

INDIVIDUALIZZAZIONE DEGLI OBIETTIVI PRESSORI NEI DIABETICI: CONFRONTO FRA ADA E LINEE GUIDA ACC/AHA

Premessa (di Roberto Castello)

Le linee guida ideali sono sempre caratterizzate da un elevato valore educativo. Per essere tali, si richiedono due requisiti:

1. essere basate sulla migliore evidenza disponibile, estratta con metodi appropriati e trasparenti;
2. evitare la prescrizione coercitiva, per favorire invece il ragionamento critico e un'adesione convinta.

L'ipertensione arteriosa è stata oggetto negli ultimi mesi di una spiccata attenzione da parte delle società scientifiche, con il risultato di aver prodotto quasi in contemporanea documenti ricchi e interessanti, che però hanno qualche elemento di contraddizione. Ecco perché abbiamo chiesto a due colleghi internisti, particolarmente esperti della materia, di commentare criticamente le ultime raccomandazioni dei cardiologi e dei diabetologi, nella convinzione che questo serva a suscitare il "dubbio produttivo" anche in noi endocrinologi.

La collaborazione tra AME e FADOI non inizia oggi, e non finirà domani: invitiamo tutti gli interessati al convegno del prossimo settembre a Verona, che si intitola (non retoricamente): "L'Endocrinologia in ambito internistico: indifferenza, competizione, o sinergia?" (<http://www.cogest.info/pdf/22settembre2018.pdf>), per approfondire un tema che, crediamo, segnerà il destino della nostra disciplina per il prevedibile futuro.

Introduzione

Il 13 novembre 2017 sono state pubblicate *online* in contemporanea su *Hypertension* e *JACC* le nuove linee guida 2017 inter-societarie (ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA) per prevenzione, riscontro, valutazione e trattamento dell'ipertensione arteriosa negli adulti (1,2).

Il punto cruciale del documento è che la pressione arteriosa (PA) viene suddivisa in 4 livelli sulla base della pressione media, misurata in un contesto ambulatoriale (pressioni *office*): normale, elevata e di stadio 1 o 2 (tabella).

Tabella 1 Confronto tra le principali linee guida				
Livelli pressori (mm Hg)	ACC 2017	JNC 7-8	ESH/ESC 2013	
< 120 e < 80	Normale	Normale		Ottimale
120-129 e < 80	Elevata	Pre-ipertensione	120-129 e/o 80-84	Normale
130-139 o 80-89	Stadio 1		130-139 e/o 85-90	Normale-alta
≥ 140 o ≥ 90	Stadio 2	Ipertensione	140-159 e/o 90-99	I grado
		Stadio 1: 140-149 o 90-99	160-179 e/o 100-110	II grado
		Stadio 2: ≥ 160 o 100	≥ 180 e/o > 110	III grado

Si può intuire come una simile presa di posizione abbia provocato una moltitudine di commenti e considerazioni non solo in ambito sanitario, ma anche nella stampa "laica", soprattutto sull'opportunità di considerare già elevati valori pressori di 120-129 e < 80 mm Hg, considerati pre-ipertensione dal JNC-7 (e già il termine non piaceva a noi europei) e addirittura normali (tabella) nelle linee guida ESH/ESC del 2013. Una simile classificazione aumenterebbe enormemente il numero di persone da trattare, ma siamo sicuri dei vantaggi? Oltre all'aumento della spesa sanitaria e agli indubbi problemi psicologici che creerebbe una (non si sa quanto giustificata) percezione di malattia, raggiungere obiettivi così bassi aumenta gli effetti collaterali (3-5).

In considerazione del fatto che le persone con diabete sono ad alto rischio di malattie cardiovascolari (CV), renali e retinopatia, tutte complicazioni che possono essere ridotte con un adeguato trattamento della PA, ora interviene anche l'ADA (*American Diabetes Association*) con un "position statement" pubblicato su *JAMA* e di cui vi offriamo un'ampia versione (6).



Le raccomandazioni dell'ADA e del gruppo inter-societario hanno somiglianze e differenze.

Entrambi i gruppi sottolineano l'importanza della corretta misurazione della PA, incoraggiano il monitoraggio pressorio domiciliare e concordano sulle classi di farmaci anti-ipertensivi raccomandati.

Emergono, invece, notevoli **differenze per quanto riguarda le soglie di PA** utilizzate per diagnosticare l'ipertensione arteriosa e gli obiettivi pressori. Le raccomandazioni ADA indicano un obiettivo di PA < 140/90 mm Hg per la maggior parte dei pazienti con diabete e sottolineano la necessità di individuare specifici obiettivi pressori per ciascun paziente. L'individualizzazione include la possibilità di un obiettivo pressorio inferiore e viene esplicitamente suggerito quello < 130/80 mm Hg per chi è in grado di tollerarlo senza indebiti effetti collaterali. L'età è considerata un fattore che può influenzare la selezione dell'obiettivo pressorio, in particolare come rapporto età/rischio CV, comorbidità e poli-terapia, anche se non vengono raccomandati obiettivi specifici per età. Le raccomandazioni dell'ADA richiedono un processo decisionale condiviso, per **selezionare l'obiettivo ottimale di PA in ogni individuo**.

Per arrivare a queste raccomandazioni, gli estensori del documento ADA hanno rivisto tutte le pubblicazioni scientifiche pertinenti fino al 2017. Vi sono evidenze a sostegno della necessità di trattare i pazienti con diabete e PA > 140/90 mm Hg con l'obiettivo di abbassare la PA sotto 140/90 mm Hg. Per obiettivi più bassi, particolare attenzione è stata dedicata allo **studio ACCORD-BP** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes–Blood Pressure*) (7), che ha valutato un obiettivo di PA sistolica < 120 mm Hg rispetto a quello < 140 mm Hg in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di eventi CV. Nello studio non c'era alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda l'esito primario CV composito (che comprendeva infarto del miocardio, *ictus* e morte per cause CV), con tassi annui dell'1.87% nel gruppo con obiettivo < 120 mm Hg rispetto al 2.09% nel gruppo con obiettivo < 140 mm Hg (HR 0.88, IC95% 0.73-1.06, P = 0.20). I benefici riguardo all'esito secondario della prevenzione dell'*ictus* erano controbilanciati da un aumento degli eventi avversi, che includevano l'aumento della creatinemia e anomalie elettrolitiche nel gruppo con obiettivo pressorio < 120 mm Hg.

Nelle metanalisi di studi clinici che hanno arruolato soggetti diabetici (8), il trattamento anti-ipertensivo più intensivo era chiaramente associato a migliori risultati CV negli studi con valori basali di PA sistolica (PAS) > 140 mm Hg o con PAS media raggiunta nel gruppo trattato intensivamente > 130 mm Hg. D'altra parte, negli studi con PAS media < 140 mm Hg o con PAS media raggiunta col trattamento intensivo < 130 mm Hg, un trattamento anti-ipertensivo più intensivo è stato associato a modesti miglioramenti nella prevenzione dell'*ictus* e nella riduzione dell'albuminuria, ma non a significativa differenza di malattia coronarica, scompenso cardiaco, composito di eventi CV o morte.

Sono stati revisionati anche i dati provenienti da popolazioni non diabetiche. Lo **studio SPRINT** (9) (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), che ha escluso soggetti diabetici, ha dimostrato che un obiettivo < 120 mm Hg può migliorare gli esiti CV nei pazienti con ipertensione e rischio CV elevato, sempre però con l'aumento del rischio di alcuni eventi avversi (compresa ipotensione, sincope, anomalie elettrolitiche e danno renale acuto). Nello **studio HOPE-3** (*Heart Outcomes Prevention Education–3*) (10) in persone con rischio CV intermedio, di cui il 6% aveva diabete non complicato trattato con la dieta, una combinazione a dose fissa di candesartan più idroclorotiazide ha ridotto il rischio CV solo tra i partecipanti con PAS basale nel terzile superiore (> 143.5 mm Hg). Una recente metanalisi, comprendente 74 studi e più di 300.000 partecipanti, ha trovato una significativa eterogeneità, senza alcun beneficio con le terapie anti-ipertensive con una PA media al basale < 140/90 mm Hg (11).

Nel complesso, le prove disponibili suggeriscono che **gli obiettivi di PA < 140/90 mm Hg producono benefici CV per alcune popolazioni ma aumentano gli eventi avversi**. Le evidenze suggeriscono che i pazienti con rischio CV basale più alto e maggiore PA al basale possono ottenere maggiori benefici relativi e assoluti, ma non sono ben chiari i fattori che determinano gli effetti avversi nel paziente individuale. Resta anche da verificare la validità dei metodi con cui benefici e rischi della riduzione intensiva della PA si possono estendere dall'ambito degli studi clinici a quello dell'assistenza clinica quotidiana. Oltre a protocolli rigorosi e *follow-up* intensivi, ACCORD-BP e SPRINT hanno applicato metodi di misurazione rigorosi, che non vengono utilizzati nella pratica abituale e producono valori di PA generalmente inferiori di circa 5-10 mm Hg alle letture tipiche della PA in ambulatorio.

Il *position statement* ADA su diabete e ipertensione e sugli *standard* di assistenza medica nel diabete afferma che l'approccio migliore per determinare gli obiettivi del trattamento nel contesto di una definizione incompleta dei benefici e rischi che sembrano variare tra i pazienti, è quello di **individualizzare il trattamento per ciascun paziente**. Facciamo l'esempio dell'HbA1c: gli *standard* ADA di assistenza medica nel diabete riconoscono che benefici e rischi della terapia ipoglicemizzante variano in base alle caratteristiche del paziente e raccomandano l'individualizzazione dell'obiettivo di HbA1c. Per individualizzare tali *target*, l'ADA raccomanda di prendere in considerazione fattori che modificano sia i benefici del trattamento ipoglicemizzante (come la durata della vita e le complicazioni del diabete) che i rischi dell'abbassamento della glicemia necessari per raggiungere gli obiettivi (come le comorbilità e l'intensità del trattamento) e gli effetti avversi osservati. Lo stesso discorso andrebbe fatto per l'ipertensione: gli *standard* di assistenza medica nel diabete raccomandano di individualizzare gli obiettivi di PA nei pazienti con ipertensione in modo simile a quanto si fa per stabilire gli obiettivi individuali di HbA1c. Oltre a riflettere l'incertezza delle evidenze disponibili per abbassare la PA, l'individualizzazione è coerente con un approccio focalizzato sul paziente, che valorizzi le sue priorità e il giudizio medico. Idealmente, nell'attuale era della medicina di precisione, saranno disponibili più metodi per aiutare medici e pazienti in questo processo, identificando le persone che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio o danno dal controllo pressorio intensivo. Gli effetti avversi possono giocare un ruolo preminente nell'individuare gli obiettivi pressori, come si fa con gli obiettivi di HbA1c: un potenziale rischio derivante dall'adozione di un trattamento uniforme per tutti, con l'obiettivo di valori < 130/80 mm Hg come raccomandato nelle linee guida inter-societarie, è il sovra-trattamento di pazienti con comorbilità e fragilità, oltre all'aumento del rischio di effetti collaterali dei farmaci utilizzati, per forza di cose in numero e dosaggi maggiori. A causa di questa preoccupazione, l'ADA non ha adottato la raccomandazione inter-societaria di arrivare a una PA < 130/80 mm Hg in tutti i pazienti con ipertensione.

Inoltre, le raccomandazioni ADA distinguono le soglie di PA utilizzate per diagnosticare l'ipertensione da quelle utilizzate come obiettivo di trattamento, in modo analogo a come distinguono le soglie di HbA1c utilizzate per diagnosticare il diabete da quelle usate come obiettivi di trattamento.

Con questa visione, non c'è alcuna chiara motivazione per spostare le soglie pressorie utilizzate per definire l'ipertensione da valori > 140/90 mm Hg (come raccomandato dalle linee guida di ADA e altri) a > 130/80 mm Hg (come raccomandato dalle linee guida inter-societarie). Nelle persone con diabete (e in linea di massima nelle persone ad alto rischio CV), la prevalenza dell'ipertensione è già elevata e non aumenterebbe sostanzialmente applicando soglie diagnostiche inferiori. Certamente, classificare queste persone come ipertese con soglie così basse conferirebbe maggiore protezione, ma in definitiva non è chiaro se i rischi supererebbero i benefici.

Il consenso è importante per guidare più efficacemente i pazienti e i medici nel trattamento. A tal fine, è essenziale aprire una discussione e un dibattito in merito alla diagnosi e al trattamento dell'ipertensione, come lo è la ricerca in corso per definire gli approcci diagnostici e terapeutici ottimali. Con il procedere del processo, dovrebbe essere posta al centro della discussione l'individualizzazione degli obiettivi per i pazienti.

In conclusione, l'ADA non è del tutto d'accordo con le linee guida inter-societarie sull'abbassamento indiscriminato degli obiettivi pressori a valori < 130/80 mm Hg, perché gli effetti collaterali potrebbero annullare i vantaggi dei bassi valori pressori raggiunti. Piuttosto, **il *position statement* dell'ADA consiglia di comportarsi rispetto agli obiettivi pressori come con quelli di HbA1c: entro certi limiti personalizzare il *target* secondo le caratteristiche cliniche del paziente** (età, fragilità, poli-patologia, poli-terapia).

Bibliografia

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* DOI: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006).
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* DOI: [10.1161/HYP.000000000000065](https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000065).

3. Mancia G, Corrao G. Global impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines. A perspective from Italy. *Circulation* [2018, 137: 889–890](#).
4. Brunström M, Carlberg B, Lindholm LH. Perspective from Sweden on the global impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines. A “Sprint” beyond evidence in the United States. *Circulation* [2018, 137: 886–8](#).
5. Schiffrin EL. Global impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines. A perspective from Canada. *Circulation* [2018, 137: 883–5](#).
6. de Boer IH, et al. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension. Comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. *JAMA* [2018, DOI: 10.1001/jama.2018.0642](#).
7. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2010, 362: 1575-85](#).
8. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* [2015, 313: 603-15](#).
9. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* [2015, 373: 2103-16](#).
10. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* [2016, 374: 2009-20](#).
11. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* [2018, 178: 28-36](#).
12. Commento della Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa sulle nuove linee guida americane per l’ipertensione. *AME-FADOI* [1/2018](#).