaliemia e ipercreatinemia.<sup>80</sup>

Mentre una storia d'ipertensione è comune in pazienti con scompenso cardiaco, una PA elevata può scomparire, quando subentra scompenso cardiaco con funzione sistolica ridotta. Nessun trial è stato condotto in questi pazienti con lo specifico obiettivo di testare l'effetto della riduzione della PA sullo scompenso cardiaco.<sup>55</sup> In questi pazienti esistono evidenze a favore della somministrazione di  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, sartani e antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi, ma essi sono derivati da trials nei quali questi agenti avevano lo scopo di correggere l'overstimolazione del sistema simpatico cardiaco e del sistema renina-angiotensina, piuttosto che abbassare la PA.<sup>81</sup>

In una meta-analisi di 10 studi osservazionali prospettici su pazienti con scompenso cardiaco, una PA sistolica più elevata era associata a migliori outcomes,<sup>82</sup> ad indicare uno stadio più precoce della disfunzione sistolica.

Per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con HF<sub>r</sub>EF (EF<40%), le linee guida ESC raccomandano:<sup>55</sup> i) ACE-inibitori (grado A) e  $\beta$ -bloccanti (grado A) per il trattamento iniziale; ii) ACE-inibitori e sartani dovrebbero essere titolati a meno di eventi avversi (grado B). I sartani sono raccomandati in luogo degli ACE-inibitori, in caso di intolleranza (grado A); iii) i calcio-antagonisti diidropiridinici (grado C) possono essere aggiunti in caso di persistenza di valori pressori elevati; iv) gli antagonisti dei recettori per i mineralcorticoidi potrebbero essere aggiunti in pazienti con recente ospedalizzazione, infarto del miocardio o livelli di peptide natriuretico atriale elevati o classe NYHA III-IV sintomatici (grado A); v) altri diuretici come i diuretici tiazidici (grado B) per il controllo della pressione o i diuretici dell'ansa (grado D) per il controllo del volume; vi) gli  $\alpha$ -bloccanti non sono raccomandati (grado A).

## Conclusioni

L'ipertensione è senza dubbio uno dei maggiori determinanti dello sviluppo dello scompenso cardiaco. La reale prevalenza dello scompenso cardiaco nei pazienti ipertesi è difficile da stimare per la presenza di altri fattori di rischio che spesso concomitano.

La cardiopatia ipertensiva abbraccia uno spettro ampio di condizioni che comprendono l'IVS, sia concentrica che eccentrica, e lo scompenso cardiaco, sia a EF preservata che ridotta. Sono stati identificati differenti percorsi dall'ipertensione arteriosa allo scompenso cardiaco, via ipertrofia concentrica o eccentrica e dilatazione ventricolare o direttamente via dilatazione ventricolare, con o senza infarti miocardici intervallari. Progressi nella comprensione dei fattori di rischio per la progressione lungo ciascuno di questi pathways aiuteranno sicuramente a ridurre l'incidenza e la gravità dello scompenso cardiaco nei soggetti con ipertensione arteriosa.

Gli agenti antiipertensivi hanno dimostrato di ridurre lo sviluppo di scompenso cardiaco.

Se vi sono chiare e forti raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione, la terapia della forma a frazione di eiezione preservata è ancora empirico.

## Bibliografia

1. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998-1008.
2. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-19.
4. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417.
6. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation* 2011;124:1811.
7. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008;26:1477-86.
8. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007;117:568-75.
9. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007;87:1285-342.
10. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993;88:993-1003.
11. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
12. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008;358:1370-80.

13. Diez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension* 2010;55:1-8.
14. Kizer JR, Arnett DK, Bella JN, et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension* 2004;43:1182-8.
15. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension* 2005;46:124-9.
16. Sharp A, Tapp R, Francis DP, et al. Ethnicity and left ventricular diastolic function in hypertension: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1015-21.
17. Post WS, Larson MG, Myers RH, et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997;30:1025-8.
18. Arnett DK, Hong Y, Bella JN, et al. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. *Am J Hypertens* 2001;14:1226-30.
19. Kapuku GK, Ge D, Vemulapalli S, et al. Change of genetic determinants of left ventricular structure in adolescence: longitudinal evidence from the Georgia Cardiovascular Twin Study. *Am J Hypertens* 2008;21:799-805.
20. Sehgal S, Drazner MH. Left ventricular geometry: does shape matter? *Am Heart J* 2007;153:153-5.
21. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-8.
22. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005;45:64-8.
23. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25-36.
24. Devereux RB, de Simone G, Ganau A, et al. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S117-27.
25. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22-9.
26. Devereux RB, James GD, Pickering TG. What is normal blood pressure? Comparison of ambulatory pressure level and variability in patients with normal or abnormal left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 1993;6:211S-5S.
27. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72:310-3.
28. Chahal NS, Lim TK, Jain P, et al. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J* 2010;31:588-94.
29. Zabalgoitia M, Berning J, Koren MJ, et al. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001;88:646-50.
30. Chahal NS, Lim TK, Jain P, et al. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J* 2010;31:588-94.
31. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: hypertension genetic epidemiology network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001;103:102-7.
32. Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ, et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1492-8.
33. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994;23:600-6.
34. du Cailar G, Pasquie JL, Ribstein J, et al. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2000;14:181-8.
35. Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998;135:58-66.
36. Nakahara T, Takata Y, Hirayama Y, et al. Left ventricular hypertrophy and geometry in untreated essential hypertension is associated with blood levels of aldosterone and procollagen type III amino-terminal peptide. *Circ J* 2007;71:716-21.
37. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, et al. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Am Heart J* 2002;144:530-7.
38. Velagaleti RS, Gona P, Levy D, et al. Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation* 2008;118:2252-8.
39. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:89-96.
40. Tang W, Devereux RB, Li N, et al. Identification of a pleiotropic locus on chromosome 7q for a composite left ventricular wall thickness factor and body mass index: the HyperGEN Study. *BMC Med Genet* 2009;10:40.
41. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
42. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-6.
43. Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res* 1962;10:250-8.
44. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123:327-34.
45. Frey N, Katus HA, Olson EN, et al. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004;109:1580-9.
46. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477-82.
47. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004;93:234-7.

48. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2207-15.
49. Drazner MH. Racial differences in heart failure. *N Engl J Med* 2009;361:92; author reply 92.
50. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:2851-60.
51. Shapiro BP, Owan TE, Mohammed S, et al. Mineralocorticoid signaling in transition to heart failure with normal ejection fraction. *Hypertension* 2008;51:289-95.
52. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006;113:2089-96.
53. Yancy CW, Jessup M, Butler J, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
54. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9th ed. Boston, Mass: Little & Brown; 1994.
55. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
56. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
57. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
58. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-997.
59. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-183.
60. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
61. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
62. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41.
63. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
64. Kaplan NM. Treatment of hypertension in patients with heart failure. UpToDate; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-heart-failure>
65. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992;117:502.
66. Brutsaer DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318.
67. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525.
68. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215.
69. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al.  $\beta$ -blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (study on effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalization in seniors with heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150.
70. Hernandez AF, Hammill GB, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of  $\beta$ -blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:184.
71. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981.
72. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, et al. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57-62.
73. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338.
74. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2002;105:1071.
75. Dahllof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995.
76. Little WC, Zile MR, Klein A, et al. Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in exertional hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:383.
77. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512.



78. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effects of angiotensin receptor blockade and hypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369:2079.
79. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777.
80. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383.
81. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, et al.  $\beta$ -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-87.
82. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009;95:56-62.

Non-commercial use only

## Iperensione arteriosa e fibrillazione atriale

Roberto Frediani,<sup>1</sup> Giovanni Mathieu,<sup>2</sup> Giuliano Pinna<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, Verbania/Domodossola; <sup>2</sup>Past President Nazionale FADOI; <sup>3</sup>Consigliere onorario, Direttivo FADOI Piemonte, Italia

### RIASSUNTO

I pazienti con ipertensione arteriosa vanno incontro ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale e addirittura l'ipertensione rappresenta il più comune fattore di rischio di fibrillazione atriale. Questo è ancora più importante perché l'ipertensione è ben lontana dall'essere ben controllata, nonostante il grande impegno degli operatori della salute. La fibrillazione atriale, come sappiamo, spesso si accompagna ad una ridotta funzione cardiaca e ad un aumentato rischio di tromboembolismo, cosa che rende necessaria sia la sua prevenzione sia il suo trattamento. Il trattamento dell'associazione ipertensione arteriosa/fibrillazione atriale include la terapia antipertensiva e la terapia antitrombotica. Tra gli antipertensivi sembrano da preferirsi gli ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*), gli ARBs (*angiotensin receptor blockers*), i  $\beta$ -bloccanti soprattutto nella cardiopatia ischemica postinfartuale e nei soggetti con scompenso cardiaco. Naturalmente è sempre necessaria la terapia antitrombotica, previa attenta valutazione del rischio emorragico; rimane il quesito se siano preferibili gli antagonisti della vitamina K o i nuovi anticoagulanti orali, che presentano il grande vantaggio di non richiedere uno stretto monitoraggio laboratoristico, quindi di avere una migliore compliance da parte dei pazienti e di conseguenza una migliore protezione cardiovascolare: bisogna però riconoscere che non disporre (almeno per ora) di una terapia specifica efficace di *reverse* della coagulazione in caso di emorragia maggiore può costituire un handicap. La ricerca sui nuovi anticoagulanti orali è frenetica e abbiamo a disposizione già un buon numero di trials, ed elemento di rilievo, comune a tutti i trials, è che rispetto ai dicumarolici mostrano un minor rischio emorragico, in particolare per quanto riguarda le emorragie cerebrali ed intracraniche, principale causa di sottoutilizzo della terapia anticoagulante orale.

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa (IA) è il maggiore fattore di rischio indipendente, potenzialmente modificabile, della fibrillazione atriale (FA); infatti essa aumenta la prevalenza di FA di circa 2 volte<sup>1,2</sup> e per contro circa il 70% o anche più dei pazienti con FA hanno una storia di IA.<sup>3</sup>

Nonostante lo stretto legame tra IA e FA, i meccanismi fisiopatologici di quest'ultima nei pazienti con IA rimangono ancora non del tutto chiari. Eppure le due condizioni cliniche sono piuttosto frequenti, se consideriamo che nella popolazione generale si ha una prevalenza di IA intorno al 30-40%<sup>4,5</sup> e che la FA è in assoluto l'aritmia cardiaca più diffusa, con una prevalenza, sempre nella popolazione generale, compresa tra l'1% e il

2%. Inoltre è ben noto che la prevalenza aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età, fino a raggiungere valori intorno al 5-15% dopo gli 80 anni.<sup>6,7</sup>

Numerosi studi osservazionali e registri hanno confermato lo stretto legame tra le due condizioni cliniche. Nella *Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*, pubblicata nel 2005<sup>8</sup> sono stati arruolati 5333 pazienti ricoverati in ospedale (182 ospedali di 35 paesi europei) o seguiti in regime ambulatoriale negli anni 2003-2004, con diagnosi di FA confermata con elettrocardiogramma (ECG) eseguito entro i 12 mesi precedenti l'arruolamento; ebbene, in questi pazienti l'IA è risultata essere di gran lunga la condizione clinica più frequentemente associata alla FA, in percentuale compresa tra il 72% e il 76% a seconda del tipo di FA. Da sottolineare che in questa survey solo il 77% dei pazienti in FA eleggibili per una terapia anticoagulante in accordo con le linee guida (LG) dell'*American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/European Society of Cardiology (ESC)* allora pubblicata risultava trattato correttamente.

In un ulteriore report riguardante il trattamento antitrombotico effettuato in 2706 pazienti del mondo reale con FA (escludendo quelli sottoposti a cardioversione farmacologica, cardioversione elettrica od ablazione), ad un'analisi multivariata, l'IA, come pure un precedente *stroke* o TIA (*transient ischemic attack*), un'età maggiore di 75 anni, la presenza di cardiopatia ischemica, non sono risultati associati in modo significativo alla prescrizione di anticoagulanti orali, ma solo ad an-

Corrispondente: Giuliano Pinna, via Bertola 86, 10122 Torino, Italia.

Tel.: +39.346.51411488.

E-mail: giuliano.pinna@gmail.com

Parole chiave: Fibrillazione atriale; terapia anticoagulante orale; nuovi anticoagulanti orali; ipertensione.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright R. Frediani et al., 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:177-188

tiaggreganti piastrinici o ad un qualche altro farmaco antitrombotico. Solo la presenza di cardiopatia valvolare o di diabete mellito risultava in stretta associazione ad una terapia anticoagulante orale.<sup>9</sup>

Anche nello studio ATA-AF, studio osservazionale realizzato dalla Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) che ha arruolato nei mesi di maggio-luglio 2010 n. 7148 pazienti seguiti in 360 Centri (54% di Cardiologia, 46% di Medicina Interna) l'IA è risultata la condizione clinica più frequentemente associata alla FA (75,2% dei pazienti arruolati), senza significativa differenza tra quelli osservati nel setting cardiologico o internistico.

In questo studio la prescrizione di anticoagulanti orali non risultava correlata al rischio di stroke valutato con lo score CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc (vedi avanti); tuttavia una buona correlazione è stata riscontrata tra la prescrizione di anticoagulanti orali e la presenza di IA (*odds ratio* [OR] 0,85; intervallo di confidenza [IC] 0,72-0,99; P=0,0411), di un precedente stroke (OR 0,70; IC 0,58-0,86; P=0,0004), di scompenso cardiaco (OR 0,54; IC 0,46-0,64; P<0,0001).<sup>10</sup>

In un altro studio osservazionale realizzato da FADOI (FALP)<sup>11</sup> che ha raggruppato i dati di dimissione di 18 Medicine Interne della Liguria e del Piemonte nel 2009, per un totale di 903 pazienti con FA, la prevalenza della FA è stata del 18,2%; più dell'85% dei pazienti affetti da FA aveva almeno un'altra patologia associata, tra cui l'IA. I dati dello studio hanno confermato che l'associazione con le altre patologie e concomitante assunzione di più di 4 farmaci era un forte elemento predittivo negativo.

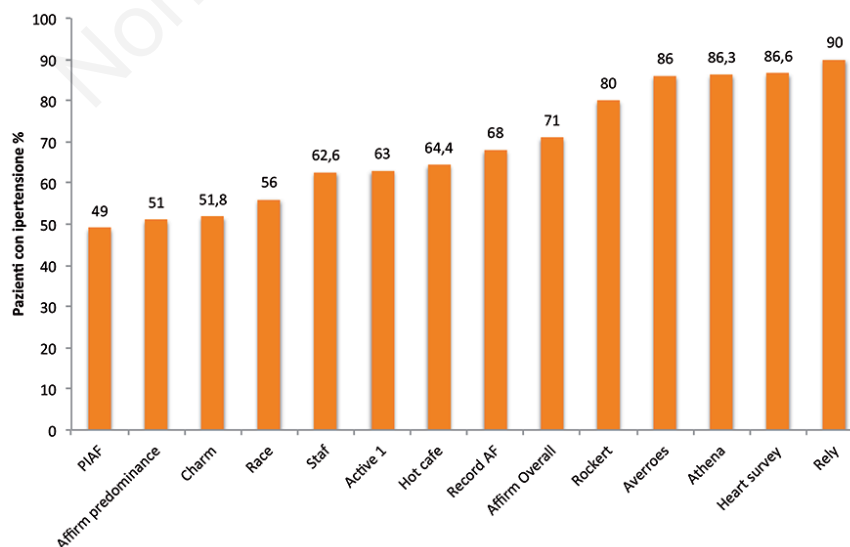
Anche in altri trials clinici che si sono occupati di FA, la prevalenza di IA è stata almeno pari al 50%, ma in alcuni studi si è riscontrata una prevalenza molto maggiore, come ad es nel RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*),<sup>12</sup> in cui si è raggiunta una prevalenza dell'80% o nell'AVERROES (*Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes*),<sup>13</sup> in cui è raggiunta una prevalenza dell'86% o ancor di più nel ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*),<sup>14</sup> in cui si è raggiunta una prevalenza addirittura del 90% (Figura 1).

Infine, la coesistenza di IA e FA può raddoppiare il rischio, rispetto alla sola FA, della mortalità totale e cardiovascolare, dello scompenso cardiaco, dello stroke, delle ospedalizzazioni e può peggiorare notevolmente la qualità di vita.

## Fisiopatologia

Gli elementi fisiopatologici più significativi che dalla IA portano alla comparsa di FA sono riconducibili a:<sup>15</sup>

- Ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e/o disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, che rappresentano le principali conseguenze dell'IA non trattata o trattata in modo subottimale. L'IVS risulta spesso accompagnata da una riduzione della riserva di flusso coronarico e da un incremento delle pressioni di riempimento e dello stress parietale. In uno studio condotto da Verdecchia e coll.<sup>16</sup>



**Figura 1. Pazienti arruolati nei trials clinici riguardanti la terapia della fibrillazione atriale con i nuovi anticoagulanti orali; in ascisse i nomi degli studi. Modificata da Manolis et al., 2012.<sup>6</sup>**

è stata rilevata una significativa associazione tra massa ventricolare sin (misurata all'ecocardiogramma) ed incidenza di FA ad un follow-up di oltre 15 anni. In questo studio il cut-off per IVS era considerato per una massa ventricolare sinistra  $>49,2 \text{ g}^{\text{h}2,7}$  per l'uomo e  $>46,7 \text{ g}^{\text{h}2,7}$  nella donna. L'incidenza di FA/100 pazienti/anno è risultata inoltre pari a 0,29 in assenza di IVS all'ecocardiogramma e 0,68 in presenza di IVS all'ecocardiogramma.

Nella popolazione di Framingham la presenza di IVS all'ECG è risultata associata ad un aumento di oltre 3 volte del rischio di FA.<sup>2</sup>

- Ingrandimento atriale sin, spesso associato a modificazioni emodinamiche quali la stasi ematica e la ridotta velocità di flusso nell'atrio sin e nell'auricola sin. Nel *Cardiovascular Health Study*<sup>17</sup> è stata osservata un'associazione lineare tra le dimensioni dell'atrio sin e l'incidenza di FA, tanto che le dimensioni dell'atrio sin sono state considerate come l'equivalente dell'emoglobina glicata per la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e per le malattie cardiovascolari in genere.

Negli atri, la proliferazione e la differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti, il deposito di fibrille collagene con disorganizzazione della struttura tissutale, la fibrosi costituiscono i tratti distintivi di questo processo. Quindi il rimodellamento strutturale si traduce in una dissociazione elettrica tra i fasci muscolari e in un'eterogeneità della conduzione dei potenziali elettrici che facilita l'inizio e il perpetuarsi della FA. Questo substrato elettro-anatomico induce la comparsa di multipli piccoli circuiti di rientro che possono stabilizzare l'aritmia. Nel tempo il rimodellamento promuove e mantiene la FA modificando le proprietà fondamentali.

L'IA spesso si associa ad obesità e sia l'una che l'altra sono predittori indipendenti di ingrandimento atriale sin (OR 2,2 and 2,4, rispettivamente,  $P<0,001$ ),<sup>18</sup> e la coesistenza di questi due fattori aumenta notevolmente la presenza di ingrandimento atriale sinistro.<sup>19</sup>

- Processi infiammatori a carico dei vasi arteriosi, con conseguente comparsa di disfunzione endoteliale, riduzione della compliance, sviluppo di placche ateromasiche. In altri termini, l'infiammazione rappresenta un importante fattore di rischio per la comparsa di FA, così come evidenziato in numerosi studi.<sup>20</sup>

Infine, l'importanza dell'infiammazione è stata ulteriormente confermata dal fatto che la proteina C reattiva ad alta sensibilità e la dispersione delle onde P sono interrelate e associate alla FA, suggerendo un ruolo attivo dell'infiammazione anche nel rimodellamento atriale.<sup>21</sup>

- Anche il basso peso alla nascita sembra influire sul

rischio di FA, come dimostra uno studio prospettico su 27.982 donne.<sup>22</sup>

Non bisogna poi dimenticare cause quali l'ipokaliemia iatrogena o quella da forme di iperaldosteronismo primitivo che possono favorire la FA.

### Conseguenze della fibrillazione atriale

Confrontati con i soggetti in ritmo sinusale, quelli con FA hanno un rischio maggiore dal 40 al 90% di morte cardiovascolare e per tutte le cause.<sup>23</sup>

Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, le complicanze più rilevanti sono rappresentate dallo stroke, che aumenta di cinque volte,<sup>24</sup> e dallo scompenso cardiaco, che aumenta da due a cinque volte secondo gli studi.<sup>25-27</sup>

Se poi si considera che l'IA, di per sé, rappresenta un fattore di rischio maggiore per lo stroke, si può avere un'idea dell'impatto sulla salute e sui costi sanitari dell'associazione IA/FA.

In presenza sia di IA che di FA, i dati dell'*Atrial Fibrillation Investigators* hanno evidenziato che il rischio di stroke è raddoppiato (prevalenza: 10,4%) nei pazienti con FA e IA o diabete o con un precedente stroke se confrontati con i soggetti che non hanno queste comorbidità, i quali mostrano una prevalenza del 4,3%.<sup>28</sup>

È infine necessario sottolineare che i pazienti con FA possono manifestare un peggioramento della qualità di vita, delle funzioni cognitive, ed un maggior rischio di ospedalizzazione con conseguente aumento dei costi sanitari.<sup>29</sup>

Un altro aspetto preoccupante è che oltre al rischio associato alla FA sintomatica e clinicamente evidente, bisogna considerare il rischio legato ad episodi di FA clinicamente silenti, anch'essi associati ad un significativo aumento del rischio di complicanze cerebrovascolari.<sup>7,30</sup>

### Approccio diagnostico

I dati della letteratura scientifica segnalano che numerosi episodi di FA possono essere asintomatici, soprattutto nei pazienti più giovani che non presentano altre comorbidità. Comunque i sintomi, quando presenti, sono in genere costituiti da palpitazioni, sudorazione, ansia, debolezza generale, dispnea. Sintomi più severi debbono far sospettare la presenza di patologie concomitanti (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco, valvulopatie, ecc.).

Fondamentale è l'esecuzione di un ECG, e si potrebbe rivelare molto utile un Holter ECG protratto nel tempo, anche di una settimana, se il sospetto clinico è fondato. Comunque sarà opportuna l'esecuzione di un ecocardiogramma, al fine di meglio valutare le alterazioni strutturali provocate dall'associazione delle due patologie.

Nella Tabella 1 viene riportata la classificazione della FA.<sup>31,32</sup>

È importante riconoscere e valutare i fattori di rischio che possono portare all'instaurarsi di una FA, per poterla, se possibile, prevenire. I fattori di rischio sono numerosi, e comprendono l'età avanzata, l'IA e una pressione differenziale elevata, il diabete, l'obesità, la s. metabolica, il basso peso alla nascita, l'alcol, il fumo, gli stati infiammatori, l'IVS, fattori genetici, la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, la sindrome da apnee notturne, l'insufficienza renale, le cardiopatie valvolari, le patologie tiroidee.

Si è già ricordato che l'IA è il fattore di rischio (tra l'altro modificabile) più importante per la comparsa di FA aumentandone il rischio negli uomini e nelle donne rispettivamente di 1,5 e 1,4 volte.<sup>33</sup>

È stato anche elaborato dai ricercatori di Framingham, in base ad una analisi multivariata, un algoritmo per individuare il rischio di insorgenza di FA a 10 anni facendo riferimento a età, genere, indice di massa corporea, pressione arteriosa sistolica, trattamento dell'IA, intervallo PR all'ECG e scompenso cardiaco.<sup>34</sup>

### Stratificazione del rischio di fibrillazione atriale e di tromboembolismo nei pazienti ipertesi

Sappiamo che la FA si associa ad un pericoloso aumento del rischio di episodi tromboembolici, che si manifestano soprattutto come lo stroke e come embolie periferiche.

Una storia clinica di stroke, l'età avanzata, l'IA, il diabete mellito, l'IVS o lo scompenso cardiaco sono, come già sottolineato, fattori predittivi importanti di FA: per stratificare questo rischio il sistema più utilizzato finora per la sua semplicità e facilità d'uso, è stato il CHADS<sub>2</sub> (*Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke*) (Tabella 2).<sup>35</sup> Più recentemente è stato introdotto uno score più complesso ma anche

più preciso, il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, che viene attualmente considerato dalle principali linee guida (LG) lo score di riferimento. Esso ha introdotto, nella valutazione del rischio tromboembolico anche il genere femminile, l'età compresa fra 65 e 74 anni, la presenza di malattie vascolari. Il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score migliora la performance del CHADS<sub>2</sub> perché identifica i soggetti a basso rischio *reale*, e che quindi non necessitano di terapia antitrombotica, mentre i soggetti con *almeno un fattore di rischio* di stroke dovrebbero essere presi in considerazione per la terapia anticoagulante<sup>36</sup> (Tabelle 3 e 4).

### Trattamento del paziente con ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale

Il trattamento dei pazienti con IA ha lo scopo di prevenire le possibili complicanze associate (tra queste la comparsa di episodi di FA), e ridurre la sintomatologia.

Tutte le classi di farmaci antipertensivi possono potenzialmente ridurre il rischio di FA, ma alcuni studi hanno suggerito che i farmaci che agiscono sul RAS (RAS-I), cioè gli ACE-inibitori e gli ARBs (*angiotensin receptor blockers*) possano essere particolarmente favorevoli per via del loro effetto sul rimodellamento atriale.<sup>37,38</sup> In realtà sei trials clinici randomizzati che hanno investigato il rischio di FA nei pazienti ipertesi in terapia con RAS-I, confrontati con quelli che ricevevano altre classi di farmaci o placebo, hanno riportato risultati non univoci: in genere è stato osservato un ridotto rischio ma in alcuni studi è stata osservata l'assenza di differenze di rischio. Il fatto è che non è ancora del tutto chiaro se la riduzione del rischio di FA sia dovuta al semplice abbassamento della pressione arteriosa o a proprietà specifiche dei farmaci.<sup>25,39,40</sup>

Alcune metanalisi sembrano indicare un favorevole effetto dei RAS-I, sia nel ridurre la FA di prima insorgenza che le recidive, ma bisogna considerare il fatto

**Tabella 1. Classificazione della fibrillazione atriale (2014 AHA/ACC/HRS Atrial fibrillation guidelines).**

Classificazione	Descrizione
Parossistica	Cessa spontaneamente in meno di 7 gg Gli episodi possono verificarsi con frequenza periodica
Persistente	Episodi che durano più di 7 gg o che richiedono una cardioversione
Persistente di lunga durata	Dura più di un anno
Permanente	La condizione viene praticamente accettata dal medico e dal paziente L'accettazione della FA costituisce un atteggiamento terapeutico da parte del paziente e del medico, piuttosto che un attributo fisiopatologico inerente alla patologia L'accettazione della FA può variare come sintomi, come efficacia degli interventi terapeutici e secondo l'evoluzione delle preferenze del paziente e del medico
Non valvolare	FA in assenza di stenosi mitralica reumatica, di valvole cardiache, o di riparazione della valvola mitralica.
Silente	Svelata da eventuali complicazioni o da un ECG occasionale

FA, fibrillazione atriale; ECG, elettrocardiogramma.

che i trials inclusi in queste metanalisi non erano stati disegnati per una valutazione accurata della FA.<sup>7,41,42</sup>

In prevenzione primaria (*upstream therapy*), i RAS-I si sono dimostrati molto più efficaci nei pazienti con IVS e/o scompenso cardiaco. In prevenzione secondaria invece, i RAS-I hanno ridotto il rischio di FA ricorrente dopo cardioversione elettrica del 45% (0,34-0,89,  $P<0,01$ ) e sotto terapia medica del 63% (0,27-0,49,  $P<0,00001$ ).<sup>6</sup>

In un'analisi prespecificata del VALUE, l'uso del valsartan vs amlodipina è stato associato con una riduzione del 16% ( $P<0,0455$ ) di almeno un episodio documentato di FA di nuova insorgenza e del 32% ( $P<0,0046$ ) di FA persistente.<sup>26</sup>

Simili risultati a favore dei RAS-I si sono riscontrati nello studio LIFE, in cui l'incidenza di FA di nuova insorgenza è stata confrontata tra pazienti trattati con losartan o atenololo.<sup>25</sup>

Del resto le linee Guida ESH/ESC del 2013 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa suggeriscono che per i pazienti ipertesi con rischio aumentato di FA si debbano prendere in considerazione i RAS-I, sia per ridurre gli episodi di FA di prima insorgenza che le recidive<sup>4</sup> e nonostante le riserve che si possono esprimere sui possibili bias delle analisi post-hoc, non si può ignorare il fatto che le LG preferiscano, nei pa-

zienti ipertesi a rischio di FA, i farmaci RAS-I.

Ma ripetiamo che non tutti i dati a disposizione sono univoci nell'accordare loro questo vantaggio, come emerge da alcuni studi pubblicati di recente, come il *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), il *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRANSCEND), il *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS) trial e lo *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function trial*. Nell'ONTARGET in pratica non si sono osservate differenze tra ramipril e telmisartan nel prevenire l'insorgenza di FA.

Nel TRANSCEND e nel PROFESS non si conferma, con RAS-I vs placebo, un effetto significativo nella prevenzione della FA, anche se i numeri erano bassi e il potere statistico dell'analisi ne ha risentito, e, in accordo, nell'*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function trial* il RAS-I vs placebo non ha determinato una significativa protezione nella prevenzione di FA [OR 0,92 (0,68-1,24,  $P=0,57$ )].<sup>39,40,43,44</sup>

Peraltro, nella FA ricorrente i RAS-I sembrano più efficaci rispetto ad altri farmaci antipertensivi: vari trials prospettici randomizzati controllati, anche se relativamente di piccole dimensioni, hanno dimostrato che la

**Tabella 2. Score CHADS.**

		Punteggio		
C	<i>Congestive heart failure</i>	1		
H	<i>Hypertension</i>	1		
A	<i>Age &gt; 75</i>	1		
D	<i>Diabetes</i>	1		
S	<i>Stroke history</i>	2		
	Totale	0	Rischio basso	Aspirina
		1	Rischio moderato	Aspirina o anticoagulazione
		2	Rischio moderato elevato	Anticoagulazione

**Tabella 3. Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC.**

		Punteggio
C	<i>Congestive heart failure</i>	1
H	<i>Hypertension</i>	1
A <sub>2</sub>	<i>Age &gt; 75</i>	2
D	<i>Diabetes</i>	1
S <sub>2</sub>	<i>Stroke history</i>	2
V	<i>Vascular disease</i>	1
A	<i>Age 65-74</i>	1
Sc	<i>Sex category (female sex)</i>	1

**Tabella 4. Relazione tra CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC e rischio annuale di stroke.**

Totale	Relazione tra CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC e rischio annuale di stroke
	1.9
	2.8
	4.0
	5.9
	8.5
	12.5
	18.2

terapia con questi farmaci conferisce un beneficio addizionale sul rischio di FA ricorrente, vs l'antiaritmico da solo, specialmente se vengono somministrati insieme al cordarone.<sup>45</sup>

Una metanalisi condotta su alcuni di questi studi ha riportato una significativa riduzione del rischio relativo di FA ricorrente, quando i RAS-I venivano somministrati con un antiaritmico, rispetto all'antiaritmico da solo. Tuttavia il CAPRAF (*Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation*), uno studio in doppio cieco placebo controllato, non è riuscito a dimostrare alcun beneficio della terapia con candesartan nel mantenere il ritmo sinusale dopo cardioversione in pazienti che non ricevevano anche una terapia antiaritmica.<sup>46</sup>

Un ampio studio italiano, il Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca - *Atrial Fibrillation* (GISSI-AF), in 1442 pazienti che presentavano fattori di rischio cardiovascolare (in particolare IA nell'85% dei casi) e parossismi di FA o recentemente cardiovertiti per FA persistente, non ha dimostrato effetti aggiuntivi del valsartan quando veniva associato ad una terapia ottimale (che includeva farmaci antiaritmici e ACEI [*angiotensin-converting enzyme inhibitors*]) sull'end-point primario (tempo di prima recidiva di FA [P=0,84]) o sul numero di pazienti con più di una ricorrenza di FA in confronto col placebo durante un anno di follow-up.<sup>47</sup>

I dati evidentemente non sono chiarissimi, e un recente studio retrospettivo danese, pur con le limitazioni di uno studio retrospettivo, ma molto ampio, e che ha esaminato per un periodo di 5 anni pazienti ipertesi senza scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, diabete mellito e ipertiroidismo, ha dimostrato che l'uso di un RAS-I determinava, rispetto a diuretici e  $\beta$ -bloccanti, un ridotto rischio di FA ma non di *stroke*. Quindi, questo potrebbe rappresentare un punto a favore dell'importanza dei RAS-I, che attraverso il controllo dell'attività del RAS potrebbero ridurre il rischio di FA che va ben oltre il semplice abbassamento della PA.<sup>48</sup>

Per quanto riguarda i  $\beta$ -bloccanti, essi risultano indubbiamente efficaci nel controllo della frequenza cardiaca durante la FA e taluni anche per mantenere il ritmo sinusale, specialmente (o forse soltanto?) in presenza di scompenso cardiaco e nel setting postoperatorio.

Una metanalisi che ha incluso 12.000 pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica ridotta e quindi ad alto rischio di FA (circa il 90% erano in terapia con RAS-I), la terapia con  $\beta$ -bloccanti ha ridotto del 27% l'insorgenza di FA, rispetto al placebo (P<0,001).<sup>49</sup>

Va comunque ricordato che nello studio LIFE il losartan si era dimostrato superiore all'atenololo nel prevenire la FA di nuova insorgenza. Sia i  $\beta$ -bloccanti che i RAS-I si sono dimostrati più efficaci dei calcioantagonisti (CCB) nel ridurre il rischio di FA, come osser-

vato nel *United Kingdom based General Practice Research Database*, che ha arruolato circa 5 milioni di pazienti.<sup>50</sup>

Come è noto, i CCB sono un classe di farmaci piuttosto eterogenea, che viene divisa in diidropiridinici (DHP) e non diidropiridinici. Quelli a maggior effetto antiaritmico sono i CCB non DHP, che vengono spesso utilizzati per ridurre la frequenza cardiaca. Teoricamente dovrebbero attenuare il sovraccarico di calcio nel rimodellamento degli atri indotto dalla tachicardia. In uno studio il trattamento addizionale con verapamil si è dimostrato superiore al propafenone da solo nel ridurre la ricorrenza di FA, ma altri studi mostrano risultati differenti.<sup>51,52</sup>

Nello studio VALUE il valsartan si è dimostrato superiore all'amlodipina nel prevenire la FA, ma questo era prevedibile, perché i CCB DHP non hanno intrinseche proprietà antiaritmiche. E infatti anche altri studi confermano la superiorità dei RAS-I e dei BB sui CCB.<sup>26,50</sup>

I diuretici, molto utilizzati nella terapia antipertensiva, possono contare sul presupposto teorico che sarebbero in grado di contribuire a ridurre le dimensioni dell'atrio sin, ma mancano dati che dimostrino una reale utilità nel prevenire alcune aritmie come la FA. Piuttosto, bisogna porre molta attenzione ad evitare una comparsa di alterazioni dell'equilibrio elettrolitico che questi farmaci possono provocare. Un discorso a parte meritano gli antagonisti dell'aldosterone: i pazienti con iperaldosteronismo primario hanno un rischio 12 volte superiore di sviluppare FA rispetto agli ipertesi essenziali; infatti l'aldosterone può ricoprire un ruolo significativo nell'indurre comparsa di IVS, nel favorire il deposito di collagene nell'interstizio e in ultima analisi nel facilitare l'insorgenza dell'aritmia. In un'analisi *post-hoc* di pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica depressa inclusi nello studio EMPHASIS-HF, l'eplerenone vs placebo ha dimostrato di poter ridurre in modo significativo il rischio di FA (2,7% vs 4,5%, P<0,05).<sup>7,53</sup>

Comunque su questi dati sono attualmente in corso numerosi studi sperimentali al momento non ancora disponibili.

## Trattamento antitrombotico

L'ipertensione arteriosa è una delle condizioni cliniche comprese negli scores CHADS<sub>2</sub> e nel CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per la valutazione del rischio tromboembolico nella FA e sappiamo che negli studi osservazionali e nei trials clinici sulla FA l'IA è presente dal 60 al 90% dei casi.<sup>36</sup>

Già si è accennato che è sufficiente uno score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc di 1 (e un punteggio di 1 vale per l'ipertensione da sola) per raccomandare un trattamento con anticoagulanti o aspirina. Ma attualmente con uno

score di 1 viene consigliato l'utilizzo degli anticoagulanti, se non controindicati, rispetto all'aspirina, la quale offre una ben modesta protezione nei confronti dello stroke in presenza di FA e non costituisce un'alternativa alla terapia anticoagulante orale (TAO) (l'utilizzo dell'aspirina è consigliato solo quando esistono controindicazioni alla TAO).<sup>32,41,54-56</sup>

Anche la doppia associazione aspirina/clopidogrel ha perso consensi in quanto a parità di rischio emorragico intracranico non protegge come gli anticoagulanti rispetto al rischio tromboembolico. Nell'ACTIVE-W trial [*the atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for the prevention of Vascular Events-Warfarin arm trial* (ACTIVE-W)] la terapia anticoagulante si è dimostrata superiore alla combinazione di clopidogrel/aspirina con una riduzione del rischio relativo di tromboembolia del 40%, senza significative differenze di sanguinamento tra i due bracci.<sup>57</sup>

Se poi si considera che la maggior parte dei pazienti con FA ha uno score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc  $\geq 2$  l'indicazione alla terapia anticoagulante diventa ancora più forte.

Inoltre, tutte le LG sono d'accordo nel raccomandare il trattamento anticoagulante non solo ai pazienti con FA persistente o permanente, ma anche a quelli con FA parossistica, che vengono ormai considerati aver lo stesso livello di rischio.

Tuttavia, non è facile la valutazione del rischio emorragico nel singolo paziente in FA. Attualmente viene utilizzato uno score raccomandato dalle LG europee, HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history, Labile INR, Elderly, Drug consumption/alcohol abuse*), che viene riportato nella Tabella 5.<sup>58</sup>

Un punteggio HAS-BLED  $\geq 3$  richiede una valutazione molto attenta delle condizioni cliniche del paziente e la presenza di IA costituisce un ulteriore fattore di rischio importante per possibili emorragie intracraniche. Vi sono in letteratura evidenze significative circa l'efficacia del trattamento antipertensivo nel ridurre le emorragie intracraniche, sia nei pazienti in terapia antitrombotica che in quelli in terapia antiaggregante.

Nello studio PROGRESS il rapporto tra diminuzione delle emorragie intracraniche e i valori di PA nei pazienti in trattamento antitrombotico è risultato lineare, con episodi di sanguinamento più bassi per PAS  $\leq 113$  mmHg.<sup>59</sup>

Riguardo alla terapia anticoagulante orale, per tutta la seconda metà del secolo scorso essa è stata limitata all'uso degli antagonisti della vitamina K (i derivati cumarinici, dicumarolo e warfarin) con un *international normalized ratio* da mantenere tra 2 e 3, anche se nei pazienti anziani a rischio di emorragia l'orientamento attuale è meno aggressivo, preferendo mantenere l'INR ideale intorno a 2.0.<sup>7,56</sup>

Ma il trattamento con i dicumarolici non è affatto semplice ed è spesso di difficile gestione, per la neces-

sità di frequenti controlli di laboratorio, per interferenze con alimenti e con farmaci, per problemi connessi a patologie concomitanti, all'età avanzata, per differenti risposte interindividuali legate a varianti genomiche degli enzimi metabolizzanti il sistema P450.

Un sottoutilizzo di farmaci anticoagulanti nei pazienti con FA ad alto rischio tromboembolico è stato riscontrato nella maggior parte di 54 studi condotti negli anni 1998-2008: in oltre i 2/3 degli studi condotti su pazienti con FA con precedente stroke o TIA è stato osservato meno del 60% dei pazienti eleggibili era in trattamento anticoagulante efficace.<sup>60</sup>

Anche per tale motivo da anni l'industria farmaceutica ha rivolto la propria attenzione allo sviluppo di nuovi anticoagulanti orali (NAO) di più facile gestione che hanno oggi rivoluzionato l'approccio alla terapia anticoagulante orale, soprattutto per la possibilità di somministrare una dose fissa del farmaco senza necessità di aggiustamenti del dosaggio in base ai parametri laboratoristici.

I NAO sono rappresentati da molecole appartenenti a due categorie: i) gli inibitori diretti della trombina (dabigatran); ii) gli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

In questi anni sono stati pubblicati differenti trials su questi nuovi farmaci, di cui si riporta una breve sintesi nella Tabella 6.

### Dabigatran e lo studio RE-LY

Lo studio RE-LY<sup>61</sup> è uno studio prospettico, randomizzato che ha confrontato in cieco il dabigatran a due differenti dosaggi (110 mg bid oppure 150 mg bid) rispetto alla terapia con warfarin (INR target 2-3) su 18.113 pazienti con FA non valvolare.

I risultati sono riassunti nella Tabella 7.

Dopo questo studio, il dabigatran è stato approvato negli USA al dosaggio di 150 mg bid e 75 mg bid (quest'ultimo dosaggio per CCB 15-30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ed in Europa (*European Medical Agency*, EMA) alle dosi di 110 e 150 mg bid.

**Tabella 5. Punteggio HAS-BLED per la valutazione del rischio emorragico.**

	Fattori di rischio emorragico	Punteggio
H	<i>Hypertension</i>	1
A	<i>Abnormal renal/liver function</i>	1/2
S	<i>Stroke</i>	1
B	<i>Bleeding</i>	1
L	<i>Labile INR</i>	1
E	<i>Elderly (&gt; 65 years)</i>	1
D	<i>Drug consumption/alcohol abuse</i>	1/2

INR, international normalized ratio.



Una nota dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, n. 465) ha disposto la rimborsabilità per entrambi i dosaggi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti affetti da FA non valvolare, in presenza di uno fra i seguenti fattori di rischio: precedente *stroke*/TIA o embolia sistemica, frazione di eiezione del VS <40%, scompenso cardiaco sintomatico classe NYHA  $\geq 2$ , età  $\geq 75$  anni o età  $\geq 65$  anni con associata una fra le seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione arteriosa.<sup>7</sup>

Bisogna ricordare comunque, che a fronte di questi elementi molto rassicuranti, è emersa qualche riserva sulla possibilità di una maggiore incidenza di infarto del miocardio col dabigatran, ma questi dati non sono stati confermati e saranno oggetto di ulteriori approfondimenti.<sup>62,63</sup>

I dati di un ampio sottogruppo dello studio RE-LY, il RELY-ABLE (quasi 6000 pazienti seguiti per oltre 2 anni dopo la conclusione dello studio e che hanno con-

tinuato ad assumere dabigatran alla dose iniziale) hanno confermato nel lungo termine l'efficacia e la sicurezza del dabigatran, anche se i sanguinamenti maggiori sono stati più frequenti con la dose elevata (150 mg bid).<sup>12</sup>

### Rivaroxaban e lo studio ROCKET AF

Lo studio ROCKET AF è un trial in doppio cieco, che ha randomizzato 14.246 pazienti con FA non valvolare warfarin (INR 2-3) e l'inibitore del fattore Xa rivaroxaban, 20 mg/die (15 mg per CCB 30-49 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>14, 63, 64</sup> (Tabella 8).

Occorre ricordare che il numero di strokes nel gruppo rivaroxaban aumentava dopo l'interruzione del farmaco al termine del trial: bisogna tenerne conto quando si debba passare da questo anticoagulante a breve durata d'azione al warfarin, farmaco quest'ultimo che ha un periodo di raggiungimento del target più lungo.<sup>65</sup>

Anche il rivaroxaban ha ottenuto, alla fine del 2011, l'approvazione da parte di *Food and Drug Ad-*

**Tabella 6. Confronto tra gli studi sui nuovi anticoagulanti orali.**

	RE-LY	ROCKET AF	AVERROES	ARISTOTLE
Molecola	Dabigatran vs warfarin	Rivaroxaban vs warfarin	Apixaban vs aspirina	Apixaban vs warfarin
Dose	150 o 110 mg bid vs W (INR 2-3)	20 o 15 mg/die vs W (INR 2-3)	5 mg bid	5 mg bid
N. pazienti	18.113	14.000	5600	18.201
Età media (anni)	71,5	73	70	70
% di pazienti ipertesi	80	90	86	87
Score medio CHADS <sub>2</sub>	2,1	3,5	2,1	2,1
Rapporto con lo <i>stroke</i> tromboembolismo e sanguinamenti	Dabigatran 110 mg non inferiore a W, con riduzione del 20% di sanguinamenti maggiori Dabigatran 150 mg superiore a W con tasso simile di sanguinamenti maggiori	Rivaroxaban non inferiore a W all'analisi <i>intention-to treat</i> superiore all'analisi <i>on-treatment</i> ma senza differenze nei sanguinamenti maggiori	Apixaban superiore ad aspirina, senza differenze nei sanguinamenti maggiori	Apixaban superiore a W, con riduzione dei sanguinamenti maggiori e minori

RE-LY, *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*; ROCKET-AF, *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*; AVERROES, *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*; ARISTOTLE, *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*; W, warfarin bid: bis in die; INR, international normalized ratio.

**Tabella 7. Risultati studio RE-LY.**

	RR dabigatran vs warfarin	
	110 mg bid	150 mg bid
EP primario: <i>stroke</i> e tromboembolismo sistemico	Non inferiorità RR 0,91 P<0,001	Più basso con DRR 0,66 P<0,001
Sanguinamenti maggiori	Più basso	Equivalente
Emorragia intracranica	0,3 P<0,001	0,4 P<=0,001
Sanguinamenti GEL	1,36 P<0,007	1,50 P<0,001

RR, rischio relativo; EP, *end point*; D, dabigatran; GEL, gastroenterologici.

ministration (FDA) ed EMA per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con FA e la rimborsabilità a carico del SSN *per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FA non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, arteriosa, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso stroke o TIA*; successivamente è stata anche approvata la rimborsabilità da parte del SSN *per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e la prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto*.

### Apixaban

Nel 2012 l'apixaban è stato il secondo inibitore del fattore Xa ad essere stato approvato per i pazienti con FA non valvolare. La sua efficacia è stata testata in due trials in fase III, l'AVERROES e l'ARISTOTLE.

Nel trial AVERROES, 55.909 pazienti con FA non valvolare per i quali non era stato ritenuto possibile il trattamento con warfarin sono stati assegnati in cieco ad aspirina (81-324 mg/die) o ad apixaban 5 mg bid (2,5 mg x 2/die in pazienti di età  $\geq 80$  anni, peso  $\leq 60$  kg, creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL). Il trial è stato interrotto prematuramente per una manifesta superiorità del trattamento con apixaban (1,6% vs 3,7%;  $P < 0,001$ ) in assenza di significative differenze in termini di sanguinamento (*hazard ratio* per apixaban 1,13, IC da 0,74 a 1,75;  $P = 0,579^{13}$ ).

Poco dopo la pubblicazione dell'AVERROES è stato pubblicato lo studio ARISTOTLE, che ha confrontato l'apixaban col warfarin. Il trial, che ha arruolato 18.201 pazienti con FA non valvolare è stato randomizzato in cieco a warfarin (INR 2-3) o apixaban 5 mg bid (2,5 mg bid) in pazienti con almeno 2 di questi fattori: età  $\geq 80$  anni, peso  $\leq 60$  kg, creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL). Dopo un FU mediano di 1,8 anni l'apixaban si è dimostrato superiore per la riduzione dello *stroke* o dell'embolismo sistemico (21% di riduzione del rischio di *stroke* o di embolismo sistemico, 31% di riduzione dei sanguinamenti e 11% di riduzione della mortalità totale).<sup>7,66</sup>

Una sottoanalisi recentemente pubblicata ha inoltre evidenziato che il beneficio era indipendente dal tempo in range terapeutico nel gruppo trattato con warfarin.

Sulla base dei risultati degli studi descritti apixaban ha ottenuto alla fine del 2012 l'approvazione della FDA e dell'EMA per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con FA e in Italia nel gennaio 2014 la rimborsabilità da parte del SSN.

Apixaban, dabigatran e rivaroxaban hanno dimostrato efficacia e sicurezza nei pazienti con pregresso *stroke*<sup>67</sup> e differente rischio tromboembolico<sup>68</sup> *naive/experienced*<sup>69</sup> alla TAO con warfarin e indipendente dal *time in therapeutic range*.<sup>70</sup>

### Edoxaban - Studio ENGAGE AF-TIMI 48

I nuovi dati dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) sono stati presentati al Congresso ESC di Cardiologia di Barcellona (2014).

Lo studio ha confrontato due diverse strategie di trattamento *once a day* di edoxaban, una ad alto dosaggio (60 mg o 30 mg in dose-ridotta) e una a basso dosaggio (30 mg o 15 mg in dose-ridotta) vs warfarin, per una mediana di 2,8 anni. L'edoxaban ad alto dosaggio ha mostrato una riduzione del rischio di *stroke* sovrapponibile a quella con basso dosaggio. Rispetto al warfarin si è osservata una minore incidenza di emorragie maggiori e di mortalità totale con entrambi i dosaggi, ma soprattutto col dosaggio minore.<sup>71</sup>

Una metanalisi pubblicata recentemente su *Circulation* ha incluso studi randomizzati di fase II e III che hanno paragonato la terapia con warfarin a quella con differenti NAO (3 studi basati su dabigatran, 4 su rivaroxaban, 2 su apixaban e 3 su edoxaban), per un totale di 54.875 pazienti con FA non valvolare. I risultati della metanalisi, riportati nella tabella allegata, documentano un favorevole effetto dei NAO vs warfarin per la mortalità totale e la mortalità cardiovascolare, per lo *stroke* ed eventi embolici sistemici, per una ridotta comparsa di emorragia intracranica.<sup>72</sup>

**Tabella 8. Risultati studio ROCKET-AF.**

	RR rivaroxaban vs warfarin		Commenti
	Rivaroxaban	Warfarin	
EP primario: <i>stroke</i> e tromboembolismo sistemico	1,7%	2,2%	$P < 0,001$ per non inferiorità
Sanguinamenti totali eventi/100 anni/paziente	14,9	14,5	Simili
	P=0,44		
Emorragia intracranica	RR: 0,67 rispetto al W P=0,002		Meno frequente con rivaroxaban
Sanguinamenti GEL	3,15%	2,16%	Più frequenti con rivaroxiban: $P < 0,001$

RR, rischio relativo; EP, *end point*; W, warfarin; GEL, gastroenterologici.

## Conclusioni

I pazienti con IA presentano un aumentato rischio di FA e l'IA rappresenta il più comune fattore di rischio negli studi osservazionali e nei trials che si occupano di FA. La consapevolezza dell'aumentato rischio di FA nei pazienti con IA può richiedere un controllo clinico più stretto di questi pazienti, per le implicazioni che la FA ha sugli outcomes cardiovascolari. La FA è spesso un'aritmia progressiva che tende a peggiorare nel tempo, a causa delle alterazioni strutturali, anatomiche, elettriche e contrattili che produce: *atrial fibrillation begets atrial fibrillation*.

La FA spesso è accompagnata da una ridotta funzione cardiaca e da un aumentato rischio di tromboembolismo e la sua prevenzione e il suo trattamento sono pertanto necessari. Queste problematiche cliniche sono destinate ad aumentare nei prossimi decenni in considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione, della persistenza di un'alta percentuale di pazienti con ipertensione non controllata, dell'elevato rischio di *stroke* e del peggioramento delle altre comorbidità che accompagnano di FA.

Il trattamento dell'associazione IA/FA include la terapia antipertensiva e la terapia antitrombotica. Tra gli antipertensivi sembrano da preferirsi gli ACEI, gli ARBs, i  $\beta$ -bloccanti soprattutto nella cardiopatia ischemica postinfartuale e nei soggetti con scompenso cardiaco. Anche la terapia antitrombotica si rende praticamente sempre necessaria, previa attenta valutazione del rischio emorragico. Rimane il quesito se siano preferibili gli antagonisti della vitamina K o i NAO, che comunque presentano il grande vantaggio di non richiedere uno stretto monitoraggio laboratoristico e quindi di avere una migliore compliance da parte dei pazienti e di conseguenza una migliore protezione cardiovascolare. Per contro però, la possibilità di disporre di un test che ci indichi lo stato della coagulazione del paziente è un vantaggio non trascurabile, anche considerando il fatto che nessuno dei NAO ha finora a disposizione una terapia specifica efficace di *reverse* della coagulazione in caso di emorragia mag-

giore. A questo riguardo sono in corso vari studi e ricerche ma per ora siamo solo agli inizi (Tabella 9).

Elemento di rilievo, comune a tutti i trials, è la marcata riduzione del rischio emorragico con i NAO, in particolare per quanto riguarda le emorragie cerebrali ed intracraniche, principale causa di sottoutilizzo della TAO.

## Bibliografia

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
3. The AFFIRM investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002;143:991-1001.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
6. Manolis AJ, Agabiti-Rosei E, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention, and treatment. Position paper of the Working Group "Hypertension, Arrhythmias and Thrombosis" of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012;30:239-52.
7. Agabiti Rosei, Borghi C, Volpe M, Salvetti M. Ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale. *Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare* 2014;21:1-12.
8. Nieuwlaet R, Capucci SA, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
9. Nieuwlaet R, Capucci A, Lip GYH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018.

**Tabella 9. Studi randomizzati di fase II e III che hanno paragonato la terapia con warfarin a quella con differenti nuovi anticoagulanti orali (vedi testo).**

	NAO	Warfarin	RR	IC 95%
Mortalità totale %	5,6	6,2	0,89	0,83-0,96
Mortalità cardiovascolare %	3,45	3,65	0,89	0,82-0,98
Stroke ed eventi embolici sistemici %	2,40	3,13	0,77	0,70-0,86
Sanguinamenti maggiori	-	-	0,86	0,72-1,02
Emorragie intracraniche	-	-	0,46	0,39-0,56

NAO, nuovi anticoagulanti orali; RR, rischio relativo; IC, intervallo di confidenza.

10. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA-AF study. *Int J Cardiol* 2013;167: 2895-903.
11. Campanini M, Frediani R, Artom A, et al. Real-world management of atrial fibrillation in Internal Medicine units: the FADOI 'FALP' observational study. *J Cardiovasc Med* 2013;14:26-34.
12. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELYABLE) study. *Circulation* 2013;128:237-43.
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364 806-17.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883.
15. Wyse DJ, Gersh BJ. Atrial fibrillation: a perspective thinking inside and outside the box *Circulation* 2004; 109:3089-95.
16. Verdecchia P, Reboldi GP, Roberto Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:216.
17. Bruce M, Psaty BM, Teri A, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
18. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982-9.
19. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, et al. Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation* 2007;115:2931-8.
20. Aviles RJ, David O, Martin DO, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108: 3006-10.
21. Tsioufis C, Syrseloudis D, Hatziyianni A, et al. Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2010;23:202-7.
22. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, et al. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:764-70.
23. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
25. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-9.
26. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403-11.
27. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2023-31.
28. Atrial fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
29. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010;7:433-7.
30. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
31. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am College Cardiol* 2014;130:2071-104.
32. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-429.
33. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840-4.
34. Schnabel RB, Aspelund T, Li G, et al. Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in whites and African Americans. *Arch Intern Med* 2010;170:1909-17.
35. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
36. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827-37.
37. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1785-92.
38. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006; 27:512-8.
39. Salehian O, Healey J, Stambler B, et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007;154:448-53.
40. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
41. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by reninangiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2299-307.
42. Li TJ, Zang WD, Chen YL, et al. Reninangiotensin system inhibitors for prevention of recurrent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2013;67:536-43.
43. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
44. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators; Yusuf S, Teo K, et al. Effects of

- the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
45. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
  46. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007;99:1544-8.
  47. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-17.
  48. Marott SCW, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35:1205-14.
  49. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by  $\beta$ -blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457-62.
  50. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152:78-84.
  51. Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, et al. VERDICT: the verapamil versus digoxin cardioversion trial: a randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:766-9.
  52. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ, et al. Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 2000;101:200-6.
  53. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598-603.
  54. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
  55. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
  56. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127:1916-26.
  57. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVEW): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
  58. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
  59. Arima H, Anderson C, Omai T, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012;43:1675-7.
  60. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-45.
  61. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
  62. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
  63. Steinberg, BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ* 2014;348:g2116.
  64. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
  65. Mahaffey KW, Hellkamp AS, Patel MR, et al. End of study transition from study drug to open-label vitamin K antagonist therapy: the ROCKET AF experience. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:470-8.
  66. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
  67. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503-11.
  68. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1749-58.
  69. Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation trial. *AHJ* 2013;166:549-58.
  70. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, on behalf of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:2166-76.
  71. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
  72. Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-91.

# Rene e ipertensione arteriosa: storia di una relazione complicata. Quale ruolo per l'internista?

Dario Manfellotto, Federica Lorenzi

UOC Medicina Interna, Centro Ipertensione arteriosa e gestazionale, Ospedale Fatebenefratelli, Roma, Italia

## RIASSUNTO

L'Internista deve saper riconoscere, prevenire e fronteggiare le malattie renali. Le nefropatie primitive rappresentano una percentuale limitata dei pazienti nefropatici e delle nefropatie terminali che conducono all'emodialisi e in alcuni casi al trapianto. Malattie aterogene, come l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie e il diabete mellito colpiscono come un'epidemia pazienti di età matura e gli anziani che fanno riferimento ai reparti di Medicina Interna e che l'Internista deve saper trattare. Il rapporto collaborativo deve essere costante con il nefrologo, ancor meglio se al tempo stesso internista-nefrologo, per una precoce valutazione dell'entità del coinvolgimento renale e per una terapia atta a prevenire le complicazioni ed a rallentare il più possibile, con un adeguato trattamento, il deterioramento della funzione renale. Le modificazioni morfologiche che avvengono nel corso dell'ipertensione cronica variano in relazione alla grandezza del vaso e al tipo di tessuto. Tali alterazioni hanno un peso molto rilevante a livello renale e infatti l'ipertensione non compare in presenza di reni normali. L'ipertensione è frequentemente associata alle malattie renali acute e croniche, nelle quali l'aumento dei valori pressori è primariamente causato da un'ipervolemia, come dimostrato dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dall'aumento del peptide natriuretico atriale. La malattia nefrovascolare è un'importante, ma potenzialmente correggibile causa di ipertensione secondaria. Una stenosi dell'arteria renale può essere rilevata in molti soggetti con malattia coronarica e malattia aterosclerotica periferica o aortica. L'internista deve potersi districare fra le varie forme di ipertensione e adottare gli schemi terapeutici più indicati in considerazione della complessità e delle comorbidità che la maggioranza dei pazienti presentano, all'interno di questa relazione complicata fra rene e ipertensione arteriosa.

## Introduzione

Fra le tante condizioni cliniche che l'Internista deve saper riconoscere, prevenire e fronteggiare, vi sono sicuramente le malattie renali. Le nefropatie primitive rappresentano una percentuale limitata dei pazienti nefropatici e delle nefropatie terminali che conducono all'emodialisi e in alcuni casi al trapianto. Nella maggioranza dei casi la compromissione della funzione renale si verifica nell'ambito di malattie sistemiche che colpiscono l'organismo nella sua totalità. Le malattie aterogene, come l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie e il diabete mellito, che interessano in modo isolato o in associazione, almeno il 40% della popolazione adulta, sono responsabili dell'insorgenza della nefrosclerosi che progressivamente compromette il rene fino all'insufficienza renale terminale.

Corrispondente: Dario Manfellotto, Direzione Scientifica Fatebenefratelli, Lungotevere de' Cenci 5, 00186 Roma, Italia.  
Fax: +39.06.6837360.  
E-mail: dario.manfellotto@afar.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright D. Manfellotto e F. Lorenzi, 2015  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:189-196

Tutte queste condizioni morbose colpiscono come un'epidemia pazienti di età matura e gli anziani che fanno riferimento ai reparti di Medicina Interna e che l'Internista deve saper trattare. Il rapporto collaborativo deve essere costante con il nefrologo, ancor meglio se al tempo stesso internista-nefrologo, per una precoce valutazione dell'entità del coinvolgimento renale e per una terapia atta a prevenire le complicazioni ed a rallentare il più possibile, con un adeguato trattamento, il deterioramento della funzione renale, come i grandi trial clinici hanno insegnato, a partire dagli anni novanta. Il dato più eclatante, infatti, e che rappresenta per l'internista una sfida che mette alla prova le sue capacità diagnostiche e la possibilità di realizzare terapie integrate e complesse, è che l'associazione fra le alterazioni funzionali renali e gli eventi vascolari si è rivelata sempre più stretta. La presenza di insufficienza renale anche di modesta entità e/o la presenza di microalbuminuria o di proteinuria sono potenti indicatori di rischio o danno vascolare, poiché un'alterazione renale di qualsiasi grado correla o fa aumentare in maniera significativa il rischio di morte vascolare o di nuovi eventi vascolari maggiori.

## Fisiopatologia

Le modificazioni strutturali della parete vascolare umana in risposta allo sviluppo dell'ipertensione sono ben caratterizzate. Includono la comparsa di cellule

muscolari lisce nell'intima, l'ispessimento della media per un aumento del numero o della grandezza delle cellule muscolari lisce per deposizione di matrice extracellulare e un incremento dei vasa vasorum nell'avventizia.<sup>1-5</sup>

Le modificazioni morfologiche che avvengono nel corso dell'ipertensione cronica variano in relazione alla grandezza del vaso e al tipo di tessuto.<sup>4-8</sup> Le arteriole sono la sede dove si verifica il maggior aumento delle resistenze vascolari e quindi il più importante dal punto di vista funzionale. La modificazione più precoce a livello delle arteriole, osservata nei modelli animali, in seguito all'insorgenza di ipertensione è stata l'ispessimento della media.<sup>9-11</sup> Questa è la conseguenza di almeno tre processi: la deposizione di matrice, l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce e la loro iperplasia. Nelle arteriole e nei vasi di piccolo calibro, l'iperplasia è più pronunciata dell'ipertrofia.<sup>10,11</sup> Inoltre, nei vasi di piccolo calibro è stato osservato un rimodellamento strutturale.<sup>2,3,7,12</sup> Il rimodellamento del vaso avviene allorché le cellule muscolari lisce della media si alterano, determinando un restringimento del lume senza variazioni del numero e del volume cellulare; successivamente si osserva lo sviluppo di una neo-intima con comparsa di cellule muscolari lisce all'interno della lamina elastica interna, e per ultimo si può verificare il riassorbimento con scomparsa dei vasi sanguigni nei tessuti, nell'ambito di un processo denominato *rarefazione*.

Nell'ipertensione umana, l'evoluzione di questi eventi è meno conosciuta, sebbene processi patologici simili siano stati osservati in campioni autoptici e biotici di pazienti con ipertensione essenziale.<sup>4,5,7,12</sup>

Oltre a queste alterazioni correlate alle attività passive del vaso, ne sono state osservate altre correlate alle attività dinamiche del vaso. Esiste ormai una forte evidenza che nell'ipertensione avvengono molteplici alterazioni funzionali dell'endotelio con aumentata liberazione di fattori vaso costrittori e ridotta produzione di sostanze ad azione vasodilatatrice. Furchgott e Zawadzki<sup>13</sup> sono stati i primi ad evidenziare che l'endotelio era in grado di produrre un fattore di rilassamento dopo stimolazione con acetilcolina dimostrando che essa agisce come vasodilatatore in presenza di un endotelio intatto e da vasocostrittore in assenza di endotelio. Un ulteriore progresso è stato compiuto da Moncada,<sup>14,15</sup> che ha dimostrato come il nitrossido (NO) potesse essere prodotto dall'endotelio a partire dalla L-arginina.

Le alterazioni della funzione (azione) di NO possono essere riassunte in: i) aumentata degradazione: NO viene rapidamente degradato da un'ampia varietà di radicali liberi dell'ossigeno e sono numerose le evidenze che dimostrano un aumento dei radicali liberi dell'ossigeno nell'aterosclerosi e nell'ipertensione;<sup>16,17</sup> ii) ridotta produzione: la produzione di NO da parte

della NO sintetasi (eNOS) richiede arginina, che sembra essere presente in eccesso nella cellula. Comunque, è possibile che alterazioni dell'attivazione di eNOS limitino la produzione di NO in risposta ad uno stimolo fisiologico come l'aumento di flusso; iii) alterata risposta endoteliale a stimoli fisiologici: le risposte flusso dipendenti potrebbero essere alterate da modificazioni dell'accoppiamento tra forze biomeccaniche e aumento di calcio o da altri meccanismi post traduzione dell'RNA messaggero che regolano la funzione di eNOS.<sup>18</sup>

In conclusione, la riduzione della produzione endotelio dipendente è una delle alterazioni fondamentali della parete vasale nell'ipertensione cronica.

Queste alterazioni vascolari in corso di ipertensione hanno un peso molto rilevante a livello renale e infatti l'ipertensione non compare in presenza di reni normali, liberi da fattori non fisiologici che influenzino il riassorbimento di cloruro di sodio e siano capaci di determinare variazioni di pressione arteriosa sistemica.

Nell'ipertensione essenziale, le alterazioni renali fisiologiche e patologiche spesso precedono quelle riscontrabili in altri organi.

La più precoce variazione fisiologica dell'ipertensione essenziale è di natura emodinamica: inizialmente la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) non si modifica mentre il flusso plasmatico renale totale diminuisce (aumentata frazione di filtrazione).<sup>19,20</sup>

---

## Insufficienza renale e ipertensione

L'ipertensione è frequentemente associata alle malattie renali acute e croniche, particolarmente ai disturbi glomerulari o vascolari.<sup>21</sup> I pazienti con malattia acuta glomerulare, come la glomerulonefrite post streptococcica, tendono ad avere un aumento del volume extracellulare con conseguente edema per effetto della sodio ritenzione.<sup>22</sup> Di conseguenza l'aumento dei valori pressori è primariamente causato da un'ipervolemia, come dimostrato dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e aumento della produzione di peptide natriuretico atriale.<sup>23</sup> Sebbene questi cambiamenti siano più rilevanti in condizioni di grave malattia, l'incidenza di ipertensione è aumentata anche in pazienti con una normale concentrazione di creatinina sierica.<sup>24</sup>

Pertanto si ritiene che, sia una predisposizione familiare all'ipertensione, sia l'espansione del volume, possano essere importanti in questo contesto. Studi sperimentali sulla sindrome nefrosica e sulla glomerulonefrite suggeriscono che la ritenzione di sodio in questi disturbi sia dovuta ad un aumentato riassorbimento nei tubuli collettori.<sup>25</sup>

Sono state individuate nella malattia glomerulare due diverse alterazioni di funzione al livello del tubulo collettore, entrambi le quali potrebbero far aumentare

il riassorbimento di sodio: i) relativa resistenza al peptide natriuretico atriale, dovuta almeno in parte ad una più rapida degradazione del secondo messaggero GMP ciclico (guanosina monofosfato) dall'enzima fosfodiesterasi;<sup>24</sup> ii) aumento dell'attività della pompa Na-K-ATPasi nel tubulo collettore corticale, ma non in altri segmenti del nefrone.<sup>26</sup>

L'ipertensione è comune anche nelle malattie vascolari acute, come le vasculiti o la sclerodermia. In questi contesti l'incremento della pressione sanguigna è indotto dall'attivazione del sistema renina-angiotensina, piuttosto che dall'espansione del volume.<sup>22</sup> Questa differenza nel meccanismo patogenetico tra malattia vascolare e glomerulare ha una notevole importanza terapeutica.

Nei pazienti con malattia renale cronica, l'ipertensione è presente in una percentuale dell'80-85%.<sup>27</sup> La prevalenza di ipertensione è elevata nei pazienti con danno renale e normale velocità di filtrazione glomerulare e aumenta ulteriormente quando diminuisce la velocità di filtrazione glomerulare. I dati del grande studio MDRD (*modification of diet in renal disease study*), per esempio hanno mostrato che la prevalenza di ipertensione è aumentata progressivamente dal 65 al 95% quando il VFG diminuiva da 85 a 15 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>.<sup>28</sup>

Un insieme di fattori possono contribuire all'incremento di prevalenza della ipertensione nei pazienti con nefropatia cronica: i) la sodio ritenzione è generalmente di primaria importanza anche se il grado di espansione del volume extracellulare può essere insufficiente per indurre edema; ii) l'aumentata attività del sistema renina-angiotensina è spesso responsabile dell'ipertensione che persiste anche dopo il ripristino della normovolemia, particolarmente in pazienti con malattia vascolare, poiché l'ischemia renale è un potente impulso di secrezione di renina; iii) l'ipertensione può essere causata da fattori che contribuiscono allo sviluppo della malattia renale (per es. la nefrosclerosi ipertensiva); iv) l'ipertensione può derivare da una maggiore attività del sistema nervoso simpatico;<sup>29</sup> v) l'iperparatiroidismo secondario aumenta la concentrazione di calcio intracellulare, che può portare a vasoconstrizione e ipertensione;<sup>30</sup> vi) il trattamento con eritropoietina può far aumentare la pressione sanguigna, un effetto che è in parte correlato al grado di incremento del valore dell'ematokrito; vii) l'alterata sintesi di NO e l'alterata vasodilatazione endotelio mediata sono state dimostrate in pazienti uremici.<sup>31</sup>

In aggiunta a questi appena citati, i pazienti con nefropatia terminale hanno una più alta probabilità di avere una pressione sistolica isolata<sup>32</sup> con maggiore rigidità aortica e spesso non presentano il calo pressorio notturno (*non-dippers*) come possibile fattore di rischio per le complicanze dell'ipertensione.<sup>33</sup>

Il trattamento dell'ipertensione anche lieve è im-

portante nei pazienti con nefropatia cronica per proteggere il paziente dalla progressiva perdita della funzione renale. Siamo d'accordo con le *Clinical Practice Guidelines for Kidney Disease* (KDIGO) che l'obiettivo pressorio dipenda dal grado di proteinuria: nei pazienti affetti da nefropatia con proteinuria, solitamente definita come maggiore o uguale a 500 mg/die, la pressione arteriosa dovrebbe essere abbassata a valori inferiori a 130/80 mmHg. Nei pazienti con nefropatia non proteinurica la pressione arteriosa dovrebbe essere tenuta al di sotto di 140/90 mmHg.

Per il raggiungimento dell'obiettivo pressorio nei pazienti con nefropatia cronica in genere è necessaria la terapia di associazione.<sup>34</sup> Nei pazienti con nefropatia cronica proteinurici si consiglia l'utilizzo di ACE (*angiotensin-converting enzyme*) inibitori o ARBs (*angiotensin receptor blockers*) come farmaci di prima linea. Sugeriamo diuretici e calcio antagonisti come agenti di seconda linea.

Nei pazienti proteinurici con edema, la terapia iniziale di solito è costituita da un inibitore dell'angiotensina e da un diuretico, che aumentando il rilascio di renina, può anche incrementare l'effetto antipertensivo dell'ACE-inibitore.<sup>35,36</sup> Se è necessaria un'ulteriore terapia antipertensiva si consiglia un calcio antagonista non diidropiridinico (per es., diltiazem o verapamil) per il modesto ma presente effetto antiproteinurico, superiore a quello delle diidropiridine.<sup>37</sup>

Come indicato nella Figura 1, l'emodinamica renale con la caratteristica autoregolazione della pressione intraglomerulare svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia e nella scelta dei farmaci antipertensivi. Infatti, la pressione intraglomerulare si mantiene normalmente costante anche in presenza di ampie variazioni di pressione arteriosa media. Tale comportamento si manifesta anche negli ipertesi con funzione renale normale, anche se tutto avviene su valori pressori medi più alti.

Al contrario, in pazienti ipertesi ma con nefropatia, la variabilità della pressione intraglomerulare oscilla in un ambito molto più stretto, con il rischio che variazioni della pressione arteriosa possano bruscamente far ridurre o far aumentare la pressione intraglomerulare, con conseguenze rilevanti sulla funzione renale (Figura 1).

## Ipertensione nefrovascolare

La malattia nefrovascolare è un'importante, ma potenzialmente correggibile causa di ipertensione secondaria. La frequenza con la quale si verifica è variabile. Essa rappresenta meno dell'1% dei casi di ipertensione lieve e moderata.<sup>38</sup> Al contrario, la prevalenza è molto più alta nei pazienti con ipertensione grave o resistente.<sup>39</sup> Circa il 10 e il 45% dei pazienti bianchi con ipertensione grave o maligna hanno una stenosi dell'arteria renale. Una stenosi può essere ri-



levata in molti soggetti con malattia coronarica (dal 10 al 14%) e malattia aterosclerotica periferica o aortica (24-35%).<sup>40</sup> Per ragioni ancora non ben chiarite, la malattia nefrovascolare è meno frequente nei pazienti neri (4-5%).

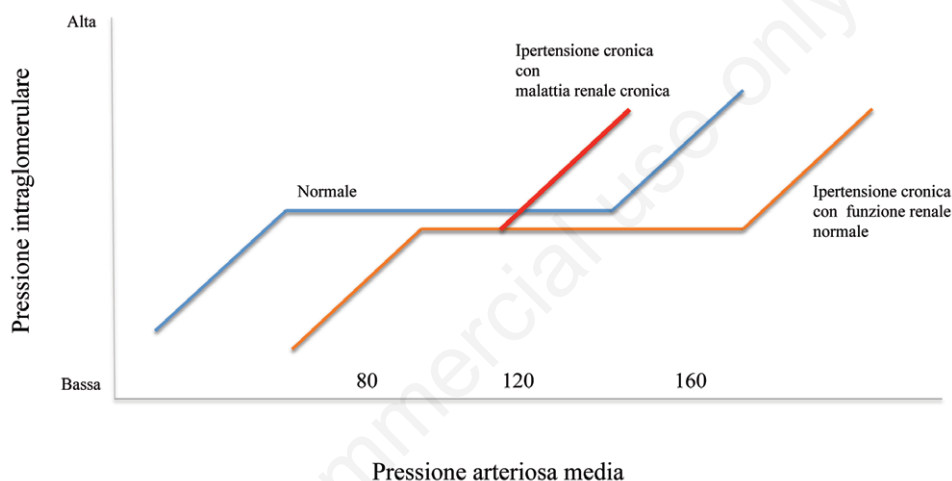
Nella patogenesi della ipertensione arteriosa bisogna tener conto del ruolo svolto dalla nefroangiosclerosi. Classicamente, *con questo termine si intendono quelle condizioni morbose in cui il rene è danneggiato da una permanente ipertensione arteriosa attraverso l'intermediario di una alterazione diffusa del circolo arterioso intrarenale* (V. Cagli, 1976).

Dal punto di vista istopatologico, secondo Ascenzi *con il termine nefrosclerosi si sogliono definire processi di sclerosi renale indotti da vasculopatie arteriose che*

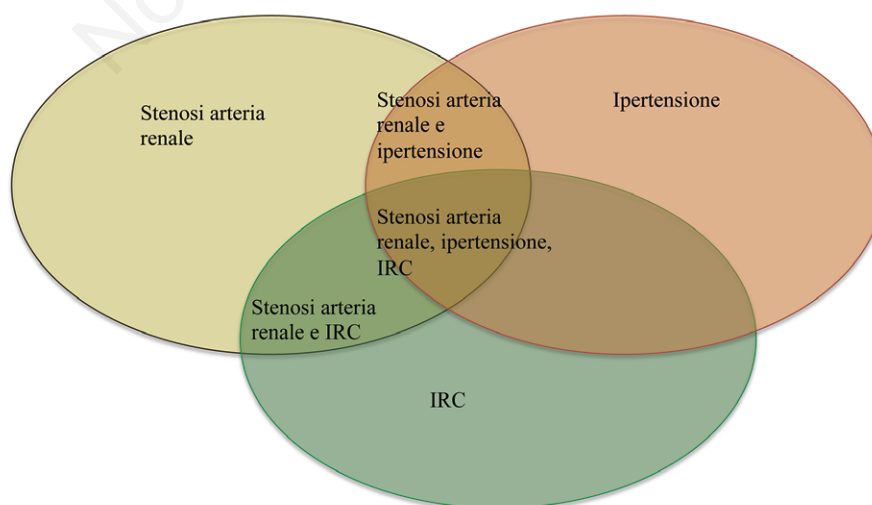
*si sviluppano in stretta connessione con l'arteriosclerosi e l'ipertensione. In tal senso appare giustificata la proposta di sostituire il termine nefrosclerosi con quello più limitato di nefroangiosclerosi. Dette affezioni comprendono l'arteriolonefrosclerosi o nefrosclerosi benigna o rene grinzoso primitivo, e la nefrosclerosi maligna o rene grinzoso genuino* (A. Ascenzi, 1976).

Un elemento di particolare rilevanza clinica è la presenza e in molti casi la coesistenza di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa e insufficienza renale (Figura 2).<sup>41</sup>

Sulla base di tale rilievo, si tende a distinguere la *malattia reno-vascolare*, come un'alterazione vascolare a carico dell'arteria renale (o dei suoi rami), prevalentemente di natura aterosclerotica, che può



**Figura 1. Autoregolazione della pressione intraglomerulare.**



**Figura 2. Correlazione tra stenosi dell'arteria renale, ipertensione, insufficienza renale cronica (IRC).** Modificato da Safian NEJM, 2001.<sup>41</sup>

associarsi ad alterazioni della funzione renale e/o ad ipertensione, e la cosiddetta *nefropatia ischemica*, ossia l'alterazione della funzione renale secondaria ad ipoperfusione renale, causata da stenosi/ostruzione dell'arteria e/o da stenosi/ostruzione delle arterie intraparenchimali pre-glomerulari.

I due termini indicano, quindi, la causa (malattia renovascolare) e l'effetto (nefropatia ischemica).

Gli indizi clinici per sospettare ipertensione nefrovascolare sono: i) ipertensione grave o resistente, definita come la persistenza di ipertensione nonostante l'uso concomitante di tre agenti antipertensivi di differenti classi, compreso un diuretico; ii) un aumento recente della pressione in pazienti precedentemente normotesi; iii) età inferiore a 30 anni; iv) ipertensione di grado elevato e segni di danno d'organo, come emorragie retiniche o papilledema, scompenso cardiaco, disturbi neurologici o insufficienza renale acuta); v) brusco deterioramento della funzione renale durante la terapia antipertensiva in particolar modo con ACE-inibitori o ARB; vi) ipertensione in pazienti con aterosclerosi diffusa; vii) ipertensione grave in paziente con ipo-atrofia renale monolaterale; viii) ipertensione grave in pazienti con episodi ricorrenti di edema polmonare acuto o insufficienza cardiaca refrattaria con funzione renale compromessa; ix) presenza di un soffio sisto-diastolico addominale (dato questo che ha una sensibilità del 40%, ma ha una specificità del 99%);<sup>42</sup> x) sospetta malattia fibromuscolare in un paziente giovane.

Appare importante sottolineare che la stenosi fibromuscolare fa parte di una sindrome infiammatoria (displasia fibromuscolare), non compromette di regola la funzione renale globale, attiva il sistema renina-angiotensina e guarisce con angioplastica e stent.

La stenosi aterosclerotica, invece, fa parte di una malattia aterosclerotica generalizzata, compromette la funzione renale, attiva il sistema renina-angiotensina in modo variabile e può giovare della rivascolarizzazione, ma si sovrappone al danno vascolare intrarenale.

In sintesi la conferma con immagini di una stenosi dell'arteria renale può essere indicata in pazienti per i quali la storia è suggestiva sulla base di una valutazione generale dei fattori di rischio.

Esiste poi una valutazione clinica generale sulla scelta terapeutica nei riguardi di una stenosi arteriosa renale, che si può sintetizzare in una serie di domande che l'Internista si deve porre:

- Il paziente è iperteso?
- La stenosi è causa di ipertensione?
- Il rene è normale?
- C'è insufficienza renale?
- La progressione dell'insufficienza renale è rapida?
- La stenosi è causa di insufficienza renale?
- Vi sono altri sintomi emodinamici?
- È possibile la terapia con ACEI o ARB?

Bisogna ricordare però che gli esami di imaging per la conferma di ipertensione nefrovascolare sono associati nei pazienti con funzione renale già compromessa a rischio di sviluppare nefropatia indotta da contrasto e fibrosi sistemica nefrogenica. Pertanto i test di diagnostica per immagini con utilizzo di contrasto dovrebbero essere effettuati con molta attenzione e cautela nei pazienti che hanno un rischio moderato o basso di malattia renovascolare o che rispondano alla terapia.<sup>43</sup>

Il gold standard per la diagnosi di una stenosi dell'arteria renale è l'arteriografia, tuttavia una serie di test meno invasivi si sono rivelati utili:<sup>44</sup> l'ultrasonografia doppler, l'angio-tomografia computerizzata (TC) spirale, l'angiografia con risonanza magnetica (MRA).

Suggeriamo il seguente approccio diagnostico per la valutazione della malattia nefrovascolare in paziente con insufficienza renale (VFG <30 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>): in prima linea il Doppler delle arterie renali,<sup>45</sup> con valutazione del gradiente trans-stenotico, del rapporto aorta/arteria renale e dell'indice di resistenza intrarenale.

Se il valore del VGF è inferiore a 30 mL/min gli esami con mezzo di contrasto (mdc) sono sempre controindicati per l'alto rischio di nefrotossicità. Solo in casi di estrema necessità va considerata la possibilità di un trattamento emodialitico successivo alla procedura. Vi è comunque l'opportunità, soprattutto con apparecchiature di risonanza magnetica più moderne e potenti, di eseguire esami senza mdc che consentono una ricostruzione dei vasi arteriosi abbastanza indicativa.

Se il valore del GFR è superiore a 30 mL/min, per eseguire l'angio TC spirale, a causa del rischio di nefropatia da contrasto, bisogna prima di avere effettuato misure di prevenzione per la nefrotossicità da contrasto (idratazione + acetilcisteina).

Anche se la MRA con gadolinio è stata ampiamente utilizzata in passato soprattutto per evitare nefropatia da mdc iodato, oggi il suo uso è limitato nei pazienti con VFG inferiore a 30 mL/min a causa del rischio di fibrosi sistemica nefrogenica, e dal punto di vista della valutazione delle immagini, dal problema della sovrastima del grado di stenosi, per una bassa specificità dell'esame.

In una recente review di Rossi del 2014<sup>46</sup> viene riportata la metanalisi dei trials clinici osservazionali randomizzati confrontando il trattamento medico con la terapia endovascolare per il controllo dell'ipertensione in rapporto alla variazione della funzione renale.

Sono stati presi in considerazione i seguenti dati: la differenza di valori medi sistolici e diastolici di pressione arteriosa al basale e al follow-up, la creatinemia, il numero di farmaci assunti al follow-up, gli eventi incidenti (infarto del miocardio, ictus e peggioramento della funzione renale), la mortalità, il rischio cumulativo di sviluppare insufficienza cardiaca.

Secondo gli Autori, i risultati degli studi osserva-

zionali indicano che la rivascolarizzazione con o senza posizionamento di stent non esclude il raggiungimento di un miglior controllo pressorio né danneggia il rene ma eventualmente il contrario. Una metanalisi di tutti gli studi disponibili che confronta il trattamento endovascolare con la terapia medica ha mostrato che il trattamento endovascolare è associato ad un miglior controllo di pressione arteriosa diastolica al follow up. D'altra parte resta da valutare se i pazienti con diabete mellito rappresentino un gruppo a rischio cardiovascolare più elevato, e debbano essere trattati con approccio più aggressivo di rivascolarizzazione. Tale argomento dovrà essere affrontato in specifici trials randomizzati e controllati, poiché al momento la letteratura non fornisce alcuna prova conclusiva.<sup>46</sup>

Restano comunque a nostro avviso criteri clinici indicativi a favore o contro la rivascolarizzazione.

#### Criteri clinici a favore della rivascolarizzazione renale

- Ipertensione resistente
- Inefficacia della terapia medica nonostante dosi piene di 3 farmaci, compreso un diuretico
- Necessità assoluta di ACE inibizione/bloccanti angiotensina con FG angiotensina-dipendente
- Insufficienza renale progressiva
- Reni *salvabili*
- Aumento recente della creatinina
- Perdita di FG durante terapia antipertensiva, per esempio con ACE-inibitori o ARB
- Conservato flusso diastolico renale (basso indice di resistenza intrarenale)
- Congestione circolatoria, edema polmonare ricorrente tipo *flash*
- Insufficienza cardiaca congestizia refrattaria con stenosi bilaterale delle arterie renali

#### Criteri clinici contro la rivascolarizzazione renale

- Pressione arteriosa ben controllata con funzione renale stabile
- Stenosi arteriosa invariata agli esami di imaging di controllo
- Età avanzata e/o aspettativa di vita breve
- Numerose comorbidità che rendono la rivascolarizzazione troppo a rischio
- Alto rischio o precedente esperienza di malattia ateroembolica
- Altre concomitanti nefropatie che provocano una progressiva perdita di funzione renale (nefropatia diabetica)

### Preeclampsia e rene

La preeclampsia è una malattia multi sistemica caratterizzata dalla nuova insorgenza di ipertensione e

proteinuria con rilievo di danno d'organo che si instaura nella seconda metà della gravidanza, e che fa aumentare il rischio di mortalità e morbilità materno e fetale.<sup>47,48</sup>

La gravidanza si può complicare con la sola ipertensione gestazionale, ma con notevole frequenza possono comparire segni di interessamento renale con proteinuria o con insufficienza renale.

L'ipertensione gestazionale si riferisce all'ipertensione senza proteinuria o altri segni e sintomi di preeclampsia che si sviluppa dopo 20 settimane di gestazione. Se l'ipertensione persiste oltre le 12 settimane dopo il parto, è altamente probabile che vi fosse un'ipertensione cronica preesistente mascherata dalla diminuzione fisiologica della pressione arteriosa che di regola si verifica nel primo periodo di gravidanza.

Nel 2013, l'*American College of Obstetrics and Gynecologists* ha sminuito il valore della proteinuria come criterio essenziale per la diagnosi di preeclampsia, puntando maggiormente l'attenzione su vari segni di sofferenza d'organo e sulla presenza di gravi manifestazioni cliniche (*severe features*).<sup>49</sup>

In tutto il mondo, dal 10 al 15% delle morti materne sono associate a preeclampsia/eclampsia.<sup>49,50</sup> Negli Stati Uniti, la preeclampsia/eclampsia è una delle quattro principali cause di morte materna insieme a emorragie, malattie cardiovascolari e tromboembolismo.<sup>51,52</sup>

La fisiopatologia della preeclampsia coinvolge fattori materni fetali e placentari, e in particolare viene chiamato in causa un anomalo impianto del trofoblasto con alterazione della circolazione placentare.<sup>53,54</sup> Queste anomalie possono provocare ipoperfusione placentare, con ipossia e ischemia, cui fa seguito la produzione di fattori anti-angiogenici circolanti e di altre sostanze che possono causare ulteriore vasocostrizione e diffusa disfunzione endoteliale materna, aumento della permeabilità vascolare, attivazione del sistema di coagulazione, anemia microangiopatica, ipertensione e proteinuria.<sup>55</sup>

Il rene è l'organo dove è maggiormente manifesto il danno endoteliale correlato alla preeclampsia. Una proteinuria >300 mg nelle 24 ore esprime la presenza di danno glomerulare e l'incremento della proteinuria correla con la progressione della preeclampsia.<sup>56</sup> Le alterazioni istologiche descritte nelle donne con preeclampsia che sono state sottoposte a biopsia renale, o rilevate nei campioni autoptici di gravide decedute per tali complicanze, sono definite con il termine di *endoteliosi glomerulare*<sup>57</sup> e sono caratterizzate da rigonfiamento delle cellule endoteliali, perdita di finestre e occlusione dei lumi capillari.

L'internista di fronte ad una gravidanza complicata deve saper identificare correttamente la complicanza ipertensiva e/o renale e adottare tutte le iniziative terapeutiche previste, con una sapiente scelta dei farmaci più idonei e utilizzabili in gravidanza, collaborando attivamente con l'ostetrico-ginecologo.

## Conclusioni

La *relazione complicata* fra rene e ipertensione mette costantemente alla prova il Medico Internista, che si trova a dover porre una diagnosi corretta della compromissione renale e del ruolo del rene nella patogenesi dell'ipertensione. In questi casi, bisogna fare ricorso alle tecniche diagnostiche di laboratorio, strumentali e di imaging che consentano una corretta diagnosi.

La scelta terapeutica, alla luce delle attuali conoscenze, può prevedere a seconda dei casi anche il ricorso a tecniche di rivascolarizzazione renale che possono trovare spazio nel singolo caso, sulla base di un completo e profondo ragionamento clinico, in un rapporto di collaborazione multidisciplinare che è al centro dell'assistenza ospedaliera.

## Bibliografia

- Chobanian AV. Corcoran lecture: adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hypertension* 1990;15:666-74.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990;70:921-61.
- Mulvany MJ. Abnormalities of resistance vessel structure in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18:13-20.
- Heagerty AM. Changes in vascular morphology in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991;5:3-8.
- Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, et al. Small artery structure in hypertension: dual process of remodelling and growth. *Hypertension* 1993;21:391-7.
- Ku DN, Giddens DP. Pulsatile flow in a model carotid bifurcation. *Arteriosclerosis* 1983;3:31-9.
- Korsgaard N, Mulvany MJ. Cellular hypertrophy in mesenteric resistance vessels from renal hypertensive rats. *Hypertension* 1988;12:162-7.
- Mulvany MJ, Baadrup U, Gundersen HJG. Evidence for hyperplasia in mesenteric resistance vessels of spontaneously hypertensive rats using a three-dimensional disector. *Circ Res* 1985;57:794-800.
- Mulvany MJ, Hansen PK, Aalkjaer C. Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrower lumen, a thicker media and a greater number of smooth muscle cell layers. *Circ Res* 1978;43:854-64.
- Owens G. Alterations in vascular smooth muscle mass in the spontaneously hypertensive rat: Role of cellular hypertrophy, hyperploidy and hyperplasia. *Cir Res* 1982;51:280-9.
- Owens GK. Influence of blood pressure on development of aortic medial smooth muscle hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1987;9:178-87.
- Schwartz SM, Majesky MW, Dilley RJ. Vascular remodeling in hypertension and atherosclerosis. In: Laragh J, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1990. pp 521-539.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-86.
- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize NO from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-6.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxin factor. *Nature* 1987;327:524-6.
- Crawford DW, Blankenhorn DH. Arterial wall oxygenation, oxyradicals, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991;89:97-108.
- Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol* 1989;70:737-57.
- Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: Which, where, how, and why? *J Clin Invest* 1997;100: 2146-51.
- Bradley SE. Physiology of essential hypertension. *Am J Med* 1948;4:398-415.
- De Leeuw PW, Kho TL, Falke HE, et al. Hemodynamic and endocrinological profile of essential hypertension. *Acta Med Scand Suppl* 1978;622:5-86.
- Bakris GL, Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *Kidney Int* 2009;75:449-52.
- Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008;52:475-85.
- Rodríguez-Iturbe B, Colic D, Parra G, Gutkowska J. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int* 1990;38:512-7.
- Valentin JP, Qiu C, Muldowney WP, et al. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1992;90:1302-12.
- Buerkert J, Martin DR, Trigg D, Simon EE. Sodium handling by deep nephrons and the terminal collecting duct in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1991;39:850-7.
- Zolty E, Ibnou-Zekri N, Izui S, et al. Glomerulonephritis and sodium retention: enhancement of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity in the collecting duct is shared by rats with puromycin induced nephrotic syndrome and mice with spontaneous lupus-like glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2192-5.
- Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:S13-20.
- Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996;28:811-21.
- Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004;65: 1568-76.
- Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993;43:700-5.
- Passauer J, Pistrosch F, Büssemaker E, et al. Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in

- uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:959-65.
32. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992;20:10-9.
  33. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, et al. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991;4:20-6.
  34. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. The kidney, hypertension, and remaining challenges. *Med Clin North Am* 2009;93:697-715.
  35. Buter H, Hemmeler MH, Navis G, et al. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5.
  36. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3217-32.
  37. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991-2002.
  38. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-26.
  39. Lewin A, Blaufox MD, Castle H, et al. Apparent prevalence of curable hypertension in the hypertension detection and follow-up program. *Arch Intern Med* 1985;145:424-7.
  40. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23:1159-69.
  41. Safian RD. Renal-artery stenosis *NEJM* 2001;344:431-42.
  42. Turnbull JM. The rational clinical examination. Is listening for abdominal bruits useful in the evaluation of hypertension? *JAMA* 1995;274:1299-301.
  43. Novick AC, Zaki S, Goldfarb D, Hodge EE. Epidemiologic and clinical comparison of renal artery stenosis in black patients and white patients. *J Vasc Surg* 1994;20:1-5.
  44. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443-51.
  45. Svetkey LP, Kadir S, Dunnick NR, et al. Similar prevalence of renovascular hypertension in selected blacks and whites. *Hypertension* 1991;17:678-83.
  46. Caielli P, Frigo AC, Pengo MF, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:541-53.
  47. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003;27:239-46.
  48. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:391-203.
  49. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
  50. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
  51. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.
  52. MacKay AP, Berg CJ, Liu X, et al. Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999-2005. *Obstet Gynecol* 2011;118:104-10.
  53. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.
  54. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669-74.
  55. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:33-46.
  56. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24:588-95.
  57. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2281-4.

## Ipertensione secondaria

Giancarlo Antonucci,<sup>1</sup> Giovanni Bertinieri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SSD Area Critica Ospedale Galliera, Genova; <sup>2</sup>SC Medicina Interna, Ospedale di Biella, Italia

### RIASSUNTO

Le principali linee guida raccomandano la ricerca di una causa di ipertensione nei soggetti resistenti alla terapia antipertensiva o in età giovanile. È tuttavia anche accertato che la conoscenza di come l'ipertensione si sviluppi permetta una miglior prevenzione cardiovascolare e che l'ipertensione secondaria sia in realtà più frequente di quanto ritenuto in passato. Esistono tracce cliniche e laboratoristiche che indirizzano verso il sospetto di ipertensione secondaria. In alcuni di questi soggetti selezionati l'esecuzione di mirati test di screening di laboratorio, come le metanefrine urinarie e il rapporto aldosterone renina, o esami strumentali non invasivi, come il doppler delle arterie renali, possono ulteriormente selezionare coloro da inviare a più approfonditi e costosi esami radiologici (tomografia computerizzata/risonanza magnetica/scintigrafia) per meglio definire patologie come il feocromocitoma-paraganglioma, l'iperaldosteronismo primitivo o la stenosi delle arterie renali. In tali situazioni un approccio chirurgico può essere indicato. Infine l'identificazione della sindrome delle apnee notturne, oggi più facilmente diagnosticabile mediante il monitoraggio respiratorio limitato domiciliare, permette di svelare una possibile causa non solo di ipertensione ma anche e soprattutto di incidenti stradali. In questa breve rassegna sono stati presi sinteticamente in considerazione i sintomi e segni clinici, i test di *screening* e gli esami radiologici indicati dalle linee guida nella diagnosi delle principali ipertensioni secondarie, con particolare attenzione all'appropriatezza degli stessi ed alle possibilità terapeutiche.

### Introduzione

La valutazione iniziale del paziente iperteso deve comprendere la ricerca di patologie identificabili come causa dell'ipertensione stessa.<sup>1</sup>

L'aumento della pressione arteriosa in ambiente internistico è spesso favorito da condizioni cliniche acute (come l'insufficienza respiratoria, l'ischemia cerebrale, il dolore, l'ansia o il delirium) o dall'assunzione di farmaci (steroidi, antidepressivi, anti-infiammatori non steroidei, vasocostrittori inalatori, terapie oncologiche, antiretrovirali, ecc.). In senso stretto tuttavia possiamo considerare forme secondarie di ipertensione quelle condizioni croniche, non così rare come si riteneva una volta, in grado di determinare un aumento stabile dei valori pressori ( $\geq 140/90$  mmHg). Il loro riconoscimento è molto importante se consideriamo che alcune di esse

possono guarire definitivamente con la rimozione della causa o quanto meno essere meglio trattate con farmaci antipertensivi appropriati.

### Quali ipertesi sottoporre a screening?

Il medico internista deve saper riconoscere alcune caratteristiche cliniche e di laboratorio per selezionare i soggetti da sottoporre a indagini più specifiche. Esiste il rischio in effetti, disponendo di test a sempre maggiore sensibilità, di sottoporre a costosi e non sempre innocui esami soggetti con ipertensione essenziale o che comunque poco vedrebbero modificata la propria terapia e prognosi da una diagnosi di ipertensione secondaria.

Possiamo innanzitutto riconoscere alcune presentazioni che meritano attenzione che sono:<sup>1-3</sup> i) ipertensione severa; ii) ipertensione resistente (valori pressori non ai target raccomandati in corso di almeno 3 anti-pertensivi a dose piena, fra cui un diuretico); iii) aumento improvviso dei valori pressori; iv) insorgenza prima dei 30 anni in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

D'altro lato limitare solo a questi soggetti la ricerca di una causa potrebbe essere riduttivo poiché la conoscenza dei meccanismi con cui si è sviluppata l'ipertensione permette in molti casi una miglior prevenzione delle complicanze cardiovascolari.

In Tabella 1 vengono riportate le cause più frequenti di ipertensione secondaria e le tracce per sospettarle.<sup>1</sup>

Il dosaggio dell'attività reninica o della renina plasmatica è spesso utile perché può permettere di distinguere le ipertensioni secondarie a renina alta (come

Corrispondente: Giancarlo Antonucci, SSD Area Critica di Medicina, Dipartimento di Medicina, Ospedale Galliera Genova, Italia.  
E-mail: g.antonucci@galliera.it

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; ipertensione secondaria; stenosi arteria renale; iperaldosteronismo primitivo; feocromocitoma; sindrome delle apnee notturne.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright G. Antonucci e G. Bertinieri, 2015  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:197-203

quella nefrovascolare, il feocromocitoma o l'ipertiroidismo) da quelle a renina bassa (come l'iperaldosteronismo) ma non è di per se diagnostico ed un suo uso allargato non è raccomandato dalle linee guida.<sup>3</sup>

Anche l'assenza di un calo pressorio notturno al monitoraggio pressorio 24 ore può essere un segno di ipertensione secondaria, in particolare della sindrome delle apnee notturne, ma è tuttavia non specifico e non sempre riproducibile con la ripetizione dell'esame, essendo molto condizionato dalla qualità del sonno (*non-sleepers*, soggetti che la notte del monitoraggio semplicemente non hanno dormito a sufficienza rispetto ai veri *non-dippers*, soggetti a cui effettivamente la pressione non cala con il sonno fisiologico).<sup>1,2</sup>

Benché le cause più frequenti d'ipertensione, come l'insufficienza renale parenchimale o i distiroidismi, siano ben note all'internista, altre forme considerate di pertinenza specialistica sono comunque rilevanti nei nostri pazienti per cui può essere utile fornire alcune schematiche informazioni di screening, work-up diagnostico e terapia.

## Ipertensione nefrovascolare o stenosi delle arterie renali

Tra le possibili cause d'ipertensione nefrovascolare, negli anziani è spesso implicata una stenosi dell'arteria renale di natura aterosclerotica; in presenza di coronaropatia la prevalenza di una stenosi significativa delle arterie renali è del 10-14% e sale al 24-35% in presenza di arteriopatia periferica ed aortica.<sup>4</sup> Al contrario nelle giovani donne la stenosi è quasi sempre di natura fibrodisplastica. La sequenza dei meccanismi che sottendono l'ipertensione nefrovascolare è complessa, ma invariabilmente essa inizia con una maggiore sintesi di renina da parte delle cellule juxtaglomerulari del rene.

Alla presenza di un sospetto clinico (Tabella 1) si dovrà procedere allo screening con ecodoppler delle arterie renali: gli indici derivati di velocità sistolica e di resistenza intrarenale forniscono informazioni sulla significatività della stenosi e sullo stato del parenchima renale.<sup>4,5</sup>

Una conferma diagnostica anatomica può quindi

**Tabella 1. Cause più frequenti di ipertensione secondaria e tracce utili per sospettarle.**

Cause più frequenti di ipertensione secondaria	Anamnesi	Segni ed esami suggestivi di ipertensione secondaria
Ipertensione reno-parenchimale	Storia di infezioni del tratto urinario, ematuria, abuso di analgesici; storia familiare di rene policistico	Calo del filtrato glomerulare calcolato Proteinuria Palpazione di ingrossamento dei reni (rene policistico)
Ipertensione nefro-vascolare (stenosi delle arterie renali)	Ipertensione ad esordio precoce soprattutto nelle donne (displasia fibromuscolare) Ipertensione ad inizio brusco, peggioramento o maggior difficoltà al trattamento; edema polmonare acuto <i>flash</i> ; insufficienza renale progressiva; malattia aterosclerotica nota (stenosi aterosclerotica)	Auscultazione di soffi vascolari addominali Aumento progressivo della creatinina >30% in corso di terapia con RAAS inibitori Rene <i>piccolo</i> unilaterale
Iper-aldosteronismo	Astenia, storia familiare di ipertensione ad esordio precoce ed eventi cerebrovascolari in età <50 anni	Ipotassiemia anche in corso di diuretici a bassa posologia Insorgenza di ipertensione in età giovanile o comparsa di accidenti cerebrovascolari precoci (<50 anni)
Feocromocitoma paraganglioma	Ipertensione parossistica o crisi sovrapposte a ipertensione sostenuta, cefalea, sudorazione, palpitazioni e pallore; storia familiare di feocromocitoma	Neurofibromatosi
Coartazione dell'aorta, arteriopatia degli arti superiori	Insorgenza in età pediatrica o giovanile	Auscultazione di soffi precordiali o toracici, polsi femorali iposfigmici e ritardati e ridotta pressione femorale rispetto alla brachiale, differenza pressoria braccio sinistro-destro
Sindrome di Cushing	Rapido aumento di peso, poliuria, polidipsia, disturbi psicologici	Caratteristiche somatiche tipiche; iperglicemia
Distiroidismi	Alvo alterato, variazione del peso corporeo, amiodarone	Alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco, facies specifiche
Sindrome delle apnee notturne	Sonnolenza diurna Russamento e apnee notturne	Ipertensione notturna al monitoraggio pressorio

Modificata dalle linee guida ESH/ESC, 2013.<sup>1</sup>

essere cercata, in coloro che risultano candidabili a una procedura di rivascularizzazione, con un'angiografia computerizzata o un'angiografia magnetica a seconda delle disponibilità.<sup>4,5</sup>

Nella displasia fibromuscolare il beneficio dell'angioplastica percutanea renale (PTRA) sul controllo dell'ipertensione è più evidente, anche se mancano trials del tutto convincenti.

Nella malattia nefrovascolare aterosclerotica, nonostante un'ampia disponibilità di procedure di rivascularizzazione (PTRA, stent, chirurgia), l'evidenza di beneficio nei trials è inconsistente e non vi è ancora un consenso generale su come selezionare i pazienti da inviare all'intervento<sup>6</sup>; la diffusa malattia aterosclerotica di questi soggetti con il conseguente elevato rischio di eventi cardiovascolari vanifica verosimilmente il beneficio del singolo intervento di rivascularizzazione renale nei principali trials conclusi (STAR,<sup>6</sup> ASTRAL<sup>7</sup> e CORAL<sup>8</sup>) ed in una recente metanalisi Cochrane<sup>9</sup> che li comprende; tali trials tuttavia hanno escluso dall'arruolamento soggetti con insufficienza renale rapidamente progressiva ed edema polmonare flash, pazienti ritenuti ancora candidabili alla rivascularizzazione.<sup>10</sup>

La terapia medica ottimale per la prevenzione cardiovascolare deve comunque essere implementata quanto prima nelle forme aterosclerotiche.

### Iperaldosteronismo primitivo

L'iperaldostronismo primitivo (IP) è la forma più comune di ipertensione endocrina.<sup>2</sup> Sebbene l'adenoma classico di Conn di 3-5 cm di diametro sia una rarità le forme unilaterali o bilaterali di piccoli adenomi (<1 cm) e/o di semplice iperplasia surrenalica mono o bilaterale sono molto più frequenti (fino al 10% delle ipertensioni secondarie) ed a possibile predisposizione ereditaria su base genetica.<sup>11</sup> Inoltre la

sua prevalenza aumenta sensibilmente negli ipertesi resistenti (fino al 20-25%).<sup>2</sup>

L'IP è associato a un maggior danno d'organo cardiovascolare a parità di valori pressori particolarmente in presenza di una dieta ricca di sodio; la diagnosi precoce in un soggetto giovane può avere pertanto un impatto significativo sulla sua sopravvivenza e sulla comparsa di complicanze cardiovascolari.<sup>12</sup>

Nei pazienti giovani-adulti con ipokaliemia e ipertensione severa, l'IP deve essere posto in diagnosi differenziale con le ben più rare forme d'ipertensione da mineralcorticoidi ereditate come tratti mendeliani.<sup>13</sup>

Qualora si ravvisassero le condizioni generali o specifiche per sospettare un IP (Tabella 1) è raccomandato lo screening con determinazione del rapporto aldosterone/attività reninica o renina diretta (ARR).<sup>12,14</sup>

Prima di eseguire lo screening è necessario correggere un'eventuale ipopotassiemia, liberalizzare l'introito salino e sospendere i farmaci interferenti (Tabella 2) con il sistema renina-angiotensina-aldosterone; gli antipertensivi preferiti per il test sono gli  $\alpha$ -bloccanti ma sono consentiti anche i calcio-antagonisti. Il prelievo singolo andrà eseguito dopo almeno due ore dal risveglio in posizione seduta da almeno 10-15 min; il campione di sangue può essere mantenuto a temperatura ambiente. Per interpretare il risultato può essere utilizzata la tabella (Tabella 3) in cui è necessario porre attenzione alla metodica con cui è stata valutata la renina e alle unità di misura.<sup>14</sup> Va però rilevato che il rapporto ARR *classico*, maggiormente sostenuto da dati della letteratura, è meglio definito esprimendo la renina come attività reninica plasmatica (*plasma renin activity*) mentre i cut-off con la renina diretta sono derivati dai primi usando fattori di conversione in costante evoluzione.<sup>15</sup>

Il successivo percorso diagnostico potrà essere proseguito solo se l'intervento chirurgico è indicato (soggetto giovane, intolleranza o resistenza all'antial-

**Tabella 2. Farmaci interferenti su aldosterone, attività renina plasmatica, concentrazione diretta della renina, rapporto aldosterone/renina, e metanefrine.**

Farmaco	Aldosterone	Renina	RAR	Metanefrine
$\beta$ -bloccanti	↓	↓↓	←	←
Clonidina	↓	↓↓	←	↓
Doxazosina	→	→	→	→
Diuretici	→←	↑↑	↑	→←
Diuretici risp. K	←		↓	→←
ACE-inibitori	↓	↑	↓	→
Sartani	↓	↑	↓	→
Calcio-antagonisti	→↓	→	↓	→
Aliskiren	↓	↓(PRA) ↑(DRC)	←↑(PRA) ↓(DRC)	←

RAR, rapporto aldosterone/renina; PRA, attività renina plasmatica; DRC, concentrazione diretta della renina. Modificata da Rimoldi et al., 2014.<sup>2</sup>



dosteronico) ed in presenza del consenso del paziente all'intervento stesso, con le seguenti modalità:<sup>12</sup> i) test di conferma di soppressione dell'aldosterone con carico salino (di 2 litri di soluzione fisiologica in 4 ore) o con fludrocortisone; sono considerati da alcuni autori opzionali in presenza di un forte sospetto di IP; ii) imaging secondo disponibilità (tomografia computerizzata [TC] ad alta definizione o risonanza magnetica [RMN], meno indicata salvo allergie al mezzo di contrasto): permette di definire la presenza di adenomi o d'iperplasia e può far sospettare un carcinoma; iii) cateterismo delle vene surrenaliche con dosaggio selettivo dell'aldosteronemia presso un centro di riferimento.<sup>16</sup>

La rimozione chirurgica, in laparoscopia preferenzialmente, è oggi consigliata solo in caso di dimostrazione di secrezione unilaterale al cateterismo delle vene surrenaliche; la terapia con antialdosteronici può comunque essere efficace anche in questi casi. Elevati valori di aldosteronemia in entrambe le vene surrenaliche pongono in genere indicazione alla sola terapia farmacologica.

La guarigione dall'ipertensione dopo adrenalectomia è auspicabile e discretamente frequente in un soggetto giovane. Al contrario in un anziano iperteso di lunga durata e resistente alla terapia la guarigione e la completa sospensione degli antipertensivi è un evento molto meno probabile; tuttavia il controllo pressorio e dell'ipopotassemia può notevolmente migliorare.<sup>12</sup>

### Feocromocitoma-paraganglioma

Il feocromocitoma-paraganglioma (PPGL) è una rara causa d'ipertensione secondaria (0,2-0,6% negli ipertesi ambulatoriali; 5% degli incidentalomi surrenalici) ma può essere facilmente misconosciuta.<sup>2</sup> La sua importanza clinica è legata a un'alta morbilità e mortalità correlata alla secrezione di catecolamine, a effetto massa o a potenziale malignità da metastatizzazione nel tessuto non cromaffine (10-17%). Inoltre in almeno 1/3 dei casi ha origine genetica con possibilità di diagnosi precoce familiare. Infine la presentazione clinica si può inquadrare in sindromi poliendocrine associate a neoplasia midollare della tiroide (MEN 2A-B) o iperparatiroidismo primitivo (MEN 2A) o nella S. di von Hippel-Lindau (emangioblastomi, neoplasia renale a cellule chiare, tumori neuroendocrini del pancreas) e nella neurofibromatosi multipla.<sup>17,18</sup>

È fondamentale ricordare che le crisi possono essere scatenate da farmaci di uso comune come  $\beta$ -bloccanti, antidepressivi, analgesici oppioidi, steroidi e teofillina o dall'induzione di anestesia generale.

In caso di segni e sintomi clinici sospetti (Tabella 1) è raccomandato lo screening con il dosaggio delle metanefrine urinarie delle 24 ore, esame dotato di alta sensibilità e specificità. Per l'interpretazione è utile ricordare che gli aumenti contemporanei di metanefrine e normetanefrine sono raramente falsi positivi, come anche gli aumenti solitari di almeno tre volte il limite di normalità;<sup>17</sup> molti esperti tuttavia ritengono significativi aumenti di almeno quattro volte i valori normali.<sup>19</sup> Un quarto dei PPGL presenta tuttavia valori borderline e si nasconde in una ben più ampia popolazione di falsi negativi. In questi casi è consigliabile ripetere la raccolta (approccio *aspetta e ritesta*) associando, secondo alcuni, il dosaggio della cromogranina A. Questa proteina, segregata e secreta con le catecolamine, sembra correlare con le dimensioni e la malignità del tumore; il suo dosaggio tuttavia è fortemente condizionato dalla contemporanea assunzione di farmaci inibitori di pompa protonica che vanno sospesi almeno 2 settimane prima dell'esame. In alternativa, se è disponibile il dosaggio delle metanefrine plasmatiche, è possibile eseguire un test di soppressione con clonidina.

Sono sempre da considerare gli aumenti delle metanefrine favoriti dallo stress, compreso il ricovero ospedaliero,<sup>17</sup> e dai farmaci, tra cui alcuni antipertensivi (Tabella 2).

In presenza di evidenza biochimica di PPGL si dovrà procedere a esami di imaging; l'esame di prima scelta secondo le principali linee guida è la TC addominale (evidenza tumori fino a 5 mm), seguita eventualmente dalla TC toracica e dalla RMN della base del cranio e del collo. In caso di controindicazioni alla TC la RMN è una valida alternativa.

In presenza di lesioni metastatiche note evidenziate alla TC o alla RMN, la miglior definizione viene fornita dalla PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG, mentre la scintigrafia con <sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzilguanidina), in passato ritenuta la metodica di imaging di prima scelta ma ad alto rischio di falsi positivi, è consigliata solo in previsione di una radioterapia con <sup>131</sup>I-MIBG.<sup>20</sup>

Tutti i pazienti dovrebbero essere invitati infine a eseguire test genetici per verificare le mutazioni asso-

**Tabella 3. Valori di cut-off per il rapporto aldosterone/renina plasmatici.**

Aldosterone	Attività renina plasmatica		Concentrazione diretta renina	
	ng/mL/h	pmol/L/min	mU/L	ng/L
ng/dL	20-40	1,6-3,1	2,4-4,9	3,8-7,7
pmol/L	750-1000	60-80	91-122	144-192

I valori più alti sono più specifici per la diagnosi; quelli più bassi possono comunque essere considerati in presenza di un forte sospetto clinico. *Modificata da Funder et al., 2008.*<sup>13</sup>

ciate alla presenza di malattia con o senza metastasi e permettere la prevenzione o il riconoscimento precoce della malattia nei familiari.<sup>21</sup>

Molto delicato è infine il management perioperatorio.<sup>22,23</sup> La preparazione all'intervento deve essere preceduta da almeno 10-14 giorni di somministrazione dell' $\alpha$ 1-bloccante selettivo doxazosina (2-32 mg/die) eventualmente associata a calcio-antagonisti diidropiridinici e, dopo 3-4 giorni, ad un  $\beta$ -bloccante per controllare anche la frequenza cardiaca. Le crisi ipertensive acute se sintomatiche possono essere trattate anche endovena con urapidil ( $\alpha$ 1-bloccante) o fenoldopam (vasodilatatore agonista selettivo del recettore dopaminergico postsinaptico DA1). Sono consigliati anche una buona idratazione e il monitoraggio pressorio e glicemico pre e post-operatorio.

Per quanto riguarda la modalità dell'intervento è consigliata la via laparoscopica per masse inferiori a 6 cm; viene inoltre suggerita l'adrenalectomia parziale, se possibile, nelle forme ereditarie.<sup>17</sup>

Le linee guida raccomandano infine che i pazienti con PPGL siano seguiti da teams multidisciplinari in centri con sufficiente esperienza da garantire un buon outcome.

### Sindrome delle apnee notturne

La sindrome delle apnee notturne (*obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS) è da taluni considerata una delle più frequenti cause d'ipertensione secondaria (5-15%; >30% negli ipertesi resistenti).<sup>2,24</sup> Tuttavia la frequente associazione con fattori confondenti come l'obesità e il limitato ed incostante effetto della ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) notturna sui valori pressori ha reso dubbiosi molti esperti su questa relazione.

Inoltre mentre il russamento e le apnee notturne

sono eventi molto diffusi, una rigorosa diagnosi di OSAS necessita della quantificazione degli episodi di apnea (episodi di assenza di ventilazione di almeno 10 s di durata associata a riduzioni della ossimetria di almeno 4 punti percentuali) e ipopnea, nonché la presenza di sintomi e segni di frammentazione del sonno e di un'eccessiva sonnolenza diurna, vero problema della sindrome<sup>25</sup> e causa di incidenti stradali e sul lavoro.<sup>26</sup>

Il sospetto di OSAS può essere rafforzato dall'utilizzo di questionari (l'*Epworth sleepness score* è il più validato: Tabella 4)<sup>27</sup> e la diagnosi può avere vari livelli di certezza a seconda della tecnica di monitoraggio che viene utilizzata: dalla semplice pulsossimetria notturna alla polisinnografia completa con ricovero e tracciato elettroencefalogramma, passando per il sempre più diffuso monitoraggio respiratorio limitato domiciliare che rivela russamento, flusso nasale, posizione corporea, ossimetria, frequenza cardiaca, apnee ed ipopnee.<sup>28,29</sup> L'OSAS può essere classificata in base al numero di episodi orari di apnea/ipopnea (*apnea/hypopnea index*, AHI) in lieve (>5-14/h), moderata (15-29/h) e severa (>30/h).<sup>29</sup>

Il trattamento è di solito indicato per i soggetti con OSAS moderata-severa,<sup>29-30</sup> tuttavia quando è presente una sonnolenza diurna marcata anche i soggetti con forme lievi possono essere presi in considerazione. A tutti è utile consigliare di evitare l'alcool e i farmaci sedativi-ipnotici, di dormire sui fianchi e di cercare di dimagrire. I dati di una revisione sistematica su obesi sottoposti a chirurgia bariatrica tuttavia rivelano un miglioramento dell'AHI peso-correlato ma più della metà dei soggetti presentava ancora sintomi richiedenti il trattamento con CPAP.<sup>31</sup>

Consigliabile è anche una consulenza otorinolaringoiatrica presso uno specialista della patologia per evidenziare possibili ostruzioni anatomiche correggibili chirurgicamente.<sup>32</sup>

**Tabella 4. Questionario Epworth sleepness score.<sup>27</sup>**

#### *Epworth sleepness scale*

Che probabilità ha di appisolarsi o addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

- 0 = non mi addormento mai  
 1 = ho qualche probabilità di addormentarmi  
 2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi  
 3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni	Punteggio
a. Seduto mentre leggo	.....
b. Guardando la TV	.....
c. Seduto inattivo in luogo pubblico	.....
d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta	.....
e. Sdraiato per riposare al pomeriggio	.....
f. Seduto mentre parlo con qualcuno	.....
g. Seduto dopo pranzo senza aver bevuto alcolici	.....
h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico	.....
Totale	.....

L'uso di apparecchi orali (avanzamento della mandibola o della lingua) può essere preso in considerazione ma è sconsigliato nelle forme severe o con marcata sonnolenza diurna.<sup>33</sup>

Al contrario, secondo una recente revisione Cochrane,<sup>34</sup> l'uso della CPAP notturna è molto efficace sui sintomi. Tuttavia, benché in molti casi la risoluzione della sonnolenza diurna sia spesso drammatica, il 20% dei soggetti abbandona la terapia perché non tollerata o ritenuta non efficace e il 46-83% non la tollera per più di 4 ore a notte.<sup>29,35</sup>

Infine l'uso della CPAP ha determinato negli studi controllati con placebo riduzioni pressorie di solo 1,5 mmHg con la metodica del monitoraggio pressorio 24 ore (sulle medie totali di pressione arteriosa sistolica e diastolica) ed il suo effetto su una possibile riduzione della mortalità cardio-vascolare non è dimostrato.<sup>30</sup>

## Conclusioni

Lo *screening* per l'ipertensione secondaria è costoso e richiede tempo. Pertanto, data l'enorme prevalenza dell'ipertensione essenziale nella popolazione, va limitato ai soggetti con significativo sospetto clinico.

Negli ipertesi più giovani è particolarmente indicato perché la diagnosi precoce e la rimozione della causa di ipertensione permetterebbe di guarire o perlomeno di curare più efficacemente l'aumento dei valori pressori; in caso contrario una diagnosi più tardiva potrebbe impedire alla terapia specifica di svolgere adeguatamente il suo compito per il danno vascolare ormai instauratosi (soprattutto nel caso di iperaldosteronismo e feocromocitoma).

Ancora oggi purtroppo la maggior parte delle indicazioni delle linee guida si basa sul parere degli esperti e non sempre esiste un accordo condiviso così che la gestione degli iter diagnostici e talora anche delle terapie è lasciata a realtà locali con comportamenti molto differenti tra di loro.

Pertanto, una volta avviato lo *screening*, l'iter diagnostico-terapeutico va proseguito con razionalità e competenza, appoggiandosi a centri specialistici per i casi più delicati.

## Bibliografia

1. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
2. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35:1245-54.
3. Textor S. Evaluation of secondary hypertension? *UpToDate*; 2014. Disponibile su: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-secondary-hypertension>
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2006;113:e463.
5. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23:1159.
6. Bax L, Woittiez A-JJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840.
7. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-62.
8. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13-22.
9. Jenks S, Yeoh SE, Conway BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD002944.
10. Textor SC. Renovascular hypertension 2014: what have we learned from CORAL? *J Hum Hypertens* 2014. [Epub ahead of print].
11. Brown MJ. Ins and outs of aldosterone-producing adenomas of the adrenal: from channelopathy to common curable cause of hypertension. *Hypertension* 2014;63:24-6.
12. Rossi GP, Dalla CÀ A; Italian Society of Hypertension. Clinical management of primary aldosteronism: 2013 Practical Recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014;21:71-5.
13. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
14. Monticone S, Viola A, Tizzani D, et al. Primary aldosteronism: who should be screened? *Horm Metab Res* 2012;44:163.
15. Kumar B, Swee M. Aldosterone-renin ratio in the assessment of primary aldosteronism. *JAMA* Jul 2014; 312:184-5.
16. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014;63:151-60.
17. Jacques W, Lenders M, Duh Q-Y, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 1915-42.
18. Kaplan N, Victor R. Pheochromocytoma (with a preface about incidental adrenal masses). In: Kaplan N, Victor R, eds. *Clinical hypertension*, 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins; 2010. pp 358-377.
19. Shah NH, Ruan DT. Pheochromocytoma: a devious opponent in a game of hide-and-seek. *Circulation* 2014; 130:1295-8.
20. Taïeb D, Sebag F, Barlier A, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med* 2009;50:711-7.
21. Shuch B, Ricketts CJ, Metwalli AR, et al. The genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma: implications for management. *Urology* 2014;83:1225-32.

22. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. *Endocrine* 2014;45:469-78.
23. Fishbein L, Orłowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/paraganglioma: review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:428-34.
24. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811.
25. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
26. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573-81.
27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: "The Epworth Sleepiness Scale". *Sleep* 1991;14:540-5.
28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults. A national clinical guideline; SIGN publication; no. 73. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003.
29. Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnoea. *BMJ* 2014;348:g3745.
30. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:523-38.
31. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:535-42.
32. Browaldh N, Nerfeldt P, Lysdahl M, et al. SKUP3 randomised controlled trial: polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in selected patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2013;68:846-53.
33. Health Quality Ontario. Oral appliances for obstructive sleep apnea. *Ont Health Technol Assess* 2009;9:1-51.
34. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, et al. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.
35. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173-8.

## Nutraceutica ed ipertensione arteriosa

Maria D'Avino,<sup>1</sup> Domenico Caruso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOSS Diagnosi e Terapia Dell'Ipertensione Arteriosa, Medicina Interna 1, AORN A. Cardarelli; <sup>2</sup>UOC Medicina Interna 2, AORN A. Cardarelli, Napoli, Italia

### RIASSUNTO

La storia è ricca di prove dell'utilizzo degli alimenti, da parte di innumerevoli civiltà, come fonte medicamentosa e per la prevenzione di malattie. Gli Egizi, gli Indiani d'America, i Sumeri e i Cinesi sono solo alcune di tante civiltà che ci hanno lasciato inconfutabili indizi sull'utilizzo, già in epoche remote, dell'alimento come farmaco. La medicina tradizionale *Ayurveda*, vecchia di cinquemila anni, cita i benefici del cibo per scopi terapeutici. Tutt'oggi molte civiltà (dislocate specialmente in Asia e in Africa) sono schive dall'utilizzare il farmaco vero e proprio, e preferiscono basarsi solo ed esclusivamente sulle proprietà benefiche di erbe, piante e alimenti, per curare i propri mali, anche se questo, spesso, non può bastare. È da precisare che il trattamento di patologie con i nutraceutici non va inteso come sostitutivo del farmaco, ma associare un nutraceutico a una terapia farmacologica, può risultare un'ottima strategia dal punto di vista medico. Le ricerche di questi ultimi anni hanno portato a maggiori conoscenze rispetto a quanto era stato compreso solo un paio di decenni fa quando, l'analisi degli alimenti era limitata al solo valore nutrizionale; ora vi è una crescente evidenza che altri fattori degli alimenti possono svolgere un ruolo fondamentale non solo dal punto di vista nutrizionale, ma anche influire positivamente sulla salute. Oggi l'uso dei nutraceutici risponde in maniera specifica alle esigenze di cittadini-pazienti, che sono sempre più attenti alla prevenzione ed alle tematiche del benessere e della salute e che, hanno il vantaggio di poter essere utilizzati laddove la terapia farmacologica non trova indicazione.

### Introduzione

Il filosofo tedesco Ludwig Feuerbach fu il primo che nel 1800 affermò che noi siamo ciò che mangiamo. Sempre di più questo concetto si sta radicando nelle nostre coscienze e sempre di più la ricerca individua nuove sostanze benefiche contenute in prodotti naturali più o meno diffusi nelle nostre tradizioni alimentari.

Ci nutriamo con cibi e bevande normali, con cibi o bevande cosiddette funzionali (prodotti arricchiti o fortificati in grado di fornire benefici alla salute al di là degli elementi essenziali contenuti) e con integratori propriamente detti nutraceutici.

Il termine *nutraceutica* (coniato dal Dr. Stephen De Felice nel 1989)<sup>1</sup> è un neologismo sincretico da *nutrizione* e *farmaceutica* e si riferisce allo studio di

alimenti che si suppone abbiano una funzione benefica sulla salute umana.

Ci sono prove certe che antichi popoli (Indiani, Egiziani, Cinesi, e Sumeri) usavano alcuni alimenti come medicine per curare e prevenire le malattie. Oggi la nutraceutica sta assumendo un'enorme diffusione nel mondo. Anche in Italia la crescita è inarrestabile e si ritiene che nel 2025 la spesa degli italiani per i nutraceutici supererà quella per i farmaci tradizionali in quanto, come afferma il prof. Cesare Sirtori, presidente della Società Italiana di Nutraceutica (SINUT) piace al consumatore perché è un prodotto naturale, al farmacista per l'elevato ritorno economico, al Servizio Sanitario Nazionale che risparmia sui farmaci ed alla pubblica amministrazione per la crescita di industrie e di posti di lavoro.

La grande diffusione della malattia ipertensiva, ovviamente, rende particolarmente stimolante la ricerca sulle proprietà ipotensive di molte sostanze contenute non soltanto negli alimenti più comuni, ma anche di quelli che non rientrano nelle nostre abitudini e che possono essere adoperate con i farmaci o al posto dei farmaci.

### Nutraceutici ed alimenti funzionali

Molti sono gli alimenti che apportano benefici nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Dati epidemiologici dimostrano che l'assunzione regolare di alimenti o bevande di origine vegetale riduce il rischio di malattia coronarica e di ictus.<sup>2,3</sup> Tra

Corrispondente: Maria D'Avino, UOSS Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa, Medicina Interna 1, AORN A. Cardarelli, via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italia.  
E-mail: dott.mariadavino@gmail.com

Parole chiave: Nutraceutici; ipertensione arteriosa; malattia cardiovascolare.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. D'Avino e D. Caruso, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:204-210

moltissime sostanze, il cacao e il cioccolato potrebbero avere un importante ruolo.

Entrambi sono veri e propri alimenti, nonostante possano essere considerati, grazie alle sostanze che contengono, dei *prodotti funzionali*. Tra le loro numerose proprietà quella di maggior impatto e di interesse è la capacità antiossidante legata al contenuto di polifenoli. I polifenoli del cacao sono distinti in 3 gruppi: catechine, o flavan-3-oli (circa 37%), antocianine (4%) e proantocianidine (58%), costituite da unità di catechine o epicatechine.<sup>4</sup> Numerosi studi clinici hanno evidenziato gli effetti positivi che i flavonoidi hanno nella prevenzione delle malattie del sistema cardiovascolare e della funzione cognitiva e dell'ipertensione;<sup>5-9</sup> infatti, un alto apporto di flavonoidi con la dieta (il cioccolato fondente, ne è ricco), si è dimostrato un importante aiuto nel diminuire l'insorgenza delle malattie cardiovascolari (Figura 1).

Ai giorni nostri ritroviamo l'utilizzo originario del cacao presso gli *Amerindi Kuna*, che vivono al largo della costa di Panama sulle isole San Blas: la loro dieta tradizionale è ad alto contenuto di sodio, che, come sappiamo contribuisce ad elevare i valori pressori, ma gli individui mostrano poco o nessun aumento della pressione arteriosa nel corso dell'invecchiamento; quando migrano, invece, la loro pressione arteriosa tende a variare e ad aumentare con l'età in modo simile ad altre popolazioni. Nei loro villaggi indigeni è rimasta ancora la tradizione di bere una media di cinque tazze al giorno di una bevanda a base di cacao.

Da questa osservazione si sono allora fatte parecchie ipotesi sul legame flavonoidi/benefici cardiovascolari<sup>10-13</sup> la più importante di queste è quella formulata da Schroeter *et al.*,<sup>14</sup> che indica le epicatechine come mediatori in grado di influenzare l'attività dell'ossido nitrico a livello vascolare.

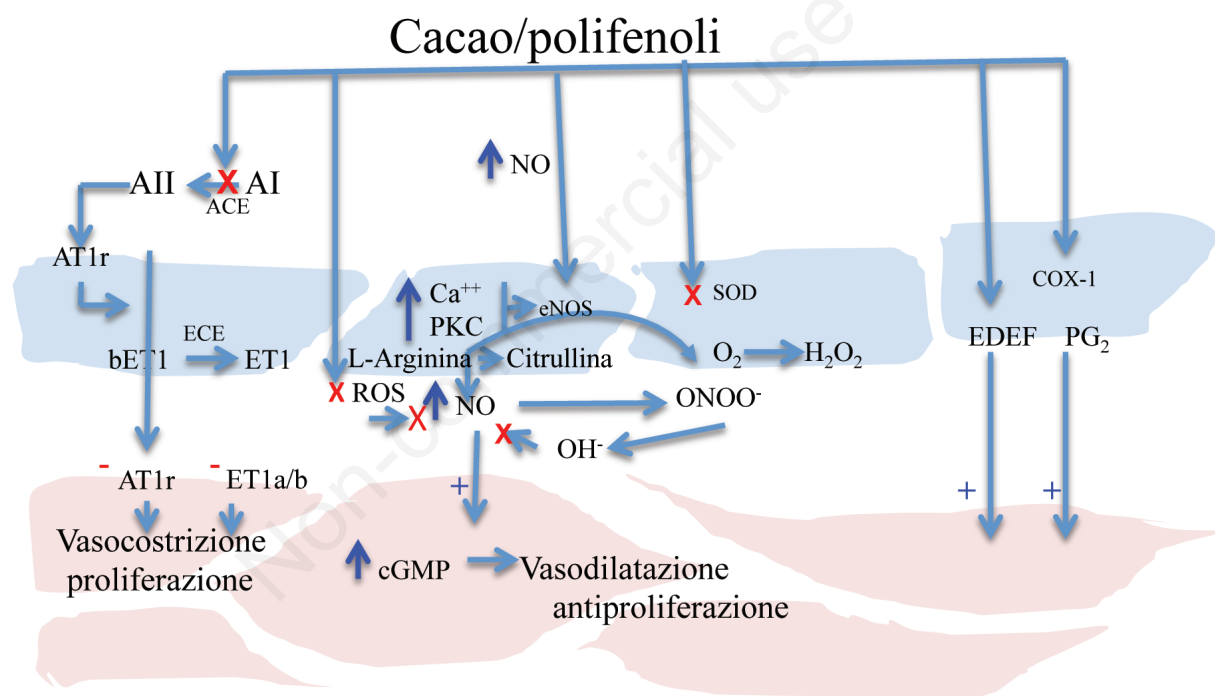


Figura 1. Effetti endotelio-dipendenti dei polifenoli del cacao. L'ossido nitrico (NO) viene rilasciato dalle cellule endoteliali in risposta alla *shear stress* o in risposta alla stimolazione di acetilcolina, bradichinina, serotonina. NO viene sintetizzato dalla NO-sintasi (eNOS) dall'arginina in presenza di un cofattore (tetraidrobiopterina) attraverso un incremento del  $Ca^{++}$  o alla fosforilazione del eNOS tramite la proteinkinasi (PKC). Il cacao inoltre abbassa l'attività della arginasi vascolare nelle cellule umane *in vitro*, aumentando i livelli di L-arginina. Una volta rilasciato, il NO aumenta il cGMP (guanosin monofosfatociclico) e induce rilasciamento della cellula muscolare liscia. Il NO non solo provoca vasodilatazione, ma previene l'adesione e la migrazione leucocitaria, la proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'adesione e l'aggregazione piastrinica. Il NO ha anche un effetto antiossidante che può produrre la produzione di ROS (*reactive oxygen species*), contribuendo ad una migliore funzione endoteliale. I polifenoli del cacao possono anche attivare l'EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*), aumentare il release di prostaciline o inibire la sintesi di endotelina 1 (ET-1). Inoltre possono inibire direttamente l'ACE. AII, angiotensina II; AI, angiotensina I; PKC, proteinkinasi C; SOD, superossidodismutasi; PGI2, prostacilina; ACE, l'enzima di conversione dell'angiotensina; ECE, l'enzima di conversione dell'endotelina; AT1, recettore dell'ang II; bET-1, big endotelina; Eta/b, recettori dell'endotelina a e b. recettore dell'ang II; bET-1, big endotelina; Eta/b, recettori dell'endotelina a e b. Modificato da Corti et al., 2009.<sup>5</sup>

I flavonoidi sarebbero in grado di influenzare l'attività dell'enzima responsabile della sintesi di ossido nitrico (NO sintetasi): così facendo si verrebbe a promuovere un processo di vasodilatazione alla base degli effetti ipotensivi dei flavonoidi introdotti con la dieta.

Sempre in questa review viene dimostrato, tramite studi effettuati su individui sani, come un apporto dietetico di flavonoidi purificati da estratti di cacao e derivati, dopo solo due ore dall'assunzione, sia in grado di inibire l'ossidazione delle LDL. Molto importanti sono però le quantità di cioccolato: occorre un consumo moderato di cioccolato fondente, che si aggira intorno ai 6,7 g/die per ridurre lo stato infiammatorio del 17%; una piccola percentuale, quindi, sufficiente per avvantaggiarsi di una riduzione del rischio di malattia cardiovascolare pari ad 1/3 nella donna e ad 1/4 nell'uomo.<sup>15</sup>

La barbabietola rossa è una pianta erbacea annuale il cui utilizzo alimentare risale a moltissimi anni addietro, tanto che è citato in alcuni papiri babilonesi. È composta al 90% da acqua e da zuccheri, proteine, fibre, sodio, potassio, ferro, calcio, fosforo, vitamine B1, B2, B3, A e C.

Secondo alcuni ricercatori della *Barts and the London School of Medicine* e della *Peninsula Medical School*,<sup>16</sup> il succo di barbabietola rossa è indicato per le persone che soffrono di ipertensione. Dopo aver bevuto il drink gli ipertesi possono constatare gli effetti benefici già dopo un'ora. L'elemento chiave dell'abbassamento della pressione sembrerebbe essere il nitrato, sostanza contenuta anche in altre verdure a foglia verde come ad esempio la lattuga e gli spinaci. Studi non recenti avevano dimostrato gli effetti benefici e regolatori dell'estratto di barbabietola sull'ipertensione, senza però riuscire a capirne il perché. I ricercatori spiegano che l'effetto benefico della barbabietola sulla pressione è legato ad una reazione chimica che avviene nella nostra bocca nel momento in cui i nitrati, contenuti nel succo, vengono convertiti dai batteri che sono sulla lingua in nitriti, una volta ingeriti i nitriti arrivano nello stomaco dove subiscono un'ulteriore trasformazione in ossido nitrico.<sup>17-20</sup>

I peptidi bioattivi derivati dal latte costituiscono una parte importante del latte, in grado di influenzare lo stato di salute. Nel latte e nei suoi derivati sono stati identificati e caratterizzati peptidi ad azione oppioide, anti-trombotica, antiipertensiva, immunomodulatoria, antiossidante, antimicrobica, anticancro, stimolanti l'assorbimento di minerali e la crescita.<sup>21,22</sup>

È stato messo a punto dalla ricerca di Emmi (società svizzera leader nella produzione lattiero casearia), un nuovo latte fermentato con *Lactobacillus helveticus* ricco di peptidi bioattivi, sostanze naturali che possono favorire il controllo dell'ipertensione. La sostanza attiva contenuta sono i peptidi bioattivi, componenti naturali delle proteine del latte che si formano durante la fermentazione e sembrerebbe che esercitino

un valido aiuto nella regolazione dell'ipertensione agendo come Ace inibitori naturali, inibendo la formazione di angiotensina II.<sup>23,24</sup> In una sistematica meta-analisi di sette studi, coinvolgenti circa 45.000 soggetti e 11.500 casi di ipertensione, Ralstone coll.<sup>25</sup> hanno riscontrato ancora una volta l'esistenza di una significativa relazione inversa tra consumi di latte e derivati a ridotto contenuto lipidico e rischio di ipertensione. Nove studi di coorte, condotti su 57.256 soggetti e 15.367 con ipertensione, seguiti per 2-15 anni, sottoposti a metanalisi, hanno confermato la presenza di una relazione inversa e lineare, con un minor rischio di ipertensione nei soggetti che assumevano una maggior quantità di prodotti lattiero-caseari a ridotto contenuto di grassi.<sup>26</sup> Infine, una conferma dei favorevoli effetti sulla pressione esercitata dai tripeptidi del latte, è riportata in un'autorevole sistematica review e meta-analisi condotta da Qin e coll.<sup>27</sup>

I lupini sono leguminose (Figura 2) le cui prime coltivazioni risalgono addirittura a 4000 anni fa circa e che, Greci e Romani conoscevano benissimo. La loro parte edibile è composta per il 10% di acqua, 40% di carboidrati, 38% di proteine, 3,2% da ceneri. Il restante è rappresentato da grassi. Sono ricchi di minerali (calcio, magnesio, fosforo, potassio, zinco, manganese, rame, sodio, selenio), vitamine (A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, acido folico, C) ed aminoacidi (acido glutammico ed aspartico, alanina, glicina, arginina, metionina, ecc.).<sup>28,29</sup>

Oltre ad avere un ricco contenuto in fibre e di omega 3 e 6, hanno un'eccellente azione antidiabetica grazie alla conglutina-gamma individuata da Livio Luzi<sup>30</sup> e antiipertensiva per la loro efficacia antiossidante dovuta alla presenza, tra gli altri, dell'arginina.<sup>31</sup>

L'aglio è uno dei rimedi più antichi e diffusi dalla medicina popolare, dotato di infinite proprietà salutari.

Molti sono i componenti dell'aglio: i composti



Figura 2. Lupini.

solforati come la garlicina e soprattutto l'allicina (responsabile del tipico odore) con la loro forte azione antibatterica, sostanze minerali ed oligominerali, quali magnesio, calcio, fosforo, iodio e ferro; sono presenti tracce di zinco, manganese, selenio, vitamina C (solo nell'aglio fresco), provitamina A, vitamine B1, B2, PP; contiene sostanze ormono-simili ed enzimi (lisozima e perossidasi). L'allicina è una sostanza antiossidante e riesce a combattere l'azione dei radicali liberi, a vantaggio dell'apparato cardiovascolare, perché aiuta a contrastare l'ipertensione e a tenere sotto controllo il colesterolo. Uno studio recente basato su una sperimentazione clinica (e quindi con pazienti controllati) riporta che il consumo di aglio, cotto o crudo, abbassa in media la pressione sistolica di 10 mmHg e la diastolica di 9 mmHg rispetto alla somministrazione di un placebo.<sup>32</sup> I risultati sono in linea con una metanalisi pubblicata nel 2008 che ha valutato la letteratura esistente sull'azione ipotensiva dell'aglio. Sono stati inclusi solo gli studi clinici controllati *versus* placebo, reperiti in numero di 25, dei quali 11 sono stati inclusi nella metanalisi. I dati hanno indicato che l'aglio riduceva la pressione arteriosa sistolica di 4,6 mmHg rispetto al placebo ( $P < 0,001$ ) nei soggetti con ipertensione borderline, mentre nei soggetti chiaramente ipertesi l'aglio riduce la pressione arteriosa sistolica di 8,4 mmHg ( $P < 0,001$ ) e la pressione arteriosa diastolica di 7,3 mmHg ( $P < 0,001$ ). L'analisi di regressione evidenziava che vi era una significativa associazione tra la pressione arteriosa all'inizio del trattamento e l'entità della sua riduzione operata dal trattamento stesso. La metanalisi indica che le preparazioni di aglio sono superiori al placebo nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti ipertesi.<sup>33</sup> Si tratta di effetti non straordinari, ma nemmeno trascurabili e sicuramente efficaci nei pazienti borderline. In un'ulteriore metanalisi pubblicata nel 2012, gli autori concludono che l'uso dell'aglio fornisce un vantaggio terapeutico, rispetto al placebo, in termini di riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti affetti da ipertensione arteriosa.<sup>34</sup>

Gli straordinari principi attivi dell'ulivo sono concentrati nelle sue foglie mentre i suoi frutti, le olive (e l'olio che da queste viene prodotto), sono un ottimo alimento.

Il Dr. Mazet, un medico di Nizza, iniziò la sperimentazione con le foglie di ulivo nel 1938, utilizzandole con successo dopo averle testate per la cura di 38 suoi pazienti ipertesi. Venne somministrato loro un decotto, ottenuto facendo bollire 20 g di foglie di ulivo in 300 cc. d'acqua, ridotto fino al volume di 200 cc. Su 38 pazienti, 30 si stabilizzarono ottenendo un netto miglioramento in positivo, sui precedenti valori pressori.<sup>35</sup> Queste esperienze vennero poi anche consolidate da ricerche successive.<sup>36</sup> Un lavoro di review molto accurato e solidamente documentato sulla chimica delle foglie

di ulivo fu eseguito negli anni '60 e riguardava i componenti principali che all'epoca erano stati individuati, poche molecole rispetto alle centinaia, estremamente attivi che, come strumenti di un'orchestra, presentavano un comportamento sinergico e armonico con effetti incredibilmente efficaci nella loro capacità di *radical scavenging*.<sup>37,38</sup> Secondo lo studio di Benavente-Garcia *et al.*,<sup>39</sup> nelle foglie di ulivo, sono presenti principalmente 5 gruppi di composti fenolici: oleuropeosidi, flavoni, flavonoli, flavan-3-oli, fenoli sostituiti oltre all'elenolide, l'n-pentatriacontano, l'acido oleanolico, l'omoleaistranolo (un chinone vitamina K2-simile), acidi malico, tartarico, glicolico, lattico, glucosidi (oleoside, steroleoside), enzimi come lipasi, perossidasi, emulsina, colina, tannino pirogallico, glucosio, saccarosio, mannitolo, olio essenziale. L'azione ipotensiva sembrerebbe essere di tipo essenzialmente periferico e consiste in una spiccata vasodilatazione dovuta al rilassamento della muscolatura liscia dei vasi arteriosi, per un'azione diretta sulle cellule muscolari lisce della parete vasale. Questo effetto è legato, almeno in parte, ad un'azione di tipo calcio antagonista, dovuta essenzialmente all'oleuropeina.<sup>37</sup> L'ulivo sembra interferire anche con l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) riducendone l'attività, in particolare a livello renale, e questo meccanismo contribuisce a spiegare la sua azione ipotensiva.<sup>40</sup> Non è da trascurare il fatto che spesso questo trattamento determina anche riduzione della glicemia, dell'uricemia e del colesterolo, senza manifestare effetti tossici o controindicazioni.

Un breve riferimento ad integratori come la vitamina D e il calcio, la sinensetina, il coenzima Q10. Un ampio studio inglese ha confermato che il consumo di prodotti alimentari a basso contenuto lipidico, e ricchi di calcio e di vitamina D può aiutare a tenere a bada l'ipertensione. I risultati del *Women's Health Study*<sup>40</sup> indicano che riducendo il consumo di cibi troppo grassi e aumentando quello di alimenti ricchi di calcio e vitamina D, si riduce il rischio di ipertensione. Per quanto riguarda il calcio e la vitamina D, il loro effetto a lungo termine sui valori pressori si è visto quando essi venivano assunti con i cibi, mentre non è risultato evidente se venivano introdotti sotto forma di supplementi.

I risultati sono comunque indipendenti da altri fattori di rischio noti per l'ipertensione. L'effetto osservato, secondo i ricercatori, non sembrerebbe attribuibile solo al calcio come ipotizzato in precedenza, ma all'effetto sinergico di calcio e vitamina D. In ogni caso, trattandosi di uno studio condotto su quasi 30 mila persone (donne con più di 45 anni), i loro risultati fanno pensare che l'approccio dietetico potrebbe essere efficace nel ridurre il carico di malattia, almeno per quanto riguarda questo preciso target.<sup>41</sup>

Una, seppure non recente, revisione sistematica ha mostrato come la concentrazione plasmatica di vitamina D sia inversamente proporzionale all'incidenza



di ipertensione e come negli studi di intervento la supplementazione sistematica con vitamina D sia associata ad una lieve ma significativa riduzione dei livelli pressori.<sup>42</sup> Tale vantaggio si perde nell'associazione preconstituita. Successivamente nello stesso anno, è stata pubblicata un'ampia metanalisi che ha evidenziato come la supplementazione di calcio da sola sia associata ad un aumento del rischio relativo di patologia coronarica di circa il 27%.<sup>43</sup>

Alla sinensetina (flavonoide particolarmente concentrato nella pianta medicinale *Ortosiphon stamineus*) sono state attribuite diverse proprietà: vasodilatatrice, miolitica, antagonista del riassorbimento del sodio a livello dei tubuli prossimali, antagonista dei recettori dell'adenosina A1 a livello renale in arteriole afferenti, glomerulo e tubuli prossimali. La sua efficacia nell'uomo è stata testata da un primo gruppo di ricercatori italiani su paziente senza terapia antipertensiva<sup>44</sup> ed un secondo gruppo di ricercatori, sempre italiani, su pazienti in monoterapia con ACE-inibitori o calcio-antagonisti.<sup>45</sup> In entrambe le categorie (maggiore nei primi) è stata confermata l'efficacia con un'alta tollerabilità.

Il coenzima Q10, noto anche come ubiquinone per la sua distribuzione pressoché ubiquitaria nel corpo umano, si concentra soprattutto nei mitocondri, le *fabbriche energetiche* della cellula e gioca un ruolo fondamentale nella produzione di energia chimica partecipando alla produzione di adenosintrifosfato, il *denaro contante* della cellula. Il coenzima Q10 è stato studiato per gli effetti positivi sul cuore e per l'attività anti-aging.<sup>46,47</sup> Ha dimostrato inoltre di apportare benefici in pazienti con angina, ipertensione e infarto. L'assunzione giornaliera di 150 mg di coenzima Q10 avrebbe dimostrato di ridurre lo stress ossidativo rispetto al gruppo trattato con placebo in pazienti con patologie coronariche. Il 51% dei soggetti reclutati soffriva di patologie delle arterie coronarie. I soggetti sono stati randomizzati in tre gruppi per ricevere il trattamento con placebo o con coenzima Q10 60 mg/die o con coenzima Q10 150 mg/die per 12 settimane. I risultati hanno dimostrato, nelle 43 persone che hanno completato lo studio, che il coenzima Q10 nel sangue è aumentato del 189% dopo 12 settimane nel gruppo trattato con la dose di 150 mg. L'integrazione giornaliera di coenzima Q10 può quindi migliorare la barriera antiossidante e ridurre i marker di stress ossidativo in soggetti con arteriosclerosi o ispessimento delle arterie.<sup>48</sup> Sono stati esaminati anche gli effetti della terapia aggiuntiva con coenzima Q10 sulla pressione arteriosa misurata nelle 24 ore a livello ambulatoriale nei soggetti con sindrome metabolica e inadeguato controllo della pressione arteriosa. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, crossover, di 12 settimane, il coenzima Q10 (100 mg due volte al giorno) o un placebo sono stati

somministrati a 30 soggetti con sindrome metabolica e inadeguato controllo pressorio (pressione arteriosa media clinica maggiore o uguale a 140 mmHg sistolica, o maggiore o uguale a 130 mmHg per i pazienti con diabete mellito di tipo 2) durante l'assunzione di un regime terapeutico antipertensivo. Rispetto al placebo, il trattamento con il coenzima Q10 non è stato associato con una riduzione statisticamente significativa della pressione sistolica ( $P=0,60$ ) o diastolica nelle 24 ore ( $P=0,12$ ) o della frequenza cardiaca ( $P=0,10$ ), anche se il carico diurno di pressione diastolica era significativamente più basso durante la somministrazione di coenzima Q10.

Il coenzima Q10 è stato ben tollerato e non è stato associato ad alcun cambiamento clinicamente rilevante nei parametri di sicurezza.

In conclusione, anche se è possibile che il coenzima Q10 possa migliorare il controllo della pressione in alcune circostanze, gli effetti sembrano essere inferiori di quanto riportato in precedenti meta-analisi. Inoltre, i dati suggeriscono che il coenzima Q10 non è attualmente indicato come trattamento antipertensivo aggiuntivo per i pazienti con sindrome metabolica il cui controllo pressorio è insufficiente, nonostante la regolare terapia antipertensiva.<sup>49</sup>

L'impiego di nutraceutici o cibi funzionali ad integrazione delle necessarie modifiche dello stile di vita può costituire un approccio più efficace per trattare soggetti a rischio cardiovascolare. Bisogna orientare questi ultimi verso l'assunzione di preparati con evidenze cliniche di efficacia e sicurezza ottenuti attraverso rigorosi studi clinici sull'uomo, anche per tentare di ridurre l'uso di farmaci tradizionali.

## Bibliografia

1. DeFelice S. The nutraceutical revolution: fueling and powerful. New International Market; 1989.
2. Zuchi C, Ambrosio G, Lüscher TF, Landmesser U. Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function. *Cardiovasc Ther* 2010;28:187-201.
3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. The PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Eng J Med* 2013;368:1279-90.
4. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients* 2010;2:1231-46.
5. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation* 2009;119:1433-41.
6. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, et al. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J Nutr* 2009;139:120-7.
7. Desideri G, Kwik-Urbe C, Grassi D, et al. Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa,

- Cognition, and Aging (CoCoA) Study. *Hypertension* 2012;60:794-801.
8. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2012;95:740-51.
  9. Sorond FA, Lipsitz LA, Hollenberg NK, Fisher ND. Cerebral blood flow response to flavanol-rich cocoa in healthy elderly humans. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:433-40.
  10. Bisson JF, Nejdí A, Rozan P, et al. Effects of long-term administration of a cocoa polyphenolic extract (Acticoa powder) on cognitive performances in aged rats. *Br J Nutr* 2008;100:94-101.
  11. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?. *Free Radic Biol Med* 2004;36:838-49.
  12. Toufektsian MC, deLorgeril M, Nagy N, et al. Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia-reperfusion injury. *J Nutr* 2008;138:747-52.
  13. Chun OK, Chung SJ, Claycombe KJ, Song WO. Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in US adults. *J Nutr* 2008;138:753-60.
  14. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, et al. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *J Biol Chem* 2005;103-4:1024-29.
  15. Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, et al. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. *J Nutr* 2008;138:1939-45.
  16. Amrita Ahluwalia, Apil V, Haydar SM, et al. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med* 2013;55:93-100.
  17. Hobbs DA, Goulding MG, Nguyen A, et al. Acute ingestion of beetroot bread increases endothelium-independent vasodilation and lowers diastolic blood pressure in healthy men: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2013;143:1399-405.
  18. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans. Role for nitrite derivative NO. *Hypertension* 2010;56:274-81.
  19. Kapil V, Haydar SMA, Pearl V, et al. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radical Biol Med* 2013;55:93-100.
  20. Modin A, Björne H, Herulf M, et al. Nitrite-derived nitric oxide: a possible mediator of 'acid metabolic' vasodilation. *Acta Physiol Scand* 2001;171:9-16.
  21. Clare DA, Swaisgood HE. Bioactive milk peptides: a prospectus. *J Dairy Sci* 2000;83:1187-95.
  22. Alais C. *Science du lait: principe des techniques laitières*, 4ème éd. Paris: Editions SEPAIC; 1984.
  23. Qin LQ, Xu JY, Dong JY, et al. Lacto-tripeptides intake and blood pressure management: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:395-402.
  24. McGrane MM, Essery E, Obbagy J, et al. Dairy consumption, blood pressure, and risk of hypertension: an evidence-based review of recent literature. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011;5:287-98.
  25. Ralston RA, Lee JH, Truby H, et al. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J Hum Hypertens* 2012;26:3-13
  26. Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, et al. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2012;60:1131-7.
  27. Wang J, Qin L Q, Zhao Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2013;110:1188-94.
  28. Bleitgen R, Gross R, Gross V, et al. Lupins - a new source of food for andean countries. 5. Traditional methods of debittering of lupins by water. *Z Ernährungswiss* 1979;18:104-11.
  29. Duranti M, Consonni A, Magni C, et al. The major proteins of lupin seed: characterization and molecular properties for use as functional and nutraceutical ingredients. *Trends Food Sci Tec* 2008;19:624-33.
  30. Battezzati A, Benedini S, Sereni LP, et al. Protein and glutamine kinetics during counterregulatory failure in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:352-57.
  31. Ogura T, Ogihara J, Sunairi M, et al. Proteomic characterization of seeds from yellow lupin (*Lupinus luteus* L.). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;14:1543-6.
  32. Xu Q. Garlic for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Int J Evid Based Healthc* 2013;11:83.
  33. Ried K, Frank OR, Stocks NP, et al. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:13.
  34. Stabler SN, Tejani AM, Huynh F, Fowkes C. Garlic for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD007653.
  35. Mazet 1948 *Gaz Med de France* 1/1/1938.
  36. De Nunno R. *Riv Clin Med* 1947: 506 e 511.
  37. Panizzi L, Scarpati ML, Oriente EG. Structure of oleuropein bitter glycoside with hypotensive action of olive oil. Note II. *Gazz Chim Ital* 1960;90:1449-85.
  38. Benigni R, Capra C, Cattorini PE. *Piante medicinali, chimica, farmacologia e terapia*, vol. I. Milano: Inverni e Della Beffa; 1962.
  39. Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente A, et al. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem* 2000;68:457-62.
  40. Susalit E, Agus N, Effendi I, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine* 2011;18:251-8.
  41. Wang L, Manson JAE, Buring JE, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertens* 2008;51:1073-9.
  42. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
  43. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
  44. Izzo R, de Simone G, Giudice R, et al. Effects of nutraceuticals on prevalence of metabolic syndrome and on calculated framinghan risk score in individuals with dyslipidemia. *J Hypertens* 2010;28:1482-7.
  45. Cicero AFG, Gerocarni B, Benvenuti C, et al. Reduction in estimated 10-years cardiovascular disease risk in dys-

- lipidaemic hypertensive subjects in monotherapy with ACE-inhibitors (ACEIs) or calcium channel blockers (CCBs) by the use of combined nutraceutical. *Clin Nutr* 2010;5:6.
46. Sarter B. Coenzyme Q10 and cardiovascular disease: a review. *J Cardiovasc Nurs* 2002;16:9-20.
47. Overvad K, Diamant B, Holm L, et al. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:764-70.
48. Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 2012;28:250-5.
49. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of coenzyme Q10 therapy in hypertensive patients with the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2012; 25:261-70.

Non-commercial use only

## Disfunzione erettile e ipertensione arteriosa

Nathan Artom,<sup>1</sup> Giuliano Pinna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica di Medicina Interna 1, IRCCS AOU San Martino - IST, Università di Genova; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina d'Emergenza, Ospedale Civile di Asti, Italia

### RIASSUNTO

La disfunzione erettile di natura organica (vasculogenica) e l'ipertensione arteriosa rappresentano due aspetti della malattia cardiovascolare aterosclerotica. In realtà i loro ruoli sono diversi: l'ipertensione è un fattore di rischio cardiovascolare (anzi, uno dei più importanti e più diffusi), mentre la disfunzione erettile può essere spia di un danno d'organo. Una spia che può essere così precoce da precedere anche di anni una manifestazione clinica quale la cardiopatia ischemica o l'ictus. La teoria tuttora più accreditata è che questa precocità nel manifestarsi sia dovuta al ridotto calibro dei vasi penieni che quindi manifestano per primi i segni clinici del danno aterosclerotico. L'associazione tra ipertensione e disfunzione erettile è stata finora abbastanza sottovalutata, nonostante vecchi studi l'avessero già intuita: al più si mostrava attenzione ai farmaci antipertensivi, accusati di essere loro i responsabili della disfunzione erettile. In realtà, pur non potendo negare che soprattutto alcuni farmaci antipertensivi ( $\beta$ -bloccanti e diuretici) di vecchia generazione possano avere effetti negativi sulla funzione erettile, è l'ipertensione stessa ad essere chiamata in causa: i soggetti con disfunzione erettile hanno circa il doppio di prevalenza di ipertensione arteriosa. Alla base di questo collegamento sta assai probabilmente una disfunzione endoteliale: sono certamente coinvolti il sistema renina-angiotensina, l'attivazione della nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ossidasi, i radicali liberi dell'ossigeno, l'endotelina 1, l'ossido nitrico, in un alterato equilibrio tra sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici. Gli inibitori della 5-fosfodiesterasi non sono controindicati nei soggetti ipertesi, a meno che non coesista una cardiopatia ischemica che richieda l'uso di nitrati (l'associazione inibitori della 5-fosfodiesterasi/nitrati è assolutamente controindicata) e i farmaci antipertensivi possono essere utilizzati, ad eccezione degli  $\alpha$ -bloccanti, non strettamente controindicati ma che vanno impiegati con molta prudenza per il rischio di ipotensioni o anche sincopi.

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa (IA) costituisce uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolari e per la sua frequenza ha un notevole impatto sulla morbilità e sulla mortalità della popolazione generale, soprattutto nei paesi sviluppati.<sup>1</sup> La disfunzione erettile (DE), ovvero l'incapacità di avere o mantenere un'erezione tale da esitare in un rapporto sessuale soddisfacente, è anch'essa un fenomeno piuttosto diffuso e da non molto tempo viene anche considerata una spia di un rischio cardiovascolare aumentato, almeno nella sua forma organica; o meglio, in quel settore della forma organica di DE di origine vasculogenica (Tabella 1).<sup>2</sup>

Come abbiamo accennato, la DE vasculogenica crea un crescente interesse nella ricerca cardiovascolare proprio per gli stretti rapporti che ha con le malattie cardiovascolari, in particolare con l'ipertensione e la malattia aterosclerotica: numerose evidenze la indicano come un precoce segnale d'allarme di un processo aterosclerotico sistemico.<sup>3</sup> Due fattori di rischio quindi, ipertensione e disfunzione erettile, che hanno molti punti in comune dal punto di vista eziopatogenetico e, come vedremo più avanti, dal punto di vista clinico.

### Epidemiologia

Della prevalenza dell'IA sappiamo: nei paesi sviluppati è stimata intorno al 30-40% della popolazione adulta,<sup>1</sup> ma la prevalenza della DE è difficile da stabilire. Le statistiche sono molto variabili soprattutto perché molto diversi sono i sistemi di raccolta dati, proprio per la delicatezza dell'argomento e per la differente sensibilità che mostrano i medici nell'affrontarlo. Uno degli studi epidemiologici più citati, il *Massachusetts Male Aging Study*, eseguito su una popolazione tra i 40 e i 70 anni, riporta dei dati drammatici: circa il 52% dei maschi intervistati avrebbe una qualche forma di DE. In realtà in questa percentuale sono comprese anche le forme lievi, mentre le forme gravi sarebbero nell'ordine del 5-15%.<sup>4</sup> Dati italiani

Corrispondente: Nathan Artom, Clinica di Medicina Interna 1, Dipartimento di Medicina Interna Generale e Specialistica, IRCCS AOU San Martino - IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, viale Benedetto XV 6, 16100 Genova, Italia. E-mail: nat.artom@hotmail.it

Parole chiave: Disfunzione erettile; rischio cardiovascolare.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright N. Artom e G. Pinna, 2015  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:211-216

parlano di una prevalenza del 12-13%<sup>5</sup> e secondo una campagna promossa dalla Società Italiana di Andrologia (SIA) nel 2009 soffrono di DE circa 3.000.000 di italiani. Sia l'IA che la DE aumentano con l'età.

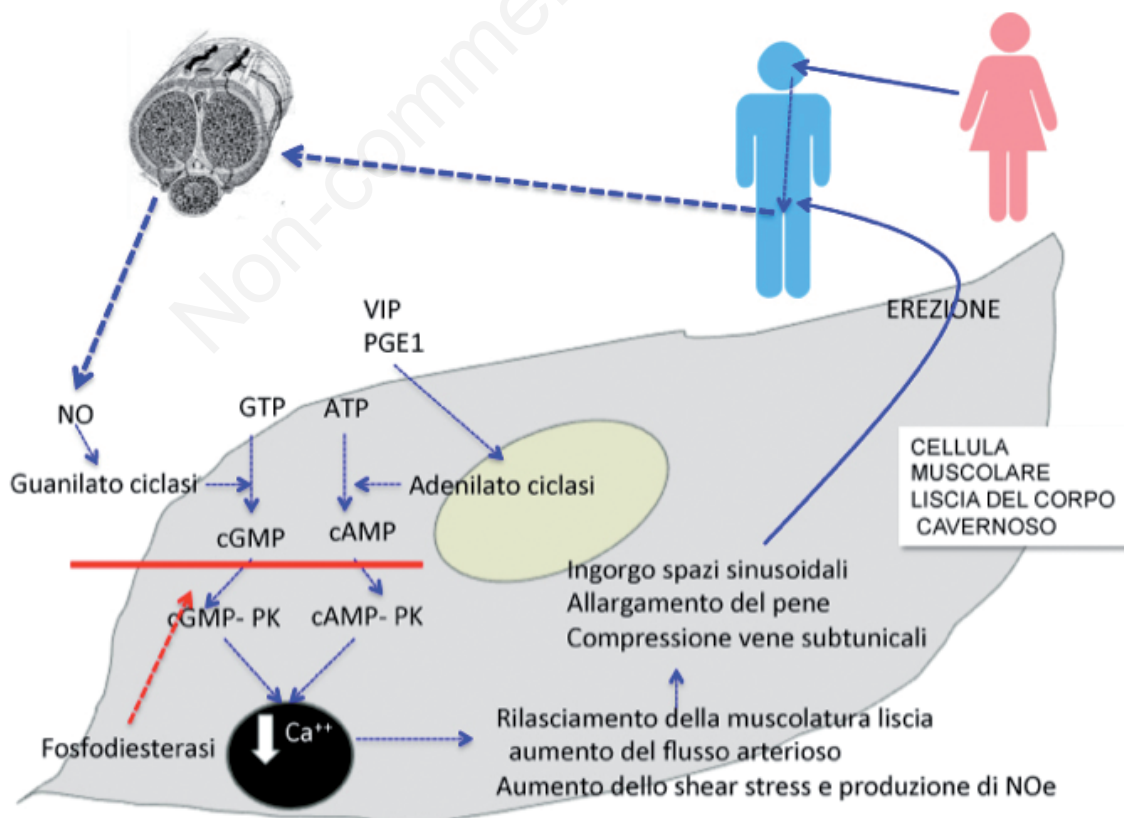
## Fisiologia dell'erezione

A seguito di stimoli erotici (tattili, visivi, olfattivi) dalle aree mesencefaliche e ipotalamiche parte una serie di impulsi che raggiungono i corpi cavernosi attraverso le vie spinali e i nervi periferici (Figura 1). Questo porta ad un rilasciamento della muscolatura dei corpi cavernosi, ad una vasodilatazione e ad un aumento del flusso arterioso. L'esito finale è un ingorgo degli spazi sinusoidali, un aumento della pressione intracavernosa e l'allargamento del pene che provoca una compressione delle vene subtunicali contro un'albuginea relativamente poco elastica, producendo quindi un ostacolo al deflusso. In termini biochimici, a seguito dello stimolo erotico, a livello della cellula muscolare liscia del corpo cavernoso si verifica un rilasciamento di ossido nitrico (NO) dalle terminazioni nervose non adrenergiche e non colinergiche e dalle cellule endoteliali attraverso la nitrossido sintetasi, l'acetilcolina, il *vascular endothelial growth factor*, lo *shear stress* e lo stiramento mec-

canico. L'NO stimola l'enzima citosolico guanilato ciclasi a produrre un secondo messaggero, il guanosin monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP determina una riduzione del  $Ca^{++}$  intracellulare. Anche la prostaglandina E1 e il *vasoactive intestinal peptide* attivano l'adenilato ciclasi che converte l'adenin trifosfato in adenosinmonofosfato ciclico, il quale si lega alla sua proteinkinasi col risultato finale di ottenere diminuiti livelli intracellulari di  $Ca^{++}$ . In ogni modo la riduzione del  $Ca^{++}$  intracellulare è il punto chiave: essa determina un rilasciamento della muscolatura liscia, un aumento

**Tabella 1. Classificazione della disfunzione erettile**

Tipo	Cause
<b>Vasculogenica</b>	
Endocrinologica	Ipogonadismo Iperprolattinemia
Neurogena	Polineuropatia alcolica Polineuropatia diabetica
<b>Organica</b>	
Psicogena	Ansia Depressione
Mista	



**Figura 1. Meccanismo dell'erezione e funzione degli inibitori della 5-fosfodiesterasi (vedi testo).**

del flusso arterioso e quindi l'erezione (Figura 1).

Dopo l'eiaculazione si ha una massiccia scarica simpatica e di ormoni vasoattivi, con vasocostrizione arteriosa, diminuzione del flusso, sblocco dei sinusoidi venosi e detumescenza.<sup>6</sup>

Da quanto sopra risulta evidente che la disfunzione endoteliale si pone al centro di una serie di alterazioni che portano alla disfunzione erettile. Ma la disfunzione endoteliale è anche al centro di patologie vascolari che vanno dall'aterosclerosi all'ipertensione, all'angiopatia diabetica, al vasospasmo coronarico e cerebrale, alla vasculopatia periferica, allo scompenso cardiaco. Si spiega quindi come la disfunzione erettile possa essere semplicemente un'espressione della disfunzione endoteliale e quindi essa stessa spia di un danno vascolare sistemico.

### Disfunzione erettile e ipertensione arteriosa

Nei soggetti con DE la prevalenza dell'IA è stimata essere circa il doppio di quella presente nella popolazione con normale funzione sessuale,<sup>7</sup> ma stranamente il fenomeno ha destato finora poco interesse. Lo studio TOMHS<sup>8</sup> fu il primo su larga scala a riscontrare un rapporto tra IA e DE, senza però una grande correlazione, anche perché aveva escluso i pazienti diabetici e gli ipertesi severi ed aveva postulato solo una domanda sull'attività sessuale non mostrando uno specifico interesse per l'argomento. Anche ora, alla luce di altri studi, alcuni più piccoli, altri più rilevanti, permane solo una generica convinzione che i pazienti ipertesi siano affetti con maggiore frequenza da DE, ma i dati sono discordanti. Uno studio effettuato su una popolazione greca ha confrontato la prevalenza di ED in pazienti ipertesi confrontati con soggetti normotesi su 634 soggetti giovani o di mezza età (31-65 anni). I normotesi avevano una normale funzione erettile nell'86% dei casi, mentre gli ipertesi nel 65% dei casi e tra gli ipertesi il 9% aveva una grave DE, mentre tra i normotesi solo il 2%.<sup>9</sup>

Un recente studio multicentrico italiano non ancora pubblicato, eseguito su 144 soggetti ipertesi tra i 40 e i 70 anni ha evidenziato valori diversi (soggetti ipertesi con DE 50,5%, senza DE 49,4%) ma in questo caso la popolazione era più anziana.<sup>10</sup>

### Fisiopatologia

Nella patogenesi della DE ipertensione-indotta possono concorrere diversi fattori, come la disfunzione endoteliale, la ridotta biodisponibilità di NO e, nelle fasi più avanzate, la stenosi aterosclerotica dei vasi penieni.<sup>11</sup> Questi ultimi, per il loro ridotto calibro (1-2 mm) costituiscono la base fisiopatologica dell'*artery size hypotesis*, sostenuta dal gruppo di Montorsi: a parità di danno aterosclerotico sistemico, i vasi che mani-

festano per primi clinicamente (nello specifico con la DE) un danno aterosclerotico sono i vasi penieni.<sup>12</sup> Per tale motivo molti pazienti con coronaropatia stabile (i vasi coronarici hanno un calibro di circa 3-4 mm), hanno avuto l'esordio della DE alcuni anni prima.<sup>13</sup> Nei soggetti ipertesi entrano in gioco anche una serie di molecole per cui, nell'equilibrio che vi dovrebbe essere tra molecole vasodilatatrici e molecole ad azione vasocostrittrice, vi è una netta prevalenza di queste ultime.<sup>14</sup> Per entrare nello specifico nei soggetti ipertesi si riscontrano elevati livelli di angiotensina II con conseguente stimolazione della contrazione del muscolo liscio e ritenzione di volume; la stimolazione dei recettori AT1, attraverso l'attivazione della nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) ossidasi, determina anche un aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) con effetto pro-ossidante e danno endoteliale. I ROS hanno un ruolo anche nell'aumentare la produzione di endotelina 1 che, con un meccanismo che si auto alimenta, stimola a sua volta l'attivazione della NADPH ossidasi; inoltre hanno un effetto *scavenger* sulla produzione di NO, indispensabile per la fisiologia dell'erezione.<sup>15</sup>

### Discussione

È chiaro quindi che per ciò che concerne la DE vasculogenica appare importante ricercarla sistematicamente nei pazienti ipertesi, a maggior ragione se con eventuali fattori di rischio cardiovascolari oltre l'ipertensione: la DE si viene a configurare come forse il più precoce segno di danno vascolare subclinico nei pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare.<sup>16</sup> Montorsi e i suoi collaboratori hanno coniato uno slogan efficace, parlando della DE come la punta di un iceberg (prima manifestazione clinica) di un'aterosclerosi sistemica misconosciuta localizzata in altri sedi.<sup>17</sup> Per la diagnosi di DE sono stati proposti molti questionari: il più utilizzato, perché semplice, standardizzato e discreto è l'*international index of erectile function* (IIEF - 5): attraverso una serie di semplici domande il paziente può presentare una funzione erettile normale (punteggio 22-25), DE lieve (17-21), DE lieve-moderata (12-16), DE moderata (8-11), DE grave (0-7).<sup>18</sup> Ciò consente di screenare con buona approssimazione disturbi della funzione erettile, senza utilizzare di routine metodiche invasive e potenzialmente imbarazzanti per il paziente, come l'ecografia dinamica peniena.<sup>19</sup>

### Disfunzione erettile e malattie cardiovascolari

Recenti evidenze della letteratura medica mostrano come la DE sia associata ad un aumentato numero di eventi cardiovascolari (ad esempio infarto miocardico ed ictus), mortalità per cause cardiovascolari, mortalità per tutte le cause.<sup>20</sup> Da questo punto di vista appare

interessante sottolineare due aspetti: i pazienti con coronaropatia stabile presentano un'elevata prevalenza di DE (47-75%).<sup>21</sup> Recentemente il COBRA trial ha evidenziato come nei pazienti con coronaropatia stabile la prevalenza di DE fosse tanto maggiore quanto maggiore fosse il numero di coronarie coinvolte; inoltre lo stesso trial ha dimostrato come tanto maggiore era la gravità e la durata della disfunzione erettile tanto maggiore era l'estensione della coronaropatia.<sup>21</sup> Una volta effettuata diagnosi di DE vasculogenica nel paziente iperteso, può essere utile un approccio non farmacologico mirato a modificare lo stile di vita:<sup>22</sup> una moderata attività fisica è associata ad una riduzione del 30% di incidenza di DE, al contrario, la vita sedentaria ha effetti deleteri.<sup>23</sup> D'altra parte le modifiche dello stile di vita incidono anche sui tradizionali fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione, la dislipidemia, il diabete, l'obesità che infatti hanno dimostrato essere associati ad un'aumentata incidenza di disfunzione erettile.<sup>24</sup>

### Farmaci antipertensivi e disfunzione erettile

Al quadro clinico della DE nei pazienti ipertesi concorrono anche alcuni farmaci antipertensivi: da tempo nella letteratura medica è noto l'effetto negativo sulla funzione erettile dei diuretici tiazidici, dei  $\beta$ -bloccanti di vecchia generazione, come ad esempio atenololo e metoprololo, e di antipertensivi di seconda scelta come clonidina.<sup>25,26</sup> Per ciò che concerne i  $\beta$ -bloccanti, diverse comunicazioni sembrano suggerire un effetto benefico o almeno neutro delle molecole di nuova generazione, come nebivololo e carvedilolo, grazie al loro effetto vasodilatante mediante blocco dei recettori  $\alpha$ -adrenergici.<sup>27</sup> Anche gli ACE-inibitori e i calcio-antagonisti sembrano avere effetti neutri sulla funzione sessuale.<sup>28</sup> Pur con le dovute riserve, qualche segnalazione dimostra addirittura effetti positivi dei sartani.<sup>29</sup>

Naturalmente non sono solo i farmaci antipertensivi a poter provocare DE: soprattutto vari farmaci in ambito neurologico e neuropsichiatrico<sup>30</sup> possono essere concause importanti e bisogna indagare attentamente su una loro eventuale assunzione (Tabella 2).

Bisognerà quindi valutare l'opportunità di modificare queste terapie, come, ovviamente, quella antipertensiva, dando la precedenza ai farmaci che interferiscono meno sulla funzione sessuale (Tabella 3). Questo anche perché la comparsa di disturbi della funzione sessuale è una delle cause principali di autosospensione della terapia da parte dei pazienti.<sup>31</sup>

### Gli inibitori della 5 - fosfodiesterasi

Una volta fatta diagnosi di DE vasculogenica, si possono utilizzare gli inibitori della 5- fosfodiesterasi

(PDE-5 I) come un valido strumento nel trattamento della DE.<sup>32</sup> Questi farmaci agiscono aumentando la biodisponibilità di cGMP NO indotta bloccando l'enzima intracellulare che degrada il cGMP (Figura 1). E l'aumentata biodisponibilità di cGMP amplifica il meccanismo kinasi-dipendente descritto nel paragrafo della fisiopatologia che porta ad una riduzione intracellulare di calcio con conseguente rilascio della muscolatura liscia e vasodilatazione.<sup>33</sup> In linea di massima, i PDE-5 I non sono controindicati in associazione alle comuni terapie antipertensive se si escludono nitrati (che però non sono in senso stretto farmaci antipertensivi). Unica riserva gli  $\alpha$ 1 bloccanti: pur non essendo strettamente controindicati vanno assunti con molta prudenza in associazione con i PDE-5 I per evitare episodi ipotensivi o addirittura sincopali. In caso di utilizzo frequente di PDE-5 I o in caso di terapia con  $\alpha$ -bloccanti è indicato perciò iniziare con dosi molto basse dell'altro farmaco e monitorare strettamente il paziente. In genere, vista l'occasionalità dell'assunzione dei PDE-5 I, un consiglio pratico può essere quello di non associare per almeno 24 o la terapia con  $\alpha$ -bloccanti.<sup>34,35</sup>

### Conclusioni

Nella pratica clinica appare indispensabile nella gestione del paziente iperteso indagare l'eventuale presenza di DE, che può essere la spia di un'ateroscle-

**Tabella 2. Farmaci che possono provocare disfunzione erettile.**

Categorie	Farmaci
Antidepressivi	Triciclici, inibitori del re-uptake della serotonina
Antipsicotici	Fenotiazine, risperidone
H2 antagonisti (cimetidina, ranitidina)	
Antistaminici	
Droghe, fumo, alcool	

**Tabella 3. Associazione tra farmaci antipertensivi e disfunzione erettile.**

Tipo di associazione	Farmaco
Comune	Tiazidici $\beta$ -bloccanti
Non comune	Nell'ordine: Calcioantagonisti $\alpha$ -bloccanti ACE-inibitori Sartani

rosi sistemica, e può quindi aiutare il medico nella decisione di indagare l'eventuale presenza di danno d'organo subclinico (ateromasia carotidea, ipertrofia ventricolare sinistra, microalbuminuria) e/o di potenziare la terapia cardioprotettiva (farmaci anti-ipertensivi con effetto anti-rimodellamento cardiaco, agenti anti-piastrinici, statine). È verosimile che nei prossimi anni la DE verrà considerata un'espressione di danno d'organo al pari di quelli tradizionali nella valutazione del paziente iperteso e più in generale nel paziente a rischio cardiovascolare globale.

## Bibliografia

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- Persu C, Cauni V, Gutue S, et al. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction--a practical update. *J Med Life* 2009;2:394-400.
- Miner M, Nehra A, Jackson G, et al. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. *Am J Med* 2014;127:174-82.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54.
- Parazzini F, Menchini Fabris F, Calabrò A, et al. Frequency and determinants of erectile function in Italy. *Eur Urol* 2000;37:43-9.
- Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008;26:2074-84.
- Ponholzer A, Temml C, Mock K, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol* 2005;47:80-5.
- Grimm R, Gregory A, Grandits GA, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29:8-14.
- Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl* 2006;27:469-77.
- Artom N, Pinna G, Musso NR, et al. Prevalence of erectile dysfunction in a cohort of Italian hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertension* 2015 [In press].
- Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034-46.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:19M-23M.
- Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010;64:848-57.
- Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The triad: erectile dysfunction--endothelial dysfunction--cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2008;14:3700-14.
- Jin L, Lagoda G, Leite R, et al. NADPH oxidase activation: a mechanism of hypertension-associated erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5:544-51.
- Chew KK, Finn J, Stuckey B, et al. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J Sex Med* 2010;7:192-202.
- Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003;44:352-4.
- Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14:245-50.
- Corona G, Fagioli G, Mannucci E, et al. Penile doppler ultrasound in patients with erectile dysfunction (ED): role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med* 2008;5:2623-34.
- Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:99-109.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 2006;27:2632-9.
- Esposito K, Giugliano D. Lifestyle/dietary recommendations for erectile dysfunction and female sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 2011;38:293-301.
- Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000;56:302-6.
- Doumas M, Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:269-4.
- Williams GH, Croog SH, Levine S, Testa MA, Sudilovsky A. Impact of antihypertensive therapy on quality of life: effect of hydrochlorothiazide. *J Hypertens Suppl* 1987;5:S29-35.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al.  $\beta$ -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
- Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and  $\beta$ -blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:327-31.
- Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study. *Ann Pharmacother* 1993;27:1329-32.
- Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003;2:29-34.
- Clayton AH, Croft HA, Handiwala L. Antidepressants



- and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med* 2014;126:91-9.
31. Lowentritt BH, Sklar GN. The effect of erectile dysfunction on patient medication compliance. *J Urol* 2004;171:231-5.
  32. Murray KJ. Phosphodiesterase V inhibitors. *Drug News Perspect* 1993;6:150-6.
  33. Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther* 2006;109:366-98.
  34. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1855-60.
  35. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2  $\alpha$ -blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004;172:1935-40.

Non-commercial use only

## Iperensione arteriosa nell'anziano

Claudio Pascale,<sup>1</sup> Alberto Artom<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SC Medicina Interna, PO Cottolengo, Torino; <sup>2</sup>SC Medicina Interna, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV), Italia

### RIASSUNTO

Con l'età si determinano alterazioni fisiopatologiche da cui derivano progressive e importanti variazioni dei valori pressori, con aumento della pressione arteriosa sistolica e riduzione della diastolica (PAD). La prevalenza dell'ipertensione nell'anziano è dunque molto elevata; si tratta nella grande maggioranza dei casi di ipertensione sistolica isolata, importante fattore di rischio cardiovascolare (c-v). I valori di PAD, entro certi limiti, avrebbero invece correlazione inversa con il rischio c-v. La terapia dell'ipertensione nell'anziano, anche della sola ipertensione sistolica isolata, riduce significativamente il rischio di eventi c-v; la scelta dei farmaci va correlata al quadro clinico globale. Le più recenti linee guida per l'ipertensione danno indicazioni per obiettivi pressori meno intensivi cui fare riferimento, valutando anche lo stato clinico generale del paziente e la sua eventuale fragilità. Anche l'anziano >80 anni con ipertensione sistolica può trarre beneficio dall'abbassamento pressorio, purché in buone condizioni fisiche e mentali. L'ipertensione è correlata ad aumento di deficit cognitivi; il trattamento antiipertensivo avrebbe effetto protettivo, anche se i dati non sono univoci. Va ricercata nell'anziano iperteso un'eventuale ipotensione ortostatica, relativamente frequente; il trattamento antiipertensivo nell'anziano deve tenere bene conto del rischio che si presenti questa eventualità. Va infine sempre ricordato che tra gli anziani sono presenti situazioni cliniche molto diverse tra loro, rendendo indispensabile un trattamento individualizzato. Soggetti anziani in buono stato di salute vanno trattati adeguatamente per ridurre il loro rischio c-v, ma in anziani molto fragili le disabilità e le copatologie sono probabilmente più importanti, dal punto di vista prognostico, dell'ipertensione.

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa è una delle patologie più frequenti negli anziani, essendo presente in oltre la metà della popolazione oltre i 60 anni di età.<sup>1</sup> Permangono tuttavia dubbi rispetto a chi e quando trattare, quali obiettivi terapeutici dobbiamo avere, quali farmaci impiegare, quale significato dare all'ipertensione nel paziente anziano, quali rapporti ci siano riguardo a demenza e trattamento antiipertensivo; problemi ancora maggiori ci sono rispetto al trattamento dell'ipertensione nel grande anziano e soprattutto nell'anziano fragile. Pertanto, parlando di ipertensione nell'anziano, accanto ad alcuni punti fermi cercheremo di dare particolare spazio ai dubbi e agli argomenti controversi.

Corrispondente: Claudio Pascale, PO Cottolengo, via Cottolengo 9, 10152 Torino, Italia.  
Tel.: +39.0115294435 - Fax: +39.0115294301.  
E-mail: claudiopascale@ospedalecottolengo.it

Parole chiave: Iperensione arteriosa; anziano; ipertensione sistolica isolata.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright C. Pascale e A. Artom, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:217-225

### Prevalenza dell'ipertensione nell'anziano

Sia in Europa che nell'America del Nord la prevalenza dell'ipertensione cresce progressivamente in modo molto significativo con l'età, tanto che dopo i 55-60 anni ben oltre la metà della popolazione deve essere considerata ipertesa.<sup>1</sup> In Italia la prevalenza dell'ipertensione in campioni di popolazione >65 anni varia da un minimo del 67%<sup>2</sup> a valori del 72%.<sup>3</sup> Se si prende come valore soglia dell'ipertensione 140 mmHg per la pressione sistolica, si sale a percentuali superiori all'80%.<sup>4</sup> Secondo uno studio di Vasan,<sup>5</sup> in soggetti di 55 e 65 anni normotesi (PA <140/90) il rischio di sviluppare ipertensione negli anni di vita rimanenti è di circa il 90%, simile per uomini e donne. Di fronte a un numero così elevato di ipertesi anziani e con il progressivo aumento dell'invecchiamento della popolazione, diventa un problema importantissimo definire come comportarsi di fronte a un anziano iperteso.

### Cenni di fisiopatologia

Con il progredire dell'età, in particolare dai 55 anni in poi, nella popolazione i valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) tendono progressivamente a salire e quelli di pressione arteriosa diastolica (PAD) a scendere, con conseguente aumento della pressione pulsatoria (pulse pressure) o differenziale (Figura 1). Questo è determinato da molteplici e complesse alterazioni, in cui una parte molto importante è dovuta

all'irrigidimento dell'aorta e dei grossi vasi, che con l'età hanno più tessuto collagene non distensibile, a scapito di un minor contenuto di elastina. Ne deriva un significativo incremento della *pulse wave velocity*, con aumento della PAS e della richiesta miocardica di ossigeno. Nel contempo si ha riduzione della PAD. Dopo la sistole ventricolare una parte importante della pressione esercitata dal flusso ematico è immagazzinata nelle arterie elastiche, in particolare nell'aorta. Durante la diastole tale forza viene restituita favorendo la progressione del flusso ematico verso la periferia. Con l'età l'aumentata rigidità dell'aorta fa salire la PA in sistole, per riduzione della distensione elastica del vaso, mentre ha scarsa influenza il ritorno dell'aorta alle dimensioni iniziali in diastole, per cui viene a mancare quella pressione restituita dall'elasticità del vaso che favorisce la progressione della colonna ematica, quindi con riduzione della PAD.<sup>6</sup> Inoltre nel giovane, durante il ciclo pressorio, si creano più onde riflesse che tornano dalla periferia verso il cuore, arrivando all'aorta in diastole e quindi favorendo ulteriormente la progressione della colonna ematica. Nell'anziano invece, data la rigidità dell'aorta, l'onda riflessa ritorna precocemente dalla periferia verso il cuore causando, all'apice della sistole, un aumento della PAS, chiamato *augmentation index*, mentre viene a mancare il rinforzo della PAD. Come si vede nella Figura 2, l'area sottesa alle 2 curve è uguale (identica PA media), ma nell'anziano la PAS e la pressione pulsatoria sono più elevate, mentre la PAD è più bassa.<sup>7</sup> Nello studio di Framingham si evidenzia che la maggioranza dei soggetti con ipertensione sistolica isolata non passa attraverso uno stadio di ipertensione diastolica essenziale ma vi giunge da

una pressione normale o normale alta, proprio per il diverso meccanismo coinvolto nelle due situazioni.<sup>8</sup>

### Ipertensione sistolica isolata e rischio cardiovascolare

Dopo un iniziale periodo in cui non era ben chiaro che importanza dare all'ipertensione sistolica, anche in considerazione della sua così ampia diffusione, tanto da farla fraintendere come *normale* e fisiologica, ampi studi osservazionali hanno evidenziato che rappresenta invece un importante fattore di rischio cardiovascolare, e non solo per l'ictus. Lo studio MRFIT ha dimostrato che la mortalità cardiovascolare cresce progressivamente con l'aumento dei valori di PAS, a partire da 120 mmHg, sia nei diabetici che nei non diabetici.<sup>9</sup> Anche i dati di Framingham dimostrano che gli eventi cardiovascolari aumentano significativamente sia negli uomini che nelle donne per valori di PAS  $\geq 160$  mmHg.<sup>10</sup> Il rischio assoluto di mortalità per ictus cresce in ogni fascia di età progressivamente con i valori di PAS, a partire da 115 mmHg.<sup>11</sup> Un altro importante punto, non del tutto ben chiarito a nostro avviso, è quello dell'importanza prognostica sia della PAD, in genere ridotta, che della pressione differenziale, frequentemente elevata nell'anziano. Gli studi concordano nell'identificare la pressione differenziale come un fattore prognostico negativo per il rischio cardiovascolare. In un'estensione a 25 anni del *Seven Countries study*, condotto su 12.663 uomini di 7 nazioni diverse, la sopravvivenza è risultata inversamente proporzionale ai valori di pressione differenziale.<sup>12</sup> I dati dello studio di Framingham confermano che, ad ogni valore di PAS, il rischio

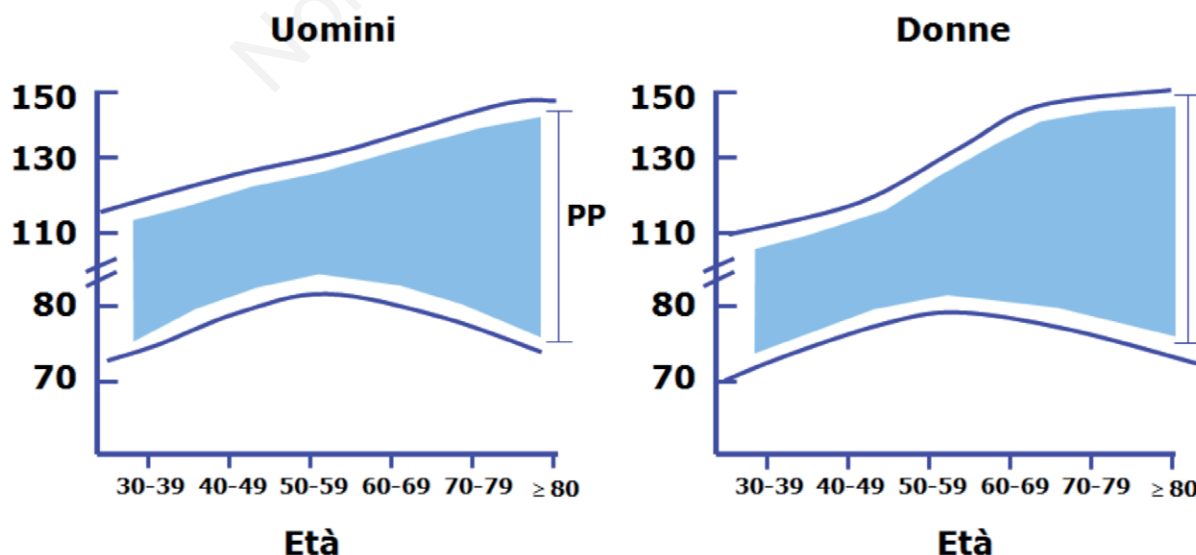


Figura 1. Valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica in base all'età. PP, pressione pulsatoria o differenziale.

cardiovascolare cresce con l'aumentare della pressione differenziale.<sup>13</sup> Questi dati evidenziano ovviamente un problema spesso dimenticato ma che riteniamo importante. Poiché è dimostrato che la PAS elevata e la pressione differenziale aumentano il rischio cardiovascolare, se ne deduce che una PAD troppo bassa sia dannosa all'anziano. La circolazione coronarica avviene prevalentemente in diastole, con conseguente effetto deleterio di un eccessivo abbassamento della PAD, peggiorato se in associazione ad un aumento della PAS (che comporta un aumento dello stress parietale e del consumo miocardico di ossigeno). Questo ovviamente può causare problemi quando cerchiamo di abbassare la PAS, perché è probabile che cali pericolosamente anche la PAD, i cui valori ottimali sarebbero intorno a 70-80 mmHg.

### Trattamento dell'ipertensione sistolica nell'anziano

Negli anni '90 sono comparsi trials che hanno valutato l'utilità del trattamento dell'ipertensione sistolica nell'anziano, un problema fino ad allora non risolto. Come riportato nella Figura 3, questi grandi studi di intervento hanno dimostrato una riduzione significativa di ictus e di infarto miocardico.<sup>14</sup> In particolare lo studio SHEP,<sup>15</sup> condotto per 4,5 anni su 4736 pazienti  $\geq 60$  anni con ipertensione sistolica isolata valutando l'impiego di clortalidone (con l'eventuale aggiunta di atenololo) verso placebo, ha evidenziato la significativa riduzione di ictus del 36%, infarto miocardico fatale e non fatale del 25%, scompenso cardiaco del 54%, eventi cardiovascolari del 32%. Altro

fondamentale studio è stato il Syst-Eur<sup>16</sup> che ha utilizzato verso placebo la nitrendipina con eventuale aggiunta di enalapril ed idroclorotiazide, dimostrando che il trattamento attivo dell'ipertensione arteriosa sistolica isolata in 1000 pazienti anziani per 5 anni previene 29 casi di ictus e 53 eventi cardiovascolari maggiori. Uno studio simile è stato condotto in Cina<sup>17</sup> con risultati analoghi. Questi dati hanno determinato una particolare attenzione delle varie linee guida (LG) riguardo al trattamento dell'ipertensione arteriosa sistolica isolata, con l'indicazione di valori pressori a cui intervenire progressivamente più bassi. Come si dirà ancora in seguito, nelle ultime LG c'è stato invece un parziale ripensamento in considerazione del fatto che è difficile dare indicazioni terapeutiche in un gruppo così variegato come sono gli anziani, in cui troviamo persone con molti anni ma in ottimo stato di salute ed altri invece estremamente fragili. Molti studiosi hanno sottolineato proprio questo limite degli storici studi di intervento, di non avere saputo o potuto dire nulla della fragilità o meno dei pazienti trattati. Tali trials hanno comunque rappresentato un momento fondamentale per le nostre conoscenze sull'importanza dell'ipertensione sistolica isolata negli anziani.

### Chi, quando, come trattare e con quali obiettivi terapeutici

Sia le LG americane del *Seventh Joint National Committee* (JNC-7) del 2003 che quelle Europee del 2007 non ponevano dubbi nell'avere obiettivi ambiziosi per il trattamento dell'iperteso anziano con indicazione ad abbassare la PA  $\leq 140/90$  come nei

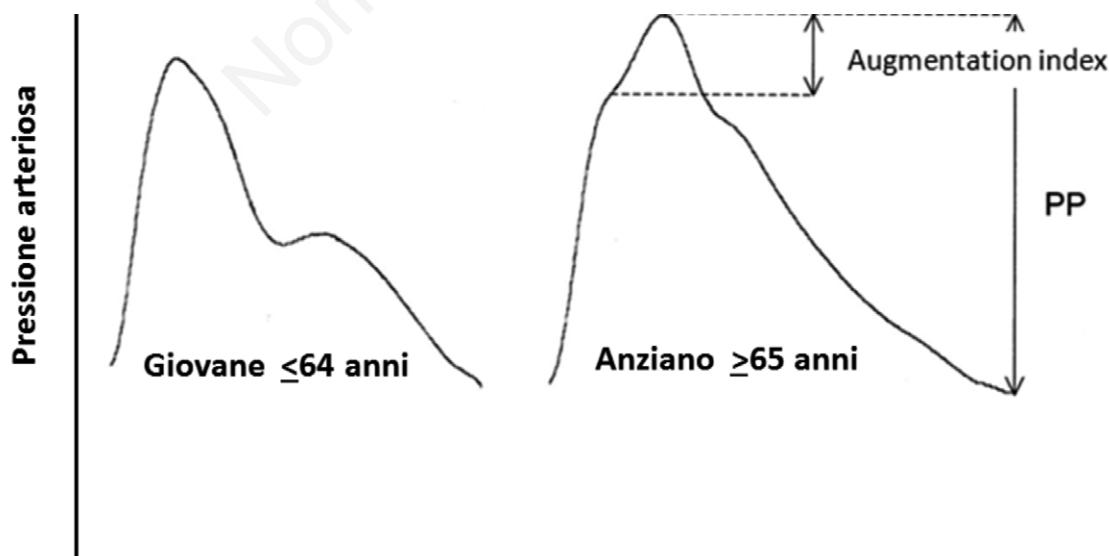


Figura 2. Aspetti tipici delle variazioni della pressione arteriosa nell'anziano (vedi testo). PP, pressione pulsatoria o differenziale.

giovani.<sup>18,19</sup> Ma già con la revisione delle LG Europee del 2009<sup>20</sup> questi obiettivi pressori venivano messi in discussione, in quanto una rivalutazione critica dei vari studi di intervento sulla PAS aveva chiaramente evidenziato che in quasi nessuno di questi erano stati raggiunti valori <140 mmHg. Nel 2011 veniva poi pubblicato un *Expert consensus document on hypertension in the elderly* della *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)*,<sup>21</sup> in cui si confermava che il target pressorio <140/90 mmHg nell'anziano non complicato è basato sull'opinione di esperti piuttosto che su dati di trials randomizzati, ma questi valori di riferimento erano comunque mantenuti per i soggetti anziani di età inferiore a 80 anni. Nel 2013 le ultime LG *European Society Hypertension/European Society Cardiology (ESH/ESC)* per l'ipertensione arteriosa<sup>22</sup> hanno cambiato però radicalmente il modo di affrontare il problema. Nei soggetti anziani <80 anni viene indicato, con evidenza massima Classe I - Livello A, di iniziare la terapia quando i valori di PAS sono  $\geq 160$  mmHg, o eventualmente a valori tra 140-150 mmHg se il trattamento ipertensivo è ben tollerato, ma con minore forza di evidenza (IIb-C). L'obiettivo pressorio

da raggiungere è individuato tra 150-140 mmHg, o anche <140 se l'anziano è in buone condizioni generali senza copatologie importanti (classe IIb-C). Per la prima volta vengono presi in considerazione anche gli anziani ipertesi fragili, quelli che vediamo così spesso ricoverati nei nostri Pronto Soccorso e nelle nostre corsie ospedaliere. Per questi le LG ESH/ESC, in assenza di significativi dati di letteratura, dicono che gli obiettivi devono essere adattati alla tollerabilità individuale lasciando al medico curante la decisione su come e se intervenire (raccomandazione I-C). Quanto ai farmaci da impiegare le LG ESH/ESC ricordano che ci sono evidenze favorevoli per più classi di farmaci: diuretici,<sup>15,23-25</sup>  $\beta$ -bloccanti,<sup>23,26</sup> calcio-antagonisti,<sup>16,17,27</sup> ACE-inibitori,<sup>27</sup> inibitori recettoriali della angiotensina II (ARBs).<sup>28</sup> Una metanalisi che ha comparato l'efficacia delle differenti classi di farmaci antiipertensivi in pazienti ipertesi giovani e anziani non ha evidenziato significative differenze.<sup>29</sup> Considerando però che i 3 principali trials che hanno valutato la terapia antiipertensiva nel paziente anziano con ipertensione sistolica isolata hanno impiegato diuretici,<sup>15</sup> o calcioantagonisti,<sup>16,17</sup> le LG ESH/ESC 2013 raccomandano queste due classi di farmaci come

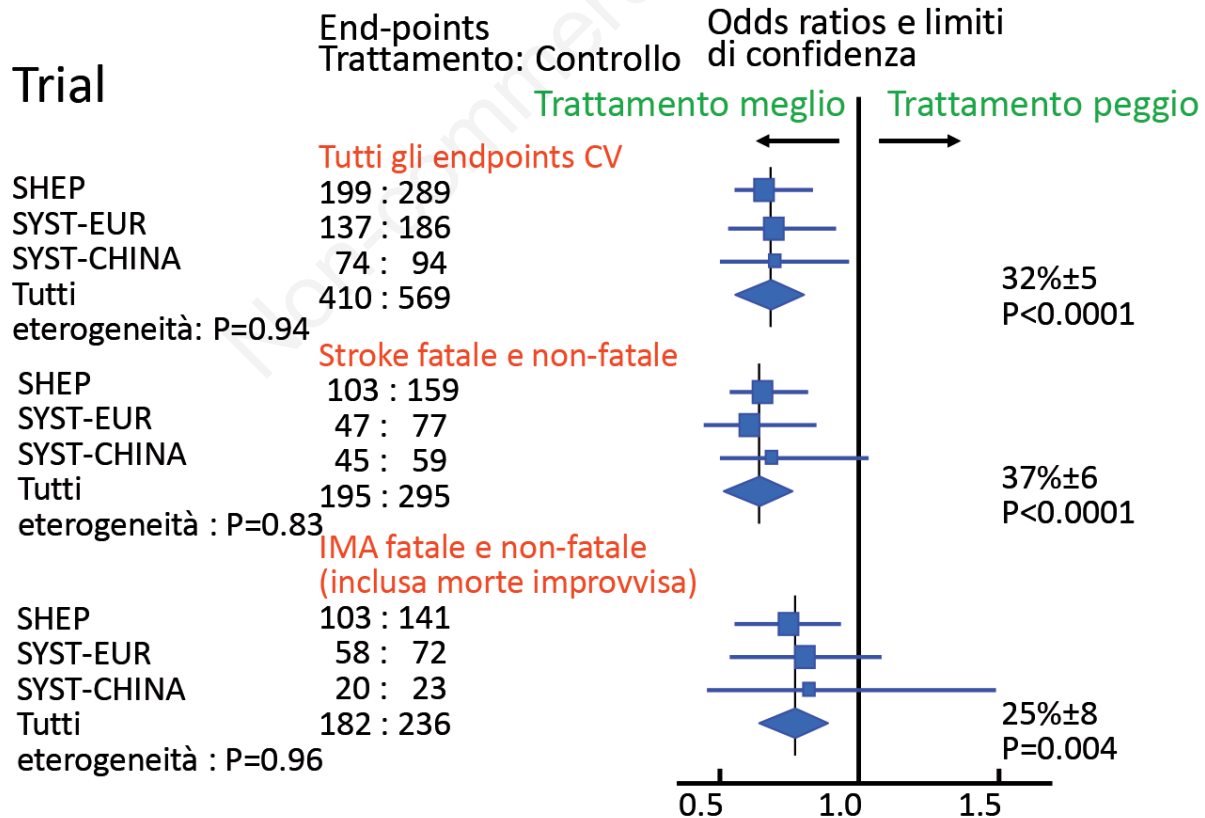


Figura 3. Trattamento antiipertensivo: anziani con ipertensione sistolica isolata. Modificato da Staessen et al., 2000.<sup>14</sup> CV, cardiovascolare; IMA, infarto miocardico acuto.

prima scelta.<sup>22</sup> Anche le nuove e schematiche LG americane JNC-8<sup>30</sup> sono su posizioni simili, quindi cambiando direzione rispetto alla versione di 10 anni prima. Danno infatti indicazione nell'anziano >60 anni ad iniziare la terapia farmacologica per una PAS  $\geq 150$  mmHg e una PAD  $\geq 90$  mmHg (*Strong recommendation - Grade A*), con l'obiettivo di ridurre i valori <150/90 mmHg. Ma se eventualmente si ottengono valori di PAS <140 mmHg, quando non ci sono effetti collaterali e la qualità della vita è buona, si può mantenere questo obiettivo senza ridurre la terapia (*Expert opinion - Grade E*). Non viene specificato comunque se abbassare la PAS <140 mmHg costituisca o no un vantaggio. Ma, a dimostrazione che il problema non è di facile soluzione, non tutti sono d'accordo con questi obiettivi più prudenti, e dalla pubblicazione del JNC-8 sono comparsi in letteratura diversi articoli a favore o contro.<sup>31,32</sup>

### Trattamento dell'ipertensione negli anziani >80 anni

C'è stata a lungo incertezza su come e se trattare questi pazienti, in quanto il primo studio che ne ha dimostrato l'utilità, l'HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), è stato pubblicato nel 2008.<sup>25</sup> I dati prima a disposizione erano molto confondenti. In una metanalisi del 2004<sup>33</sup> erano stati analizzati 1670 pazienti ipertesi >80 anni, valutando la terapia antiipertensiva verso placebo o nessun trattamento. I dati erano derivati da 7 trials clinici di intervento su ipertesi anziani ma non indirizzati al grande anziano, anzi i soggetti >80 anni rappresentavano solo il 13% degli arruolati. Pur con questi limiti metodologici, si è visto che il trattamento antiipertensivo riduceva l'ictus del 34%, lo scompenso cardiaco del 39%, gli eventi cardiovascolari del 22%, ma si registrava un aumento di mortalità totale del 6% e di mortalità cardiovascolare dell'1%. Per la necessità di avere studi mirati a valutare la terapia antiipertensiva nel grande anziano, è stato effettuato lo studio pilota HYVET pilot-study,<sup>34</sup> trial multicentrico in aperto in cui 1283 pazienti di età >80 anni, con una PA di 160-219/90-109 mmHg, sono stati assegnati a uno dei tre seguenti trattamenti: diuretico, ACE-inibitore, nessun trattamento. Questo studio non ha dimostrato l'utilità di curare l'ipertensione nel grande anziano, perché il trattamento di 1000 pazienti per 1 anno è risultato ridurre il numero di ictus di 19 eventi (9 non fatali), ma essere associato con 20 morti in più non dipendenti da ictus. Ha suscitato quindi grande interesse la pubblicazione nel 2008 dello studio HYVET, con risultati però del tutto opposti.<sup>25</sup> Si tratta di un trial randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato con 3845 partecipanti di 80 anni ed oltre con PAS 160-199 mmHg e PAD <110 mmHg. Il trattamento attivo era costituito da indapamide con possibile

aggiunta di perindopril, se necessario per raggiungere un target inferiore a 150/80 mmHg. I dati dimostrano una significativa utilità ad abbassare la PA a 150/80 mmHg, con riduzione del 30% dell'end point primario, ictus fatale e non fatale [il *number needed to treat* (NNT) a 2 anni di 94], e degli end point secondari mortalità totale del 21% (NNT a 2 anni di 40) e scompenso cardiaco del 64%. I risultati sono stati così favorevoli da fare interrompere per ragioni etiche lo studio precocemente, dopo 1,8 anni, per eccesso di beneficio. Questa precoce interruzione ha provocato varie critiche al trial, che comunque rimane uno studio molto importante a favore del trattamento dell'ipertensione anche nel grande anziano. Altre critiche sono state fatte perché solo 1/3 dei pazienti presentava ipertensione sistolica isolata, veniva esclusa l'ipotensione ortostatica, e soprattutto erano pazienti cronologicamente vecchi ma non fragili, anzi in eccellenti condizioni fisiche, secondo qualche commentatore. I vantaggi vengono confermati da un'analisi di alcuni sottogruppi (età, genere, storia di malattie cardiovascolari, pressione sistolica iniziale) in cui è stata dimostrata l'utilità del trattamento nei grandi anziani.<sup>35</sup> Sulla base di questi dati le LG ESH/ESC,<sup>22</sup> nel paziente >80 anni iperteso con PAS >160 mmHg, raccomandano di iniziare la terapia antiipertensiva avendo come obiettivo 150-140 mmHg, purché il soggetto sia in buone condizioni fisiche e mentali. Quest'ultima considerazione, a nostro avviso, va tenuta particolarmente presente nella pratica clinica quotidiana.

### Ipertensione arteriosa e demenza

Uno dei primi studi che ha messo in correlazione valori pressori elevati e rischio di alterazione delle funzioni cognitive è stato quello di Skoog e coll.,<sup>36</sup> i quali nel 1996 hanno dimostrato che soggetti che avevano sviluppato demenza tra i 79 e 85 anni avevano presentato una PAS più alta a 70 anni e una PAD più alta a 70 e 75 anni rispetto a quelli che non avevano poi sviluppato demenza. Vari altri studi osservazionali longitudinali hanno identificato l'ipertensione quale fattore di rischio per demenza vascolare, qualcuno anche per demenza tipo Alzheimer.<sup>37,38</sup> In particolare uno studio giapponese<sup>38</sup> con follow-up >15 anni aveva dimostrato che, rispetto a soggetti normotesi, soggetti con pre-ipertensione, ipertensione grado 1 ed ipertensione grado 2 avevano un rischio rispettivamente 3-4,5-5,6 volte superiore di andare incontro a demenza di tipo vascolare (non tipo Alzheimer). L'ipertensione cronica è un noto e importante fattore di rischio per le lesioni aterosclerotiche, il che potrebbe favorire la demenza su base vascolare. Inoltre nei pazienti con ipertensione cronica sono frequenti sclerosi e restringimenti delle arteriole che penetrano nelle regioni subcorticali del cervello. Questo potrebbe favo-

rire la demielinizzazione della sostanza bianca subcorticale, microinfarti e altre lesioni alla base del peggioramento delle funzioni cognitive.<sup>39-41</sup> Se è dunque documentata una correlazione tra ipertensione arteriosa e deterioramento delle funzioni cognitive nel tempo, ci sono dati contrastanti riguardo alla dimostrazione che il trattamento antiipertensivo possa modificare questa evoluzione. In uno dei primi lavori al riguardo, sottostudio dello SHEP, i farmaci avevano dimostrato di non avere influenza negativa al riguardo.<sup>42</sup> Dati positivi si erano avuti da un sottostudio del Syst-Eur in cui, rispetto al placebo, il trattamento antiipertensivo (nitrendipina) aveva ridotto l'incidenza di demenza da 7,1 casi/1000 pazienti-anno a 3,8 casi/1000 pazienti-anno.<sup>43</sup> Diversi sono stati invece i risultati dello studio SCOPE<sup>44</sup> in cui, con un follow-up di 3,7 anni, sono stati studiati 4964 pazienti ipertesi di età 70-89 anni con *Mini Mental State Examination* (MMSE) test score  $\geq 24$ , assegnati in modo randomizzato a trattamento con candesartan o placebo. La proporzione di pazienti che avevano manifestato un significativo declino cognitivo o avevano sviluppato demenza nei 2 gruppi di trattamento non era risultata significativamente differente ( $P=0,20$ ). È stata trovata una significativa incidenza minore di demenza solo in un'analisi *post-hoc* e solo nei pazienti trattati che all'inizio avevano una minore compromissione cognitiva ( $P<0,04$ ).<sup>45</sup> A dimostrare che l'argomento è molto controverso, risultati favorevoli si sono avuti invece nello studio PROGRESS,<sup>46</sup> in cui 6105 soggetti con pregresso ictus o *transient ischemic attack* erano randomizzati a trattamento attivo con perindopril con l'eventuale aggiunta di indapamide, o placebo. Rispetto al gruppo di controllo, nel gruppo in trattamento attivo, dopo periodo medio di follow-up di 3,9 anni, si era registrata riduzione di demenza e deterioramento cognitivo. Risultati non significativi si sono avuti invece dallo studio HYVET-COG,<sup>47</sup> condotto nell'ambito del trial HYVET per valutare specificamente, in soggetti  $>80$  anni, l'eventuale comparsa di deficit cognitivi. Il trial principale, come già detto, è stato sospeso in anticipo per significativa riduzione di mortalità e ictus nel gruppo in trattamento. Non tutti i pazienti dunque avevano raggiunto almeno 1 anno di follow-up, predefinito come necessario per la rivalutazione delle funzioni cognitive, e questo può avere influito sui risultati. Levi Marpillat e coll. hanno rivalutato tutti questi dati spesso contrastanti in una complessa metanalisi<sup>48</sup> che ha incluso 19 studi randomizzati e 11 studi non randomizzati analizzando gli effetti della terapia antiipertensiva su decadimento cognitivo e incidenza di demenza in pazienti senza precedenti manifestazioni di malattie cerebrovascolari. Tale metanalisi, molto complessa e di difficile lettura, ha documentato che il trattamento antiipertensivo ha ridotto il rischio di ogni causa di demenza del 9%.

Non tutte le classi di antiipertensivi si sono comportate nello stesso modo. Gli ARBs hanno infatti determinato, rispetto alla riduzione di disturbi cognitivi, il massimo effetto rispetto al placebo, e si sono dimostrati significativamente più efficaci di betabloccanti, diuretici, inibitori dell'enzima di conversione, a fronte di simile effetto antiipertensivo.

L'argomento come si vede è complesso e controverso e sicuramente necessita di altri studi e approfondimenti. A oggi pare comunque dimostrato che l'ipertensione arteriosa favorisca lievemente nel tempo l'incidenza di disturbi cognitivi e demenza; la terapia antiipertensiva, in particolare l'impiego di ARBs, sarebbe parzialmente utile nel prevenire il deterioramento cognitivo.

### Ipotensione ortostatica nell'anziano iperteso

Il pericolo dell'ipotensione ortostatica (OH) nell'anziano iperteso in trattamento è un problema molto importante, con significative ricadute su prognosi e qualità di vita, ma viene spesso dimenticato o sottovalutato, con conseguenze a volte gravi. Le LG per l'ipertensione<sup>22</sup> ricordano che con l'aumentare dell'età cresce il rischio di OH, per cui la misurazione pressoria deve includere anche rilevazioni pressorie a 1 min e 3 min dall'assunzione della stazione eretta. L'ipotensione ortostatica è definita come la diminuzione della PAS  $>20$  mmHg e/o della PAD  $\geq 10$  mmHg rispetto al clinostatismo entro i primi 3 minuti di ortostatismo.<sup>49</sup> Tale calo pressorio deriva dall'incapacità di sistema circolatorio e vie nervose a mantenere normale la PA in ortostatismo, per varie cause a volte concomitanti. In particolare nell'anziano molteplici sono i meccanismi fisiopatologici e le situazioni cliniche che possono favorire l'ipotensione ortostatica: alterazioni del riempimento ventricolare sinistro (disfunzione diastolica), ipovolemia, ridotta sensibilità barocettiva, aumento della rigidità dei vasi, alterazione dell'autoregolazione vascolare cerebrale, allattamento, presenza frequente di malattie croniche come diabete mellito e Parkinson. La prevalenza della OH è variabile a seconda dei campioni di popolazioni valutate, aumentando molto (oltre il 50% dei casi) nei pazienti assistiti in istituti di riposo o centri di riabilitazione,<sup>50</sup> e in modo lineare con il crescere dell'età.<sup>51</sup> La OH peggiora la prognosi, aumentando significativamente mortalità, ictus ed eventi coronarici.<sup>52-54</sup> Ovviamente è importante il rischio di cadute, significativamente maggiore nell'anziano iperteso in trattamento,<sup>55</sup> tanto più se i valori pressori non sono controllati. I vari farmaci antiipertensivi presentano varie e differenti modalità di azione che possono favorire la comparsa o l'aggravamento di una OH.<sup>56</sup> Gli ARBs sembrerebbero quelli che meno causano OH, mentre quelli maggiormente responsabili sarebbero diuretici e  $\beta$ -bloccanti.<sup>57</sup>

Anche farmaci non antiipertensivi possono favorire la OH, come i triciclici e i neurolettici, per la loro azione antagonista sui recettori adrenergici; dato il loro impiego non infrequente nell'anziano, bisogna tenerne conto in caso di utilizzo di antiipertensivi, perché le azioni potrebbero sommarsi nel favorire la OH. In un recente studio osservazionale sono stati analizzati i dati Medicare valutando 4961 soggetti ipertesi >70 anni che vivevano in comunità, con un follow-up di 3 anni per definire se l'impiego di antiipertensivi si associava a danni da cadute.<sup>58</sup> Tali farmaci sono in effetti collegati ad un aumentato rischio di gravi lesioni da caduta, specialmente nei pazienti con precedenti cadute, per cui i potenziali rapporti rischio/beneficio dovrebbero essere ben valutati nel decidere il trattamento antiipertensivo negli anziani con patologie croniche.

La OH nell'anziano iperteso è dunque relativamente frequente, anche se non è detto che sia da riferirsi in ogni caso al trattamento antiipertensivo; va ricercata con attenzione prima di iniziare un trattamento antiipertensivo e poi durante la terapia. Sono a maggior rischio anziani con diabete, Parkinsonismo e in trattamento con psicofarmaci e/o antiparkinsoniani. Volendo dare alcune raccomandazioni pratiche al riguardo, bisogna ricordare all'anziano iperteso in trattamento antiipertensivo di evitare il passaggio rapido dal clinostatismo all'ortostatismo e il prolungato mantenimento della stazione eretta. Per quanto possibile vanno eliminate le situazioni cliniche che favoriscono la OH (disidratazione, febbre, allettamento, ecc.), ed in particolare bisogna cercare di ripristinare i volumi intravascolari. È importante una precoce mobilitazione del paziente allettato. Se persiste una OH o il rischio che si manifesti, va iniziata terapia antiipertensiva in monoterapia a dosi basse, con graduale e prudente aumento dopo periodo di adattamento. Se OH non era presente ma compare durante terapia antiipertensiva, può essere utile ridurre la dose o cambiare farmaco. Vanno preferiti farmaci con minor effetto ipotensivo in ortostatismo (ACE-inibitori, ARBs, forse anche nitroderivati transdermici da togliere il mattino prima di alzarsi dal letto), da assumere la sera o in relazione a quando si manifestano prevalentemente i sintomi di OH. Va adeguata con attenzione la terapia in concomitanza di eventi intercorrenti (infezioni, squilibri elettrolitici, anemizzazione, ecc). La terapia va rivalutata anche in caso di assunzione di altri farmaci che possono abbassare la PA (es. alfa1-antagonisti per patologie prostatiche) o intervenire sulla regolazione della PA in ortostatismo (neurolettici, antidepressivi, antiparkinsoniani).

## Conclusioni

La prevalenza dell'ipertensione nell'anziano è molto elevata e aumenta con l'età. È in genere un'ipertensione sistolica isolata, che rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. Anche la

pressione pulsatoria è conseguentemente spesso elevata nell'anziano ed è un significativo fattore di rischio c-v, mentre la PAD tende a ridursi con l'età e avrebbe correlazione inversa con il rischio c-v; valori ottimali sarebbero intorno a 70-80 mmHg.

La terapia dell'ipertensione nell'anziano, anche della sola ipertensione sistolica isolata, riduce significativamente il rischio di eventi c-v; la scelta dei farmaci va correlata al quadro clinico generale. Le più recenti LG per l'ipertensione hanno rivisto in modo meno rigido gli obiettivi pressori cui fare riferimento, e in particolare tengono conto dello stato clinico generale del paziente e della sua eventuale fragilità. Anche l'anziano >80 anni con ipertensione sistolica, purchè in buone condizioni fisiche e mentali, potrebbe trarre beneficio dall'abbassamento pressorio, anche se in effetti disponiamo di un solo studio per affermarlo.

L'ipertensione è correlata ad aumento di deficit cognitivi; pur con dati non sempre univoci, il trattamento antiipertensivo avrebbe effetto protettivo, e gli ARBs dimostrerebbero la maggiore efficacia.

L'ipotensione ortostatica nell'anziano iperteso in cura è relativamente frequente e va ricercata, anche se non è detto che sia in ogni caso da riferirsi al trattamento antiipertensivo, ma spesso a situazioni favorevoli, che vanno quando possibile risolte. Il trattamento antiipertensivo nell'anziano deve tenere conto del rischio che si presenti questa eventualità, che peggiora la prognosi e aumenta il rischio di cadute.

Infine, concetto fondamentale a nostro avviso da tenere ben presente è che, in modo particolare per gli anziani, ogni paziente è diverso da un altro e le decisioni rispetto a tipo e intensità del trattamento vanno individualizzate e correlate al momento clinico. Questo per non privare anziani in soddisfacente stato di salute di cure atte a ridurre il loro rischio cardiovascolare, ma anche ricordando che in anziani molto fragili le disabilità e le co-patologie sono probabilmente più importanti, dal punto di vista prognostico, dell'ipertensione.

## Bibliografia

1. Wolf-Maier K, Cooper S, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363-9.
2. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997;26:995-1002.
3. Di Bari M, Salti F, Nardi M, et al. Undertreatment of hypertension in community dwelling older adults: a drug-utilization study in Dicomano, Italy. *J Hypert* 1999;17: 1633-40.
4. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, et al. Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. *J Hum Hypertens*



- 2002;16:21-31.
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *JAMA* 2002;287:1003-10.
  6. Kaplan N, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet* 2006;367:168-76.
  7. Safar ME. Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2005;23:673-81.
  8. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:243-50.
  9. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
  10. Wilking S, Belanger MA, Kannel WB, et al. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 1988;260:3451-5.
  11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
  12. Panagiotakos D, Kromhout D, Menotti A, et al. The relation between pulse pressure and cardiovascular mortality in 12,763 middle-aged men from various parts of the world: a 25-year follow-up of the Seven Countries study. *Arch Intern Med* 2005;165:2142-7.
  13. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? *Circulation* 1999;100:354-60.
  14. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
  15. SEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
  16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
  17. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
  18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
  19. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypert* 2007;25:1105-87.
  20. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypert* 2009;27:2121-58.
  21. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434-506.
  22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
  23. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
  24. [No authors listed]. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-12.
  25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
  26. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-151.
  27. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
  28. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
  29. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-23.
  30. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA* 2014;311:507-20.
  31. Bangalore S, Gong Y, Cooper-dehoff RM, et al. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited. Results from the INVEST Study. *JACC* 2014;64:784-93.
  32. Grdman AH. Optimal blood pressure targets in older adults. How low is low enough? *JACC* 2014;64:794-6.
  33. Elliott WJ. Management of hypertension in the very elderly patient. *Hypert* 2004;44:800-4.
  34. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial. *J Hypert* 2003;21:2409-17.
  35. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the hypertension in the very elderly trial. *J Hypert* 2014;32:1478-87.
  36. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-45.
  37. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypert* 1998;31:780-6.
  38. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and

- late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypert* 2011;58:22-8.
39. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67-74.
  40. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, et al. CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypert* 2004;44:625-30.
  41. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009;40:1229-36.
  42. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994;154:2154-60.
  43. Forette F, Seux M, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
  44. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypert* 2003;21:875-86.
  45. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Am J Hypert* 2005;18:1052-9.
  46. The PROGRESS collaborative group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
  47. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9.
  48. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypert* 2013;31:1073-82.
  49. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
  50. Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE Study. *J Hypert* 2012;30:53-60.
  51. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults. The cardiovascular health study. *CHS Collaborative Research Group. Hypertension* 1992;19:508-19.
  52. Luukinen H, Koski K, Laippala P, et al. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Int Med* 1999;159:273-80.
  53. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo" Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;31:85-91.
  54. Fedorowski A, Wahlstrand B, Hedner T, et al. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypert* 2014;32:75-81.
  55. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *Am Geriatr Soc* 2011;59:383-9.
  56. Chaudhry KN, Chavez P, Gasowski J, et al. Hypertension in the elderly: some practical considerations. *Cleveland Clin J Med* 2012;10:694-704.
  57. Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient. Impact of antihypertensive medications. *Drugs Aging* 2005;22:55-68.
  58. Tinetti ME, Han L, Lee DSH, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:588-95.

## L'ipertensione resistente

Giovanni Mathieu

Past President Nazionale FADOI, Pinerolo (TO), Italia

### RIASSUNTO

L'ipertensione resistente è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di valori di pressione arteriosa al di sopra dei target raccomandati (pressione arteriosa  $\geq 140/90$  mmHg nella popolazione generale dei pazienti ipertesi e  $\geq 130/80$  mmHg nei pazienti affetti da diabete o nefropatia), nonostante una corretta modificazione dello stile di vita e l'aderenza ad una terapia farmacologica che prevede tre differenti classi di farmaci, somministrati a dosi adeguate, uno dei quali rappresentato da un diuretico. Secondo recenti studi si stima che la prevalenza di ipertensione resistente sia pari a circa il 10% dei pazienti ipertesi. Nella valutazione clinica occorre escludere tutti gli elementi indicativi di un'ipertensione pseudo-resistente. Si ritiene che nella ipertensione resistente vi sia una genesi multifattoriale, nella quale intervengono componenti sia di natura genetica che ambientale. L'obesità viscerale, le apnee ostruttive durante il sonno, l'iperaldosteronismo costituiscono i tre fattori di rischio più frequenti. Nei pazienti con ipertensione resistente si evidenzia un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. L'algoritmo terapeutico della ipertensione resistente si basa sulle raccomandazioni delle linee guida internazionali formulate in riferimento ai risultati dei trials clinici controllati randomizzati ovvero mediante un approccio fisiopatologico che può prevedere come guida alla scelta del farmaco anti-ipertensivo la determinazione della attività reninica plasmatica. Le modalità di impostazione terapeutica nella ipertensione resistente possono essere ricondotte ad una modificazione dei farmaci prescritti ovvero ad aumento della posologia, aggiunta di antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi, blocco sequenziale del nefrone, aggiunta di ulteriori principi attivi. Sono oggi allo studio nuovi farmaci ed in corso di valutazione nuove procedure e devices, peraltro al momento non ancora validati in termini di efficacia e sicurezza.

### Definizione di ipertensione resistente

Le linee guida internazionali danno differenti definizioni di ipertensione arteriosa resistente, ed in taluni casi parlano di ipertensione refrattaria. Secondo le linee guida europee<sup>1</sup> e nord-americane<sup>2</sup> l'ipertensione resistente è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di valori di pressione arteriosa (PA) al di sopra dei target raccomandati (PA  $\geq 140/90$  mmHg nella popolazione generale dei pazienti ipertesi e  $\geq 130/80$  mmHg nei pazienti affetti da diabete o nefropatia), nonostante una corretta modificazione dello stile di vita e l'aderenza ad una terapia farmacologica che prevede *tre differenti classi di farmaci, somministrati a dosi adeguate, uno dei quali rappresentato da*

*un diuretico*. Le linee guida inglesi indicano come pazienti con ipertensione resistente quelli i cui valori pressori non scendono al di sotto del previsto target pressorio nonostante l'assunzione di 4 o più farmaci antipertensivi.<sup>3</sup> Un documento approvato alcuni anni fa dall'*American Heart Association*<sup>4</sup> considerava come pazienti con ipertensione resistente quelli che non ottenevano il controllo pressorio nonostante un regime farmacologico con almeno *tre classi distinte* di farmaci antipertensivi, prescritti *a dosi ottimali*, comprendenti *idealmente un diuretico, un inibitore del sistema renina-angiotensina [sia esso un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) - o un farmaco che blocca il recettore dell'angiotensina (ARB)] ed un calcio antagonista diidropiridinico*.<sup>4,5</sup> Sono inoltre da considerare pazienti ipertesi resistenti quelli che raggiungono l'obiettivo pressorio solo mediante l'impiego di 4 o più farmaci.<sup>4</sup> La definizione di ipertensione resistente proposta dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa<sup>6,7</sup> risulta sostanzialmente allineata a quella delle linee guida europee e nord-americane sopra menzionate.

Il concetto di ipertensione resistente *vera (truly resistant hypertension)* va comunque tenuto distinto da quello di ipertensione *non controllata*, che comprende anche i pazienti sottoposti ad un trattamento di per sé non adeguato o in assenza di una corretta aderenza alla terapia prescritta o affetti da ipertensione arteriosa secondaria non riconosciuta, nonché i casi di ipertensione arteriosa *white coat* (presente in circa il 40% dei

Corrispondente: Giovanni Mathieu, Corso Porporato 25, 10064 Pinerolo (TO), Italia.  
E-mail: nanni.mathieu@tiscali.it

Parole chiave: Ipertensione resistente; ipertensione pseudo-resistente; terapia non farmacologica; terapia farmacologica addizionale; denervazione renale.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright G. Mathieu, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:226-235

pazienti con ipertensione apparentemente resistente).<sup>8</sup>

Nella pratica clinica un'ipertensione arteriosa realmente resistente viene evidenziata attraverso ripetute rilevazioni pressorie in differenti momenti della giornata, sia attraverso un'auto-misurazione ovvero mediante un monitoraggio ambulatoriale di 24 ore (ABPM), comunque al di fuori delle rilevazioni effettuate nell'ambulatorio del medico (PA office).

Sono presenti in letteratura altre definizioni di ipertensione resistente,<sup>9</sup> così articolate: i) ipertensione arteriosa apparentemente resistente al trattamento: *valori di PA al di sopra del target terapeutico così come indicato dalle linee guida, nonostante  $\geq 3$  farmaci a dosi adeguate, con effetto sinergico, tra cui 1 diuretico*; ii) ipertensione arteriosa resistente vera: *come sopra indicato, ma con valori pressori elevati rilevati anche al di fuori dello studio medico, dopo esclusione di ipertensione secondaria, con verifica di una corretta aderenza alla terapia, sotto dosaggio massimale dei farmaci*; iii) ipertensione resistente controllata: *PA office e valori pressori all'ABPM controllati con  $\geq 4$  farmaci*; iv) ipertensione arteriosa refrattaria:<sup>10</sup> *valori di PA non controllati dopo  $\geq 3$  visite effettuate presso un ambulatorio specialistico durante un follow-up minimo di 6 mesi*; v) ipertensione arteriosa refrattaria (fenotipo estremo):<sup>11</sup> *PA  $\geq 140/90$  sotto terapia con  $\geq 5$  classi di farmaci*.

Va comunque sottolineato che queste varie definizioni, presentano numerosi elementi arbitrari ed hanno pertanto notevoli limiti, cioè in considerazione di molti aspetti assai controversi, quali ad esempio: i) numero di farmaci assunti e relativo dosaggio definibile come appropriato; ii) criteri per la scelta del regime terapeutico; iii) definizione del target terapeutico da raggiungere nei pazienti ad alto rischio; iv) modalità di controllo della aderenza alla terapia; v) aspetti di farmacogenetica e farmacogenomica; vi) modalità di effettuazione dello screening delle ipertensioni secondarie.

## Epidemiologia

Sulla base di recenti studi osservazionali si stima che la prevalenza di ipertensione resistente sia pari a circa il 10% dei pazienti ipertesi;<sup>12</sup> si tratta quindi di una condizione relativamente frequente nella pratica clinica corrente.<sup>13</sup> I dati del *National Health and Nutrition Examination Survey*<sup>14,15</sup> segnalano una percentuale di ipertensione resistente pari all'8,9% di tutti gli adulti ipertesi e pari al 12,8% degli adulti ipertesi trattati farmacologicamente. Questa percentuale aumenta fino all'11-20% nei pazienti ipertesi seguiti presso un ambulatorio specialistico.<sup>16-18</sup> È da sottolineare che questi dati sono da considerare come puramente indicativi, in quanto in molti studi non sono stati esclusi i pazienti con ipertensione pseudo-resistente.

I fattori che più frequentemente si associano ad una

resistenza al trattamento antipertensivo<sup>9</sup> sono rappresentati dall'età avanzata, genere femminile, obesità, razza nera, eccessivo apporto di sale o di alcolici, diabete mellito, nefropatie ed una storia anamnestica di ipertensione di lunga durata e scarsamente controllata.

Sotto il profilo epidemiologico, va inoltre considerato che si sta attualmente osservando, specie nei paesi industrializzati, un progressivo incremento del numero di pazienti con ipertensione resistente, in considerazione dell'aumento della aspettativa di vita e della maggior presenza di comorbidità quali ad esempio obesità, diabete mellito, insufficienza renale.<sup>19</sup>

## Come valutare i pazienti con ipertensione resistente?

### Iipertensione arteriosa resistente e pseudo-resistente

L'approccio clinico all'ipertensione resistente si fonda sulle seguenti azioni: i) identificare (e se possibile eliminare) l'influenza di eventuali fattori causali; ii) ridurre al minimo e/o eliminare le condizioni che contribuiscono ad aumentare la pressione arteriosa; iii) completare lo screening delle potenziali forme di ipertensione secondaria.

Nella valutazione di una reale resistenza alla terapia farmacologica antipertensiva, è necessario escludere tutti quegli elementi che possono portare in modo erroneo, e quindi con un possibile consumo inappropriato di risorse, a definire un paziente come affetto da ipertensione resistente.<sup>7</sup> I fattori che identificano i diversi quadri di pseudo-resistenza al trattamento includono principalmente: i) scarsa compliance da parte del paziente al trattamento farmacologico prescritto. Si stima che almeno il 25% dei pazienti ipertesi sia scarsamente aderente alla terapia farmacologica ipotensiva; la ridotta aderenza alla terapia è direttamente associata al numero di farmaci prescritti; una parte di questi pazienti risulta peraltro responsivo al trattamento una volta stimolato ad una maggiore compliance, mentre meno del 10% di questi pazienti risulterebbe affetto da un'ipertensione realmente resistente (*truly resistant hypertension*); ii) non corretta applicazione delle tecniche di misurazione (dimensione non appropriata del bracciale, uso di apparecchiature non validate, presenza di fibrillazione atriale o di altre aritmie complesse); iii) cosiddetta pseudo-ipertensione: condizione caratterizzata dalla presenza di vasi arteriosi con pareti marcatamente rigide e/o calcifiche che impediscono al vaso stesso di collabire sotto l'effetto della pressione esterna esercitata dalla camera d'aria dello sfigmomanometro anche quando questa risulti superiore alla pressione intraluminale; iv) effetto camice bianco (*white coat*): marcato e transitorio aumento dei valori pressori dimostrabile in

modo chiaro con l'impiego di un monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM); v) inerzia clinica da parte del medico nel modificare e/o implementare la terapia, quando necessario; vi) uso cronico di farmaci che innalzano i valori pressori (ad esempio corticosteroidi, simpatici mimetici, immunosoppressori) (Tabella 1);<sup>20</sup> vii) abuso di sostanze illecite o di altre sostanze esogene ad azione ipertensiva; viii) fattori dietetici: eccessivo apporto di sodio, consumo di alcolici; ix) tabagismo; x) condizioni concomitanti: età avanzata, obesità, diabete mellito; xi) ipertensione secondaria non diagnosticata; xii) sindrome delle apnee ostruttive notturne.

## Fattori che contribuiscono alla comparsa della ipertensione resistente

### Aspetti fisiopatologici

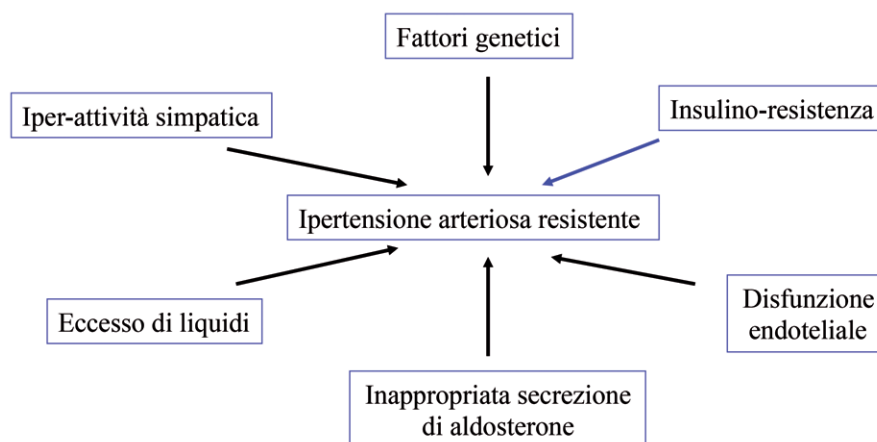
Spesso non è possibile identificare un unico fattore responsabile della mancata risposta al tratta-

mento farmacologico antipertensivo (Figura 1). Si ritiene che nella maggioranza dei casi di ipertensione resistente vi sia una genesi multifattoriale (nella quale intervengono componenti sia di natura genetica che ambientale),<sup>7</sup> in grado di determinare una scarsa risposta al regime terapeutico prescritto<sup>21,22</sup> (Figura 2). L'obesità, specialmente se viscerale, e le apnee ostruttive durante il sonno<sup>23-25</sup> costituiscono i due fattori prevalenti, il primo riscontrato nel 50% dei casi ed il secondo nel 64-83% dei casi di ipertensione resistente. Un iperaldosteronismo primitivo<sup>26-29</sup> con soppressione dei livelli di attività reninica plasmatica (PRA) risulta presente in una percentuale di casi pari all'11-20% dei pazienti con ipertensione resistente che accedono ad un ambulatorio specialistico. Occorre ricordare che vi sono anche altre condizioni cliniche, quali ad esempio l'obesità e la sindrome delle apnee notturne, in cui sono riscontrabili elevati livelli di aldosteronemia. Di fatto livelli elevati di aldosterone plasmatico sono associati ad alterazioni di ordine cardiovascolare quali lo stress ossidativo, la

**Tabella 1. Farmaci e sostanze che possono aumentare i valori di pressione arteriosa.**

Alcool
FANS
Contraccettivi orali
Antidepressivi (inibitori MAO; inibitori reuptake serotonina-norepinefrina)
Sostanze stimolanti (amfetamine, cocaina)
Simpaticomimetici, decongestionanti
Corticosteroidi, steroidi anabolizzanti
Eritropoietina
Liquerizia
Prodotti di erboristeria (per esempio <i>ma huang</i> , <i>bitter orange</i> , ecc.)

FANS, farmaci anti-infiammatori non-steroidici; MAO, inibitori mono-amino ossidasi.



**Figura 1. Fisiopatologia dell'ipertensione resistente.**

disfunzione endoteliale, l'infiammazione e la fibrosi tissutale.

Un altro elemento che può contribuire alla origine di un'ipertensione resistente è rappresentato da un'elevata attività simpatica<sup>30,31</sup> che induce una vasocostrizione sistemica e renale, ipertrofia e proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione endoteliale, insulino-resistenza, infiammazione sistemica, stress ossidativo e ritenzione di acqua e sodio.

### Prognosi

L'importanza clinica della ipertensione resistente è ampiamente giustificata dalla osservazione che questa condizione determina una prognosi peggiore rispetto a quella della ipertensione arteriosa adeguatamente controllata.<sup>9,32,33</sup> Infatti, nei pazienti affetti da ipertensione resistente si evidenzia un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare ed una maggiore prevalenza di danno d'organo subclinico: in particolare ipertrofia ventricolare sinistra,<sup>34</sup> ispessimento mio-intimale ed ateromi carotidei,<sup>35</sup> retinopatia ipertensiva, albuminuria ed iniziale compromissione della funzione renale.<sup>36,37</sup> Questo aumentato rischio cardiovascolare è verosimilmente mediato da un mancato controllo dei valori pressori nel tempo e dalle concomitanti comorbilità spesso presenti.

### Inquadramento clinico e gestione terapeutica dell'ipertensione resistente

L'approccio clinico-terapeutico all'ipertensione resistente si fonda su una terapia non farmacologica ed una terapia di ordine farmacologico.<sup>38</sup>

### Terapia non farmacologica della ipertensione resistente

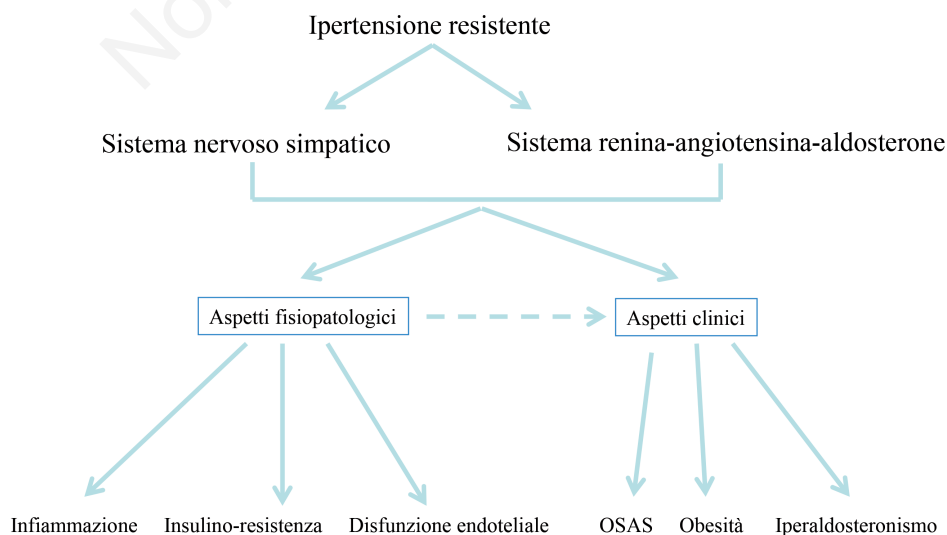
*Come modificare lo stile di vita?*<sup>1-3,39</sup>

Nei pazienti con ipertensione resistente occorre incoraggiare l'aderenza a tutte quelle misure comportamentali di per sé valide, sia pure in modo variabile, nella popolazione generale dei pazienti ipertesi. Devono pertanto essere consigliati: un calo ponderale nei soggetti sovrappeso o obesi, la sospensione del fumo, la moderazione nel consumo di alcolici, la limitazione dell'apporto di sodio, l'incremento della attività fisica aerobica.

In un recente studio randomizzato cross-over<sup>40</sup> condotto su un basso numero di pazienti con ipertensione resistente una dieta iposodica (50 mmol/die) ha ridotto i valori di pressione sistolica di 22,7 mmHg [95% confidence interval (CI) 11,8-33,5 mmHg] e di pressione diastolica di 9,1 mmHg (95% CI 3,1-15,1 mmHg) rispetto ad una dieta ad alto contenuto sodico (250 mmol/die).

In un altro trial clinico randomizzato effettuato su pazienti ipertesi resistenti, un'attività fisica aerobica con cammino su treadmill per 3 volte la settimana rispetto ad una vita sedentaria ha indotto una riduzione significativa dei valori di pressione sistolica (6±12 mmHg, P<0,03) e diastolica (3±7 mmHg, P<0,03).<sup>41</sup>

È pertanto necessario fornire a tutti i pazienti con ipertensione resistente consigli su un'attività fisica da svolgere con continuità e raccomandazioni dietetiche mirate (tenendo conto che i pazienti con elevata sensibilità al sodio potrebbero beneficiare di regimi più restrittivi rispetto alla soglia abitualmente consigliata di 100 mEq/die).



**Figura 2. Fisiopatologia dell'ipertensione resistente: ruolo del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone. OSAS, obstruction sleep apnea syndrome.**

## Terapia farmacologica della ipertensione resistente

### Come ottimizzare la terapia farmacologica?

Ritenzione di sodio e stato ipervolemico sono caratteristiche di frequente riscontro nel paziente con ipertensione resistente. Quando si analizzano gli schemi di terapia utilizzati in questi pazienti la posologia del diuretico risulta spesso non ottimale, e un suo perfezionamento può spesso consentire di raggiungere il controllo pressorio. L'inefficacia della terapia diuretica può dipendere da un dosaggio non sufficiente, dall'utilizzo di farmaci a breve emivita in mono-somministrazione quotidiana o dalla scelta di una classe di diuretici non adatta allo stato di funzionalità renale del paziente.<sup>41-44</sup> Per queste ragioni l'ottimizzazione della terapia diuretica rappresenta un passaggio fondamentale nel trattamento della ipertensione resistente. In pazienti con funzionalità renale conservata dovrebbe essere sempre impiegato un diuretico tiazidico o clortalidone. Pazienti con una ridotta funzionalità renale (filtrato glomerulare <40-50 mL/min) dovrebbero essere trattati con un diuretico dell'ansa, la cui dose quotidiana deve essere suddivisa in un numero di assunzioni adeguato alla farmacocinetica del principio attivo scelto.

### Scelta della terapia farmacologica nell'ipertensione resistente: add-on therapy

L'algoritmo terapeutico della ipertensione resistente si basa sulle raccomandazioni delle linee guida internazionali<sup>1-3</sup> formulate in riferimento ai risultati degli studi clinici controllati randomizzati ovvero mediante un approccio fisiopatologico che prevede una serie di passaggi sequenziali.

Nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente, come già ricordato, dovrebbe già essere stata instaurata a priori una terapia di combinazione comprendente tre classi di farmaci, con un farmaco bloccante del sistema renina-angiotensina (ACEI o ARB), un calcioantagonista diidropiridinico ed un diuretico (tiazidico, clortalidone o indapamide) a dosaggio pieno. Nell'ambito di queste tre classi di farmaci è opportuno scegliere mo-

lecole a lunga durata di azione e la cui efficacia sia stata valutata in studi clinici randomizzati controllati.

### Scelta razionale della terapia in base al profilo della attività reninica plasmatica

Nella pratica clinica si può utilizzare come guida alla scelta dei farmaci anti-ipertensivi la determinazione della PRA.<sup>45,46</sup> A questo riguardo va ricordato che circa 2/3 dei pazienti con ipertensione resistente presentano bassi valori di PRA ( $\leq 0,65$  ng/mL/per ora).

Se si sceglie questa strategia come guida alla terapia dell'ipertensione resistente ci si orienterà verso la prescrizione di farmaci anti-renina in caso di valori di PRA elevati ( $\geq 0,65$  ng/mL per ora) (Tabella 2), ovvero verso farmaci che agiscono riducendo la volemia se i valori di PRA sono bassi ( $< 0,65$  ng/mL per ora) (Tabella 3).

In uno studio randomizzato controllato open label condotto in un ambulatorio specialistico<sup>47</sup> i valori di PA sistolica risultavano maggiormente ridotti ( $-29$  mmHg) con un'impostazione della terapia mediante algoritmo guidato dal profilo reninico rispetto ad una terapia non guidata ( $-19$  mmHg;  $P=0,03$ , mentre i valori di PA diastolica risultavano rispettivamente  $-13$  mmHg *versus*  $-11$  mmHg,  $P=0,3$ ).

In alternativa alla determinazione dei livelli di renina nella scelta dei farmaci possono essere prese in considerazione alcune caratteristiche cliniche dei pazienti<sup>48</sup> quali l'età ed il genere, poiché i pazienti con età  $\geq 55$  anni o di razza nera spesso hanno bassi livelli di renina ed un'espansione della volemia (con migliore risposta ai farmaci che inducono ipovolemia), mentre i pazienti più giovani e di razza bianca rispondono abitualmente meglio ai farmaci anti-renina.

### Modificazione di uno dei 3 farmaci

La scelta dovrebbe essere indirizzata in base al meccanismo fisiopatologico prevalentemente coinvolto nel singolo paziente (eccesso di sodio e volume o ipertono simpatico).

*Nel primo caso è opportuno potenziare la terapia*

Tabella 2. Farmaci che riducono i livelli di renina.

	Dose abituale	Emivita
<b>Antagonisti <math>\beta</math> adrenergici</b>		
Atenololo	25-100 mg/die	6-7 ore
Bisoprololo	2,5-10 mg/die	19-12 ore
Lebetalolo	50-200 mg bid	6-8 ore
Metoprololo	25-100 mg bid	3-9 ore
Nebivololo	5-20 mg/die	10-12 ore
<b>Inibitori diretti della renina</b>		
Aliskiren	100-300 mg/die	16-32 ore
<b><math>\alpha</math>-2 agonisti ad azione centrale</b>		
Clonidina	0,1-0,4 mg bid	12-16 ore
Metildopa	125-500 mg bid	2 ore

diuretica mediante l'aggiunta di un farmaco antagonista recettoriale dell'aldosterone<sup>49</sup> (spironolattone, eplerenone) sempre che i pazienti abbiano una funzione renale preservata; elementi suggestivi della necessità di potenziare la terapia diuretica sono: l'elevato apporto di sale, il sovrappeso o l'obesità, la presenza di edemi, l'insufficienza renale cronica.

*Nel secondo caso* sarebbe opportuno associare un farmaco  $\beta$ -bloccante, o eventualmente la combinazione di un  $\beta$ -bloccante e di un  $\alpha$ -bloccante; elementi suggestivi della necessità di contrastare la componente neurogena sono: la presenza di tachicardia e/o elevata gettata cardiaca, di alcuni tratti di personalità, di un'elevata variabilità dei valori pressori, di ipertensione severa non altrimenti spiegata, e la mancata risposta ad un trattamento indirizzato a correggere l'eccesso di volume.

#### **Incremento della posologia dei farmaci già assunti: uso di dosi più elevate**

È opportuno fare due considerazioni in merito a quest'opzione.

*In primo luogo*, i diuretici appaiono la sola classe di farmaci per i quali questa strategia può portare ad un ulteriore aumento della risposta farmacologica in termini di riduzione della PA sistolica e diastolica.

*In secondo luogo*, l'efficacia spesso limitata di quest'opzione e la fattibilità di tale scelta può essere compromessa dalla probabile insorgenza di effetti indesiderati dose-dipendenti. È da sottolineare che la comparsa di effetti indesiderati o di reazioni avverse dose-dipendenti sembra sia significativamente più bassa con i farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, caratterizzati da un ottimo profilo di tollerabilità anche a dosaggi elevati, oltre che dalla loro efficacia antipertensiva.

#### **Aggiunta di un quarto principio attivo**

Studi clinici recenti hanno dimostrato come l'aggiunta di farmaci in grado di antagonizzare il sistema

renina-angiotensina *a monte*, ad esempio aggiungendo un farmaco inibitore diretto della renina<sup>50,51</sup> oppure *a valle*, ad esempio aggiungendo un farmaco antialdosteronico<sup>52</sup> può consentire di migliorare il controllo pressorio e/o raggiungere il target previsto in una percentuale elevata di pazienti con ipertensione arteriosa di grado moderato-severo ed in pazienti con ipertensione resistente. Tuttavia, l'aggiunta di queste classi di farmaci richiede un controllo periodico ed accurato della funzione renale e degli elettroliti sierici. A questo riguardo, è opportuno sottolineare che l'impiego di una terapia di associazione con ACE-inibitori + antagonisti recettoriali dell'angiotensina II ovvero con farmaci antialdosteronici + inibitori diretti della renina non è raccomandato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa sia essenziale che resistente.<sup>1</sup>

#### **Terapia empirica con aggiunta di antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi**

L'utilizzo di antagonisti recettoriali dei mineralocorticoidi (MRA) nell'ipertensione resistente (spesso caratterizzata da un eccesso di aldosterone) appare promettente non solo per la riduzione dei valori pressori, ma anche in considerazione della potenziale protezione dal danno d'organo.<sup>53</sup>

Lo spironolattone è il farmaco più ampiamente studiato e più frequentemente utilizzato. Non è chiaro se l'effetto favorevole dello spironolattone sia da attribuire al blocco del recettore dell'aldosterone o piuttosto ad un potenziamento della attività diuretica.

In uno studio osservazionale<sup>54</sup> l'aggiunta di spironolattone (25-50 bid) alla precedente terapia ha determinato una riduzione dei valori pressori medi fino a -20 mmHg.

In uno studio randomizzato controllato<sup>55</sup> l'aggiunta di spironolattone ha determinato una riduzione dei valori di pressione sistolica pari a -9,3 mmHg rispetto a -3,9 mmHg con placebo ( $P > 0,02$ ).

Una recente revisione della letteratura<sup>56</sup> ha analizzato i dati di cinque studi prospettici e di uno studio

**Tabella 3. Farmaci che riducono la volemia.**

	Dose abituale	Emivita
<b>Antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi</b>		
Spironolattone	25-50 mg/die	80 min
Metaboliti dello spironolattone	50-100 mg/die	10-20 ore
Eplerenone	-	4-6 ore
<b>Inibitori dei canali epiteliali del sodio</b>		
Amiloride	5-10 mg/die	6-9 ore
<b>Diuretici dell'ansa</b>		
Furosemide	40-120 mg/die	0.5-2 ore
<b>Antagonisti <math>\alpha</math>-1 adrenergici</b>		
Doxazosina	2-16 mg/die	22 ore
Terazosina	1-20 mg/die	12 ore



retrospettivo, disponibili tra il 2002 e il 2007, i quali hanno valutato l'impiego di spironolattone nell'ipertensione resistente, per un totale di 1848 pazienti.<sup>14</sup> L'aggiunta di questo farmaco ha determinato una riduzione pressoria media pari a  $-22/10$  mmHg.

Rispetto allo spironolattone, l'eplerenone (MRA dotato di maggiore selettività per i recettori dei mineralocorticoidi)<sup>57</sup> ha dimostrato una bassa affinità per i recettori degli ormoni sessuali ed il suo impiego non è risultato gravato dalla insorgenza di ginecomastia, irregolarità mestruali e calo della libido.

In conclusione, l'utilizzo di MRA nei pazienti con ipertensione resistente consente di ottenere riduzioni significative dei valori pressori e l'impiego di spironolattone o eplerenone quale farmaco antipertensivo aggiuntivo deve essere preso in considerazione nei pazienti con funzionalità renale conservata (clearance della creatinina  $>50$  mL/min) ed assenza di iperpotassiemia.

#### ***Terapia empirica con blocco sequenziale del nefrone versus blocco sequenziale del sistema renina-angiotensina RAS***

È possibile prendere in considerazione un'associazione tra i diuretici tiazidici, amiloride (non raccomandata nei pazienti con filtrato glomerulare marcatamente ridotto), furosemide (in presenza di basso filtrato glomerulare), ovvero un incremento del loro dosaggio.

In uno studio prospettico randomizzato<sup>58</sup> svolto su 167 pazienti con ipertensione resistente già in trattamento con irbesartan 300 mg/die, idroclorotiazide 12 mg/die e amlodipina 5 mg/die, il blocco sequenziale del nefrone con aggiunta di diuretici a basso dosaggio (spironolattone 25 mg/die  $\pm$  furosemide 20-40 mg  $\pm$  amiloride 5 mg) per 12 settimane ha determinato una maggiore riduzione dei valori pressori medi di 24 ore ( $-10$  mmHg PA sistolica e  $-4$  mmHg PA diastolica;  $P<0,01$ ) rispetto al blocco sequenziale del RAS ottenuto con l'aggiunta di ramipril 5-10 mg/die  $\pm$  bisoprololo 5-10 mg/die.

#### ***Aggiunta di ulteriori principi attivi nella ipertensione resistente***

Possono essere presi in considerazione i farmaci antipertensivi ad azione centrale (clonidina) e gli antagonisti  $\alpha$ -adrenergici.<sup>59</sup>

In particolare, sembrano efficaci le associazioni tra  $\alpha$ -bloccante e calcio-antagonista. La terapia con un farmaco  $\alpha$ -bloccante può ridurre le resistenze vascolari periferiche, ma non può contrastare la risposta simpatica centrale.

L'utilizzo combinato di farmaci  $\beta$ -bloccanti ed  $\alpha$ -bloccanti può consentire un controllo più completo della componente neurogena.

È noto che sia da preferire l'associazione di un  $\beta$ -bloccante non lipofilo (ad esempio, atenololo) con un farmaco  $\alpha$ -bloccante (ad esempio doxazosina) rispetto

all'utilizzo di un farmaco  $\alpha/\beta$ -bloccante, poiché i farmaci appartenenti a questa categoria (ad esempio, labetalolo o carvedilolo) sono fortemente lipofili e soggetti ad un effetto di primo passaggio epatico, con problemi di biodisponibilità in seguito alla assunzione *per os*.

Infine, l'aggiunta di un  $\alpha 1$ -bloccante post-sinaptico (doxazosina) alla terapia di pazienti con ipertensione resistente ha dimostrato una notevole efficacia in termini di raggiungimento dell'obiettivo pressorio raccomandato.

#### ***Eliminazione dei farmaci non necessari***

I farmaci con i quali non vi è stata risposta soddisfacente dovrebbero essere eliminati dalla terapia, in particolare se è stato raggiunto il controllo pressorio con altre molecole. Infine, nel paziente obeso con ipertensione resistente, un recente documento di consenso europeo sul trattamento dell'obesità ha fornito indicazioni sulla terapia farmacologica antipertensiva con un'associazione tra inibitori del sistema renina-angiotensina, antagonisti recettoriali dell'aldosterone e farmaci simpaticolitici centrali.

In conclusione, i farmaci più studiati nella ipertensione resistente in trials clinici estesi sono gli inibitori dei recettori dei mineralocorticoidi, i farmaci  $\alpha 1$ -bloccanti (doxazosina) ed i  $\beta$ -bloccanti. Un'ipotesi di ottimizzazione del trattamento farmacologico potrebbe prevedere l'uso dello spironolattone in caso di bassi valori di renina, farmaci  $\alpha$ -bloccanti in presenza di livelli di renina intermedi e  $\beta$ -bloccanti in caso di alti livelli di renina; tuttavia questo tipo di strategia necessita di un maggior livello di evidenza.

#### ***Altre opzioni terapeutiche disponibili***

La denervazione simpatica renale è una procedura percutanea basata su un catetere renale che utilizza energia con radio-frequenza in grado di *ablare* i nervi renali afferenti ed efferenti localizzati a livello della avventizia delle arterie renali; questa procedura permette di ridurre l'attività del sistema simpatico renale in modo simile alla simpaticectomia utilizzata nell'ipertensione resistente negli anni 1920-1950.<sup>60</sup> Si ritiene che questa procedura agisca riducendo il flusso simpatico centrale, la vasocostrizione renale, l'attivazione del RAS, la ritenzione idro-salina. In uno studio randomizzato controllato<sup>61</sup> effettuato su 106 pazienti con ipertensione resistente (PA sistolica  $\geq 160$  mmHg o  $\geq 150$  mmHg in pazienti diabetici) i valori di PA risultavano ridotti in misura maggiore nei pazienti trattati con denervazione renale ( $-33/12$  mmHg;  $P<0,0001$ ) vs i controlli. Altri studi non randomizzati hanno osservato una correlazione tra denervazione renale ed endpoints surrogati quali riduzione della attività simpatica e della ipertrofia ventricolare sinistra, miglior controllo glicemico, riduzione della disfun-

zione diastolica.<sup>62-65</sup> I limiti di questi studi sono rappresentati dalla mancanza della rilevazione dei valori pressori mediante ABPM ed alla assenza di una procedura *sham* di controllo (cateterismo senza denervazione renale nei pazienti di controllo):<sup>66</sup> i) in studi preliminari la riduzione dei valori pressori al di fuori dello studio del medico erano molto inferiori rispetto alle rilevazioni effettuate nello studio del medico, suggerendo che la riduzione dei valori pressori potesse non essere correlata alla procedura; ii) in un recente studio randomizzato, in cieco, effettuato su 535 pazienti<sup>67</sup> non è stata rilevata una differenza significativa dei valori pressori nel gruppo trattato con denervazione renale *vs* il gruppo trattato con procedura *sham* (modificazione dei valori di ABPM 24 ore pari a  $-6,8$  *versus*  $-4,8$  mmHg;  $P=0,98$ ).

Questi risultati contraddittori potrebbero essere interpretati come legati ad un'incompleta o inefficace denervazione simpatica renale, ovvero ad una maggiore aderenza dei pazienti alla terapia farmacologica, ovvero ancora ad un effetto placebo della procedura *sham*.<sup>68</sup> Tuttavia rimangono ad oggi ampie incertezze circa il futuro uso della denervazione renale nell'ipertensione resistente; sono sicuramente necessarie ulteriori valutazioni accurate e controllate prima di adottare a tutto campo questa tecnologia.

### Problemi non risolti

Di seguito vengono riportati alcuni dei problemi non ancora risolti riguardanti l'ipertensione resistente:<sup>69</sup>

- La terapia farmacologica e non farmacologica dell'ipertensione resistente è in gran parte basata su raccomandazioni condivise tra esperti; sono pertanto necessari studi clinici randomizzati controllati di efficacia per identificare i tipi di trattamento più validi.
- Anche l'approccio terapeutico mediante l'uso di algoritmi (ad esempio la valutazione del profilo reninico) per guidare il clinico nella scelta dei farmaci richiede ulteriori validazioni.
- Sono oggi allo studio nuovi farmaci attivi nel controllo dei fenomeni di vasocostrizione, nella riduzione dell'infiammazione e la fibrosi tissutale, nella inibizione della sintesi di aldosterone, nella attenuazione della rigidità delle pareti arteriose; tuttavia i risultati di efficacia sono al momento ancora deludenti, spesso con evidenza di effetti collaterali non accettabili.
- Anche i trattamenti che utilizzano *device* (in particolare quelli relativi alla denervazione simpatica renale ed alla stimolazione del baroriflesso carotideo) sono in via di valutazione, ma richiedono ancora un'ulteriore approfondita osservazione prima di essere validati in termini di efficacia e sicurezza (Tabella 4).

### Tabella 4. Key points.

L'ipertensione resistente è presente in circa il 10% dei pazienti ipertesi

È necessario escludere le forme di pseudo-resistenza e di ipertensione secondaria

Il regime terapeutico ottimale comprende un diuretico, un ACE-inibitore o un ARBs ed un calcio-antagonista diidropiridinico

Per migliorare l'aderenza alla terapia è consigliabile prescrivere farmaci *long acting* in combinazione

In caso di necessità di aggiunta di altri farmaci vengono comunemente utilizzati gli antagonisti dei recettori del minerale-corticoidi e gli  $\alpha$ - e  $\beta$ -bloccanti

### Bibliografia

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007. ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25: 1751-62.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-26.
5. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet* 2009; 374:1396-8.
6. Volpe M. The changing role of hypertension societies: shifting gears in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012;19:1-2.
7. Veglio F, Grassi G, Mancia G, Volpe M. Raccomandazioni pratiche sull'ipertensione arteriosa resistente. *Ipertensione e prevenzione cardiovascolare* 2014;20:139-44.
8. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2014;30:485-501.
9. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28:213-7.
10. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens* 2012;14:7-12.
11. Calhoun DA, Booth JN III, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014;63:451-8.
12. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837-41.
13. Volpe M, Tocci G. Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical

- practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:811-20.
14. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
  15. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011;124:1046-58.
  16. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, et al. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009;31:1116-23.
  17. Garg JP, Elliot WJ, Folker A, et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18:619-26.
  18. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786-92.
  19. McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011;183:1007-13.
  20. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, et al. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2011;29:2295-309.
  21. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
  22. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011;2011:642416.
  23. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811-7.
  24. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan AG, et al. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2009;27:1439-45.
  25. Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:189-95.
  26. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
  27. Rossi GP. Prevalence and diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:342-8.
  28. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-300.
  29. Sica DA. What is the role of aldosterone excess in resistant hypertension and how should it be investigated and treated? *Curr Cardiol Rep* 2011;13:520-6.
  30. Katholi RE, Rocha-Singh KJ. The role of renal sympathetic nerves in hypertension: Has percutaneous renal denervation refocused attention on their clinical significance? *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:243-8.
  31. Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens* 2012;26:463-75.
  32. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false-resistant and true-resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422-8.
  33. Robitaille C, Dai S, Waters C, et al. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. *CMAJ* 2012;184:E49-56.
  34. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:319-24.
  35. Spence JD. Management of resistant hypertension in patients with carotid stenosis: high prevalence of renovascular hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:249-54.
  36. Salles GF, Cardoso CR, Pereira VS, et al. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens* 2011;29:2014-23.
  37. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis* 2011;216:199-204.
  38. Padwal RS, Rabkin S, Khan N. Assessment and management of resistant hypertension. *CMAJ* 2014;186:E689-97.
  39. Padwal R. Applying the 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations: 3. Lifestyle modifications to prevent and treat hypertension. *CMAJ* 2005;173:749-51.
  40. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475-81.
  41. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:653-8.
  42. Messerli FH, Bangalore S. Half a Century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med* 2011;124:896-9.
  43. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012;59:1104-9.
  44. Roush GC, Holford TR, Guddatiet AK. Chlorthalidone compared with Hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-7.
  45. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to  $\beta$ -blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension. *Am J Hypertens* 2010;23:1014-22.
  46. Olson N, DeJongh B, Hough A, et al. Plasma renin activity-guided strategy for the management of hypertension. *Pharmacotherapy* 2012;32:446-55.
  47. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009;22:792-801.
  48. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ. Age-race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA* 1998;280:1168-72.
  49. Handler J. Overlapping spironolactone dosing in primary aldosteronism and resistant essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:732-4.
  50. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients

- with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-9.
51. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:312-20.
  52. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-26.
  53. Handler J. Overlapping spironolactone dosing in primary aldosteronism and resistant essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:732-4.
  54. Goodfriend TL. Treating resistant hypertension with a neglected old drug. *Hypertension* 2007;49:763-4.
  55. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069-75.
  56. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
  57. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:462-8.
  58. Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1656-64.
  59. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42-8.
  60. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. *J R Soc Med* 1991;84:621.
  61. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
  62. Persu A, Renkin J, Thijs L, et al. Renal denervation ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:596-606.
  63. Mahfoud F, Schlach M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940-6.
  64. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2013;61:457-64.
  65. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:901-9.
  66. Khan NA, Herman RJ, Quinn RR, et al. Renal denervation therapy for the treatment of resistant hypertension: a position statement by the Canadian Hypertension Education Program. *Can J Cardiol* 2014;30:16-21.
  67. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.
  68. Messerli FH, Bangalore S. Renal denervation for resistant hypertension? *N Engl J Med* 2014;370:1454-7.
  69. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet* 2012;380:591-600.

## La terapia di associazione nell'ipertensione arteriosa

Giuliano Pinna,<sup>1,2</sup> Susanna Cozzio<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, ASL AT Asti; <sup>2</sup>Consigliere onorario FADOI Piemonte; <sup>3</sup>Centro Ipertensione, UO Medicina Interna, Trento; <sup>4</sup>Past President FADOI TAA, Italia

### RIASSUNTO

La monoterapia nell'ipertensione arteriosa è inefficace nella maggior parte dei pazienti, anche se intrapresa in modo sequenziale e con una corretta titolazione della dose: si stima che con la monoterapia si ottenga un adeguato controllo della pressione in non più del 40-50% degli ipertesi di grado lieve e moderato. La terapia di associazione con due o più farmaci è invece molto più efficace come confermato dagli studi clinici e dalle linee guida. I problemi sorgono quando bisogna stabilire il momento dell'inizio della terapia di associazione, anche se ormai c'è sufficiente accordo che vada iniziata subito quando la pressione arteriosa è >20/10 mmHg sopra il target, a meno che lo stato cardiovascolare sia fragile. Un altro problema non ancora completamente risolto è se debbano essere utilizzate le associazioni fisse o quelle estemporanee e, problema ancora di più difficile soluzione, se sia il caso di utilizzare *ab initio* le associazioni precostituite disponibili in commercio. I farmaci disponibili con associazioni fisse hanno sicuramente il vantaggio di garantire una migliore aderenza terapeutica che si riflette in migliori risultati sull'outcome cardiovascolare, ma offrono al clinico una minore elasticità nel dosaggio e nella farmacocinetica e quindi nella gestione del paziente, spesso molto complesso e affetto da pluripatologie e con intricate interferenze con altri farmaci utilizzati per patologie concomitanti. Bisogna quindi, oltre ad utilizzare delle associazioni razionali (e in questo le associazioni fisse sono avvantaggiate) sforzarsi di personalizzare la terapia sul singolo paziente, tenendo conto della sua complessità, della sua affidabilità e della sua fragilità.

### Terapia di associazione

L'ipertensione arteriosa, com'è noto, è nella maggior parte dei pazienti una condizione primitiva, cui concorrono numerosi fattori sia di tipo genetico che ambientale con il coinvolgimento di diversi organi e apparati. È intuitivo quindi che la terapia debba essere mirata sui singoli aspetti della malattia ipertensiva ma anche articolata sul paziente nel suo complesso, perché difficilmente, soprattutto in età adulta o senile, l'ipertensione si manifesta isolatamente. Sulla base di tali presupposti e sulla base dei dati di letteratura dobbiamo riconoscere l'inefficacia della monoterapia nella maggior parte dei pazienti ipertesi anche se intrapresa in modo sequenziale e con una corretta titolazione della dose: si stima che con la monoterapia si

ottienga un adeguato controllo della pressione (<140/90 mmHg) in non più del 40-50% degli ipertesi di grado lieve e moderato. Non è un caso che l'associazione di due o più farmaci sia stata frequentemente usata negli studi clinici del passato, come per esempio nello studio HOT che ha dimostrato che il 70% dei pazienti deve essere trattato con due o più farmaci per ottenere un controllo pressorio efficace.<sup>1</sup>

L'orientamento più razionale è quello di utilizzare associazioni di farmaci con diverso meccanismo di azione sugli organi maggiormente coinvolti nella fisiopatologia e nella clinica dell'ipertensione e cioè il rene, il cuore e i vasi di resistenza. Molte speranze sono state riposte nella farmaco genetica ma ad oggi non sono a disposizione studi che indirizzino un approccio farmacologico mirato sulla base delle caratteristiche genetiche degli individui.<sup>2</sup>

Il miglioramento della cinetica dei farmaci antiipertensivi e l'utilizzo delle associazioni fra due o più principi attivi ha permesso di ridurre in modo più omogeneo la pressione arteriosa (PA) nell'arco delle 24 ore. Inoltre recentemente si è cominciato ad attribuire un ruolo di rilievo alla variabilità pressoria (una maggiore variabilità è in genere associata ad una peggiore prognosi) ed è stato dimostrato che l'associazione, almeno di alcuni farmaci con cinetiche simili e a lunga durata d'azione, rispetto a varie monoterapie provoca una più omogenea riduzione della pressione nelle 24 ore e con un bilancio più favorevole tra la media delle riduzioni della PA nelle 24 ore e il suo grado di variabilità in trattamento, riflettendo sia la

Corrispondente: Giuliano Pinna, via Bertola 86, 10122 Torino, Italia.  
Tel.: +39.346.5141488.  
E-mail: giuliano.pinna@gmail.com

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; terapia di associazione.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright G. Pinna e S. Cozzio, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:236-240

sua efficacia nell'abbassare i livelli di PA sia la sua durata d'azione più lunga.<sup>3,4</sup> Un ampio studio ha documentato la relazione tra variabilità pressoria visita a visita, stroke e infarto del miocardio indipendentemente dalla pressione media.<sup>5</sup>

È interessante notare che sia i calcioantagonisti (CCB) che i diuretici tendono a ridurre la variabilità pressoria visita - visita mentre i  $\beta$ -bloccanti aumentano la variabilità sistolica in modo dose dipendente e sono di conseguenza meno efficaci nella prevenzione dell'ictus.

Anche l'aggiunta di un CCB o in misura minore di un diuretico a un inibitore del sistema renina angiotensina (RAS-I) diminuisce la variabilità della pressione sistolica, e questo diventa un altro forte argomento per la terapia di combinazione.

Tali risultati, oltre che riflettere un più stretto controllo della PA sono verosimilmente correlati ad altri fattori, come un miglioramento della funzione endoteliale, soprattutto nell'anziano.<sup>6</sup>

Anche i dati di una metanalisi condotta su 11.000 partecipanti in 42 trials hanno evidenziato che la terapia di combinazione verso la monoterapia è approssimativamente 5 volte più efficace del raddoppio della dose del primo farmaco, e ciò vale per tutte le categorie di farmaci utilizzati (diuretici tiazidici,  $\beta$ -bloccanti, RAS-I, CCB).<sup>7</sup>

### Quale associazione?

Se quindi non paiono ormai esserci dubbi sulla sicurezza e l'utilità della terapia di associazione, il pro-

blema che si pone al medico è quello di individuare il tipo di associazione più corretto, considerato anche che, come già riportato, nella maggior parte delle situazioni non conosciamo il fenotipo dell'ipertensione che stiamo trattando.

Non essendo ancora possibile agire sulla genetica, almeno nella pratica clinica quotidiana, secondo alcuni ricercatori conviene agire prendendo in considerazione le due vie fisiologicamente responsabili dell'aumento pressorio e cioè l'aumento delle resistenze, l'aumento del volume o entrambi. In pratica la complessa patogenesi dell'ipertensione essenziale costringe la maggior parte dei pazienti entro i due estremi: l'eccesso di volume e la vasocostrizione. È quindi razionale agire sui meccanismi della controregolazione che si attivano quando un certo sistema viene inattivato da un farmaco, per cui ad esempio i CCB e i diuretici, che tendono ad aumentare l'attività del RAS e del sistema nervoso simpatico (SNS), vengono associati agli inibitori del RAS, che inibiscono anche il SNS, per ottenere insieme natriuresi e vasodilatazione<sup>2</sup>.

Siccome la renina e il sodio sono i due principali fattori nel controllo della pressione arteriosa, e i livelli di renina variano inversamente col carico del sodio, il controllo pressorio richiede una combinazione tra natriuresi e blocco del conseguente incremento dell'attività reninica. Secondo un autorevole esponente della scuola inglese, MJ Brown, *dosare la renina, metodica ormai facile e di basso costo, può aiutarci ad ottenere un uso ottimale dei farmaci che interferiscono con questo ormone* (Figura 1).<sup>2</sup> L'Autore non specifica se si riferisca al dosaggio diretto della renina o dell'atti-

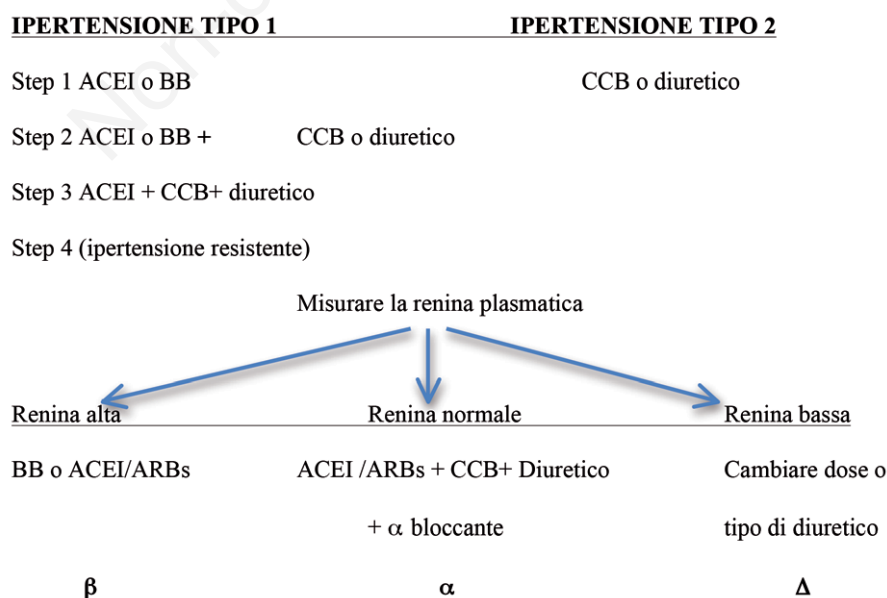


Figura 1. The Cambridge  $\alpha\beta\Delta$  guideline. BB,  $\beta$ -bloccanti; CCB, calcioantagonisti; ARB, inibitori recettoriali della angiotensina. Modificata da Brown, 2011.<sup>2</sup>

vità reninica plasmatica (che attualmente è ancora, in Italia, la metodica più utilizzata), ma siccome in questa fase non interessa il rapporto aldosterone/renina in quanto non si ricerca un iperaldosteronismo ma solo se esiste una condizione di bassa o alta renina, riteniamo che l'argomentazione non perda di efficacia.

Dal punto di vista pratico i criteri per l'associazione dei farmaci anti-ipertensivi possono essere schematizzati nel seguente modo: i) associare farmaci con lo stesso profilo farmacocinetico in termini di tempo di picco e di durata d'azione; ii) associare farmaci che abbiano meccanismi d'azione diversi, ma complementari; iii) associare farmaci con i quali l'efficacia anti-ipertensiva dell'associazione sia superiore all'efficacia di ciascun singolo componente (Tabella 1); iv) l'associazione deve minimizzare gli effetti collaterali indesiderati. Questo si può ottenere con una strategia a bassi dosaggi o con farmaci con azioni che si controbilancino; v) l'associazione deve ottenere una prolungata durata d'azione; vi) l'associazione deve ottenere una protezione d'organo potenzialmente additiva.<sup>8</sup>

### Associazione preconstituita o associazione estemporanea?

Il maggiore argomento a favore delle associazioni fisse è il miglioramento dell'aderenza terapeutica che nell'ipertensione (come del resto in molte malattie croniche) rappresenta un reale problema gestionale in grado spesso di compromettere gli sforzi per raggiungere un adeguato controllo pressorio: è infatti noto come aumentando il numero delle pillole si diminuisce la compliance. In una recente metanalisi di Gupta effettuata su studi che hanno confrontato la somministrazione di un antipertensivo a dose fissa con la corrispondente combinazione libera, l'aderenza terapeutica risultava migliorata del 21% nei pazienti che ricevevano l'associazione fissa.<sup>9</sup>

Bisogna però sottolineare che la maggior parte degli studi che hanno riscontrato una migliore aderenza alla terapia con le associazioni preconstituite sono

di coorte tra gruppi paralleli e senza aggiustamenti per le comorbilità e le terapie concomitanti. I soli studi di rilievo randomizzati crossover sono datati e riguardano un basso numero di pazienti.<sup>10,11</sup>

Fatte queste considerazioni, anche una metanalisi di Bangalore antecedente a quella di Gupta sulle terapie in varie patologie (tubercolosi, HIV, diabete, ipertensione) aveva evidenziato come la combinazione fissa riducesse il rischio di non aderenza del 24-26% in confronto alle combinazioni libere. Nel sottogruppo di pazienti affetti da ipertensione, il regime con dosi fisse riduceva il rischio di non aderenza del 24% rispetto alle combinazioni libere.<sup>12</sup>

Tornando alla metanalisi di Gupta, essa ha inoltre evidenziato come la combinazione fissa, rispetto alle combinazioni estemporanee sia associata un trend (seppur non significativo) di un migliore controllo della pressione con minori effetti collaterali.<sup>9</sup>

La metanalisi di Gupta, molto citata in letteratura, ha però dei limiti: i) trials randomizzati e controllati sono pochi; ii) le associazioni fisse hanno un lieve vantaggio ma non significativo in termini di compliance, di normalizzazione della pressione e di effetti collaterali; iii) l'efficacia clinica è lievemente a favore delle associazioni fisse, ma questa differenza è stata osservata principalmente nei trials non randomizzati, mentre non si è notata nei trials randomizzati.<sup>13</sup>

Più recentemente un trial in aperto su 2000 partecipanti con malattia cardiovascolare stabilizzata o a rischio di malattia cardiovascolare, in cui sono stati confrontati una terapia con un'unica pillola contenente aspirina, sinvastatina, lisinopril e idroclorotiazide o atenololo vs la *usual care* ha dimostrato un miglioramento significativo dell'aderenza con la polipillola. Per quanto riguardava la pressione sistolica, l'utilizzo della polipillola si è traduceva in una riduzione di 3,3 mmHg [95% intervallo di confidenza (IC), da -4,6 a -1,9 mmHg;  $P < 0,001$ ] senza particolari differenze tra il regime con idroclorotiazide e quello con atenololo.<sup>14</sup>

Questi dati vengono in parte confermati da una sintesi di *Clinical Evidence* pubblicata su *JAMA*, che riassume una Cochrane review sull'utilizzo della polipillola nella prevenzione cardiovascolare. La review include 9 trials (7 in prevenzione primaria e 2 in prevenzione secondaria) con 6 diverse combinazioni fisse di farmaci e giunge alla conclusione che le polipillole sono associate ad una maggiore riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e del colesterolo in confronto all'*usual care*, al placebo e al confronto attivo, dovuta alla migliore aderenza, ma sono associate anche ad un rischio più alto del 19% di eventi avversi. Comunque a causa del limitato potere delle evidenze disponibili, l'associazione delle polipillole con la mortalità totale o con la malattia cardiovascolare (CV) fatale e non fatale rimane incerta.<sup>15,16</sup>

Rimanendo sui farmaci strettamente antipertensivi,

**Tabella 1. Effetti dell'associazione (vedi testo).**

Effetto	
Sinergico	$1+1 > 2$
Additivo	$1+1 = 2$
Subadditivo	$1+1 > 1$ ma $< 2$ $\beta$ bloccante + ACEI/o ARB
Antagonista	$1+1 < 1$ $\alpha_1$ bloccante + Clonidina
Pericoloso	$\beta$ bloccante + Clonidina $\beta$ bloccante + CCB non DHP

ARB, inibitori recettoriali della angiotensina; CCB, calcioantagonisti; DHP, diidropiridinici.

anche un recente studio retrospettivo di coorte, con disegno mirror-image, ha controllato l'indice di aderenza in 896 pazienti tra ACEI/inibitori recettoriali della angiotensina (ARBs) + diuretici in associazione libera per un anno seguito da un ulteriore periodo di un anno con associazione fissa. Il risultato è stato un notevole miglioramento dell'indice di aderenza (dal 42% al 69%;  $P < 0,001$ ) con l'associazione fissa. Ma bisogna rilevare che questo valeva solo per il gruppo di pazienti che durante il periodo con dose libera avevano mostrato una scarsa aderenza alla terapia; quelli invece con una maggiore aderenza nel periodo con la dose libera, inaspettatamente mostravano una minore aderenza con l'associazione fissa (differenza assoluta  $-13\%$  95% IC, da  $-17\%$  a  $-19\%$ ;  $P < 0,001$ ). In pratica dunque nonostante il drammatico effetto delle dosi prefissate nel miglioramento dell'aderenza, questa strategia non sembra efficace o addirittura può peggiorare i risultati in pazienti adeguatamente complianti alla loro combinazione libera.<sup>17</sup>

Per concludere è da citare uno studio di tipo osservazionale che conferma, in una popolazione mista (bianchi e neri) di più di 100.000 persone seguite per un periodo di 5 anni, che l'utilizzo di una singola pillola in associazione fissa già in fase iniziale è in grado di migliorare il controllo pressorio e gli outcomes fin dal primo anno di trattamento non solo rispetto alla monoterapia, ma anche rispetto alla terapia di combinazione libera [hazard ratio (HR), 1,34: (95% IC 1,31-1,37)].<sup>18</sup>

### Cosa dicono le linee guida?

Le linee guida (LG) non dedicano molto spazio al razionale delle terapie di associazione anche se la maggior parte ormai raccomanda la terapia di associazione già in fase iniziale in presenza di particolari circostanze quali una situazione di maggiore rischio o di un'ipertensione di grado 2 (PAS  $> 160$  e/o PA diastolica  $> 100$  mmHg).

Le LG ESH/ESC del 2013 confermano questa raccomandazione, consigliando l'associazione anche in caso di ipertensione lieve ma in presenza di fattori di rischio multipli, danno d'organo subclinico, diabete, danno renale o malattie cardiovascolari associate.

Sul tipo di farmaci da associare forniscono un'elaborazione del noto esagono già proposto nell'edizione del 2007 (Figura 2). In pratica vengono considerate associazioni raccomandabili le seguenti: i) Tiazidico + ACEI/ARBs; ii) Tiazidico + CCB; iii) ACEI/ARBs + CCB.

Le altre associazioni rimangono possibili, salvo l'associazione fra ACEI + ARBs che, dopo la pubblicazione dello studio ONTARGET, viene sconsigliata in quanto gravata di maggiori effetti collaterali e di un peggioramento degli outcomes.<sup>19,20</sup>

Va ricordato infatti che nello studio ONTARGET la combinazione di un ARB con un ACEI è stata ac-

compagnata da un significativo aumento di insufficienza renale grave. Ciò è valso anche per l'associazione dell'inibitore della renina ALISKIREN con un ACEI/ARB: lo studio ALTITUDE, nei pazienti diabetici, è stato interrotto prematuramente perché ha provocato, rispetto al placebo, un maggior numero di eventi avversi (soprattutto iperkaliemia, ma anche eventi cardiovascolari e renali).<sup>21</sup>

Comunque alla domanda se siano da preferire le associazioni fisse o quelle estemporanee, le LG ESH/ESC 2013 consigliano di preferire le associazioni fisse per ragioni di compliance (raccomandazione IIB. Livello di evidenza B) e perché questo approccio è ormai facilitato dalla disponibilità di associazioni in diverse proporzioni. È infatti ragionevole pensare come una migliore compliance si traduca in un migliore controllo della pressione e quindi in un miglior controllo degli eventi cardiovascolari.<sup>22</sup>

Le LG JNC8, che come è noto sono molto schematiche, concordano sul valore soglia di 160 e/o 100 mmHg per iniziare la terapia di combinazione ma non si esprimono sulla scelta tra associazioni libere o fisse; anche in questo caso viene però sconsigliata l'associazione ACEI+ARBs.<sup>23</sup>

In linea di massima quindi le LG sono favorevoli alla terapia con associazione fissa anche nelle fasi iniziali del trattamento, ma esistono anche delle voci critiche.<sup>3,13,24</sup> Infatti: i) ci sono limitate evidenze scientifiche che mostrino come le combinazioni prefissate diano migliori risultati delle combinazioni li-

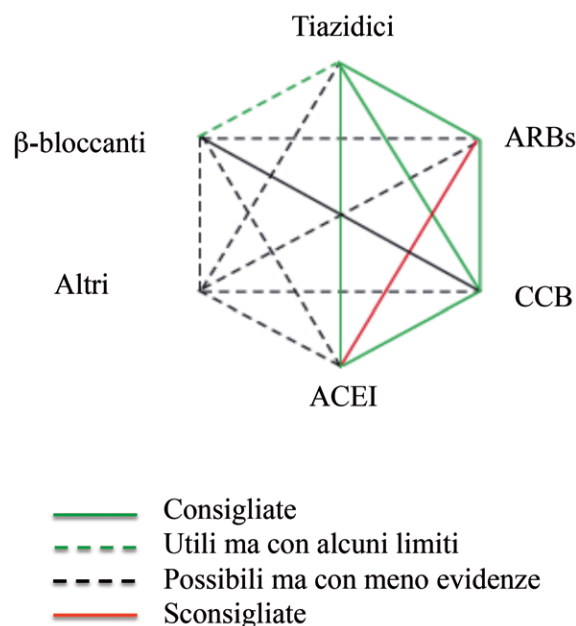


Figura 2. Schema delle associazioni possibili. ARBs, inibitori recettoriali dell'angiotensina; CCB, calcioantagonisti. Dalle Linee Guida ESH/ESC, 2013.<sup>22</sup>



bere e per ora le evidenze in nostro possesso sono state ottenute con le combinazioni libere, non con le combinazioni prefissate; ii) numerose combinazioni prefissate hanno farmaci con differenti durate d'azione e non sempre assicurano una copertura delle 24 ore, soprattutto nelle prime ore del mattino; iii) spesso i farmaci delle combinazioni prefissate sono generici, e non siamo ancora molto sicuri della loro equivalenza terapeutica nella prevenzione del rischio CV; iv) mancano trials dedicati testa a testa.

## Conclusioni

- Quasi tutti, se non tutti, i pazienti, necessitano di 2 o più farmaci di differenti classi per ottenere un buon controllo della pressione.
- La terapia di combinazione dovrebbe essere iniziata se la PA è >20/10 mmHg sopra il target a meno che lo stato cardiovascolare sia fragile (in tal caso valutare sul singolo paziente).
- Devono essere utilizzate le combinazioni consigliate o almeno quelle non irrazionali o addirittura dannose.
- Ogni volta che la convenienza o il costo superano altre considerazioni devono essere utilizzate le dosi fisse piuttosto che quelle libere.

## Bibliografia

1. HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT Study). *Blood Pressure* 1993;2:62-8.
2. Brown MJ. Personalised medicine for hypertension measuring plasma renin could refine the treatment of resistant hypertension. *BMJ* 2011;343:d4697.
3. Sever PS, Messerli FM. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J* 2011;32:2499-506.
4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
5. Parati G, Dolan E, Ley L, and Schumacher H: Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure-monitoring database. *J Hypertens* 2014;32:1326-333.
6. Fukutomi M, Hoshid S, Mizuno H, Kario K. Differential effects of aliskiren/amlodipine combination and high-dose amlodipine monotherapy on endothelial function in elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2014 [Epub ahead of print].
7. Wald DS, Law M, Joan K. Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
8. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037-114.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
10. Asplund J, Danielson M, Ohman P. Patients compliance in hypertension-the importance of number of tablets. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:547-52.
11. Solomon LR, Dawes PM. Treatment of essential hypertension with a combination of propranolol and bendrofluzide. *J Int Med Res.* 1980;8:34-37.
12. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
13. Tocci G, Volpe M. Modern clinical management of arterial hypertension. Fixed or free combination therapies. *High Blood Pressure Cardiovascular Prev* 2011;suppl 1:7.
14. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD. The UMPIRE Randomized Clinical Trial. UMPIRE Collaborative Group. *JAMA* 2013;9:918.
15. Huffman MD, de Cates AN, Ebrahim S, et al. Fixed-dose combination therapy (polypill) for the prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;12:19.
16. de Cates AN, Farr MR, Wright N, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD009868.
17. Wang TZ, Chen YH, Huang CH, et al. Bidirectional adherence changes and associated factors in patients switched from free combinations to equivalent single-pill combinations of antihypertensive drugs. *Hypertension* 2014;63:958-67.
18. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124-31.
19. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
20. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
21. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-213.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013;31:1281-357.
23. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
24. Angeli F, Reboldi GP, Mazzotta G, Verdecchia P. Fixed-dose combination therapy in hypertension: cons. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012;19:51-4.

## LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare *solo online* annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in *lingua italiana*.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

### STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo, senza acronimi); ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
  - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
  - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
  - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

*NB*: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

### BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
  - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
  - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
  - c. Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

#### Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

#### Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

#### Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

#### Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

### MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

#### Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: [pgnerre@yahoo.it](mailto:pgnerre@yahoo.it)) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

#### Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: [paola.granata@pagepress.org](mailto:paola.granata@pagepress.org)

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

#### NOTA PER GLI AUTORI

*I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).*

*Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM ([www.italjmed.org](http://www.italjmed.org)) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.*

#### STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager  
[paola.granata@pagepress.org](mailto:paola.granata@pagepress.org)

Selvaggia Stefanelli, Marketing Manager  
[marketing@pagepress.org](mailto:marketing@pagepress.org)

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

#### PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications  
via G. Belli 7  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.1751762  
F: +39.0382.1750481



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

#### QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via Belli 7 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

**Editore:** PAGEPress srl, via G. Belli 7, 27100 Pavia, Italy  
[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)

**Tipografia:** Tipografia PI-ME Editrice srl, Pavia, Italy