

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

LA CADUTA DEGLI DEI E LA NASCITA DI NUOVI MOSTRI

Nuove linee guida hanno
demolito il mito del colesterolo,
quello del calcio e quello
dei 140 di pressione massima,
ma si profilano nuove trappole



Rivista bimestrale - n. 1 - anno VIII - Gennaio Febbraio 2014

SOMMARIO

PNEINEWS - n° 1 Anno 2014

www.sipnei.it

EDITORIALE

3 LA CADUTA DEGLI DEI E LA NASCITA DI NUOVI MOSTRI F. Bottaccioli

LA CADUTA DEGLI DEI

4 COLESTEROLO, POLVERIZZATO IL DOGMA "MENO È, MEGLIO È" C. Pristipino
Secondo le ultime linee guida americane, il rapporto tra colesterolemia e rischio cardiovascolare non è più diretto, ma fa parte di una rete complessa di fattori, che va compresa nella sua interezza individuale. Una svolta radicale che però ha luci e ombre.

6 GLI OVER 60 POSSONO ANDARE A 150 LE NUOVE LINEE GUIDA SULL'IPERTENSIONE Anna Giulia Bottaccioli
Il lavoro della Commissione di esperti si è basato sulla revisione ed analisi critica di soli trials randomizzati controllati (RCT) pubblicati negli ultimi 10 anni. Le conclusioni fanno piazza pulita di strane figure diagnostiche come "pre-ipertensione", utili solo per vendere farmaci.

8 LE COMPONENTI INFIAMMATORIE DELLA DEPRESSIONE Andrea Delbarba
Da oltre vent'anni, un filone di ricerca, guidato da Michael Maes e Robert Dantzer, sostiene l'ipotesi infiammatoria della sindrome depressiva. Ma quali sono le possibili fonti dell'infiammazione? E quali sono le strade del riequilibrio?

DOSSIER LA PROGRAMMAZIONE DELLA VITA

10 COSÌ INIZIA LA NOSTRA STORIA EPIGENETICA Paolo Emilia Cicerone
A colloquio con Michael Meaney
Il segreto delle sue ricerche sta nell'attesa: le lunghe ore trascorse ad osservare come le miamine ratto si prendono cura dei loro piccoli. E' da osservazioni come queste che partono gli studi su stress, accudimento materno ed espressione genica che l'hanno reso famoso.

12 L'EPIGENETICA DELLE PRIME FASI Francesco Bottaccioli
Lo studio della programmazione della vita sta vivendo una felice congiuntura scientifica, che per ora è agli inizi, ma che è fertile di grandi ed entusiasmanti sviluppi: l'unione della ricerca psicologica e sociologica con quella molecolare biologica.

15 ALLE ORIGINI DELLE EMOZIONI. LA MENTALIZZAZIONE PRECOCE DEGLI AFFETTI NEL BAMBINO Rosario Savino

IL DOLORE DELLE DONNE

18 STRESS E INFIAMMAZIONE: PATOGENESI DEL DOLORE PELVICO CRONICO FEMMINILE Marina Rizzi
Le patologie che costellano il dolore pelvico cronico possono presentare sintomi vari, in base a diversi fattori, ma riconoscono una patogenesi comune: un'infiammazione neurogenica, la cui risoluzione non può certamente essere affidata ad un singolo farmaco.

20 LA PSICOTERAPIA SENSOMOTORIA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE PELVICO Maria Pulitani
Negli ultimi anni, la rilevazione da parte di psicoterapeuti e sessuologi di disturbi uro-ginecologici è in costante crescita. Nel quadro di un modello integrato, viene proposta la Psicoterapia Sensomotiva.

22 APPROCCIO INTEGRATO AL BENESSERE INTIMO DELLA DONNA Marisa Marinelli
Il recente convegno sulle sindromi dolorose urogenitali femminili, con il confronto tra varie discipline, ha sfidato la nostra capacità di accogliere concetti differenti, ma ha contribuito ad ispirare tutti gli operatori nella ricerca di nuovi e più efficaci approcci terapeutici.

LIBRI

23 EPIGENETICA E PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA A cura della Redazione



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia.

Direttore Responsabile
Francesco Bottaccioli - bottao@iol.it

Hanno collaborato a questo numero
Anna Giulia Bottaccioli, Francesco Bottaccioli, Paolo Emilia Cicerone, Andrea Delbarba, Marica Martinelli, Christian Pristipino, Maria Pulitani, Marina Rizzi, Rosario Savino

Illustrazioni di copertina
Margherita Allegri - www.margheritallegri.com

Impaginazione e grafica
Argento e China - www.argentochina.it

Stampa
Fina Stampa - www.finaStampa.it

Registrazione
Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8058 del 11/02/2010

Redazione
Via Landini, 31 - 00161 Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI
Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 15 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro.
Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 Viale Parioli 16/E IBAN IT 90 8 03069 05077 100020003203 specificando la causale.

Per informazioni: sagretata.sipnei@gmail.com
Per la modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

La caduta degli dei e la nascita di nuovi mostri

Francesco Bottaccioli - Fondatore e Presidente onorario SIPNEI

Una quindicina di anni fa, durante un Convegno alla Città della scienza di Napoli, una signora dal pubblico chiese ai relatori se la colesterolemia troppo bassa fosse un problema. Il cardiologo che era sul palco, accanto a me, rispose che non solo non era un problema, ma che anzi era un bene, perché il colesterolo meno ce n'è e meglio è!

Ribattei che mi sembrava strano che una molecola del nostro organismo fosse trattata come un nemico, un intruso da ridurre ai minimi termini, addirittura da cancellare, se fosse possibile.

E feci notare che il "cattivo" serviva non solo al metabolismo, ma anche a produrre gli ormoni detti appunto steroidi, a dare stabilità alle membrane biologiche e forse a molte altre funzioni ancora sconosciute.

Adesso, le nuove linee guida dell'American Heart Association, che Christian Pristipino commenta nelle pagine che seguono, abbattano la centralità del colesterolo, il cui livello non comporta più un automatico trattamento farmacologico. È un crollo fragoroso. Il dio colesterolo è gettato nella polvere: i suoi numeri non segnano più il confine tra la salute e la malattia, tra chi rischia un infarto o un ictus e chi può stare al sicuro, sotto la soglia.

Ma altri dei sono caduti, più o meno nello stesso periodo. Innanzitutto i supplementi di calcio, che sono stati distribuiti per decenni come il pane ai uomini e donne di mezza età, ma soprattutto donne, per prevenire e curare l'osteoporosi. Adesso è chiaro che non solo sono inefficaci per la salute delle ossa, ma con tutta probabilità sono dannosi per il cuore.

A questa conclusione era giunta una meta-analisi del 2010¹, rafforzata da una meta-analisi del 2013.² Altri studi mostrano effetti negativi solo per gli uomini e non per le donne. Resta il fatto che, anche in assenza di una conclusione definitiva sul rischio cardiovascolare, visti gli scarsi benefici, è opportuno che i medici, come scrive il New England Journal of Medicine, "sconsigliano l'uso dei supplementi di calcio".³

1 Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. (2010) Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 341:c3691-c3691

2 Reid IR (2013) Cardiovascular effects of calcium supplements. *Nutrients* 5: 2522-2529

3 Bauer DC (2013) Calcium Supplements and Fracture Prevention. *N Engl J Med* 2013; 369:1537-1543

L'ultimo tonfo è quello della classificazione dell'ipertensione, che ci illustra Anna Giulia Bottaccioli alle pagine 6-7. Le nuove linee guida non solo abbattano la barriera dei 140 mm Hg di pressione sistolica per gli ultrasessantenni, ma fanno piazza pulita della subdola categoria della "pre-ipertensione", e cioè l'essere più o meno vicini alla soglia dei 140, che è stata usata come un grimaldello per prescrivere anti-ipertensivi a gogo.

Insomma, tutte buone notizie! Purtroppo non è così spombro il cielo. Faccio l'esempio del colesterolo. Le nuove Linee guida indicano la somministrazione di farmaci anticolesterolo, o, meglio, di statine, (perché solo le statine vengono consigliate) non più, come abbiamo ricordato, in base al livello di colesterolo totale o di LDL, bensì in base al calcolo del rischio che corre una persona di avere una malattia cardiovascolare su base aterosclerotica o un ictus di qui a 10 anni. Il calcolo è fatto sulla base di un "calcolatore di rischio". Facciamo qualche esempio preso da una fonte al di sopra d'ogni sospetto, dal *New England Journal of Medicine*.⁴

Un uomo di 62 anni con un colesterolo totale di 140 mg/dl, un HDL (il colesterolo cosiddetto buono) di 35 mg, che non è iperteso, che non ha diabete e che non fuma, secondo il calcolatore ha una percentuale di rischio elevata, dipendente dalla sua età e dal basso livello di HDL, e quindi, udite udite, andrebbe trattato con una terapia con statine ad alta intensità. Il che è francamente paradossale, come se fosse utile abbassare il già basso colesterolo!

Oppure una donna di 70 anni con colesterolo totale a 170, buon livello di HDL (50), non fuma, non è ipertesa e non ha diabete: va trattata al massimo livello perché ha più di 70 anni! Ma non mancano esempi anche per la mezza età. La conclusione è che, con questi criteri, 45 milioni di americani di mezza età e anziani, senza malattia aterosclerotica in atto, dovrebbero essere trattati con statine.⁵

Che massacro per la salute e per il portafoglio, ma che pacchia per la Big Pharma!

4 Kansey JF Jr, Cuffman GD, Jarcho JA. (2014) A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 370(3):275-8

5 Ridker PM, Cook NR (2013) Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 382(9907):1762-5

Colesterolo, polverizzato il dogma “meno è, meglio è”

Christian Pristipino - Cardiologo interventista, Responsabile dell'Unità di Cure Personalizzate e Systems Medicine, Ospedale S. Filippo Neri, Roma

Secondo le ultime linee guida americane, il rapporto tra colesterolemia e rischio cardiovascolare non è più diretto, ma fa parte di una rete complessa di fattori, che va compresa nella sua interezza individuale. Una svolta radicale che però ha luci e ombre.

Nella grande saga della lotta agli effetti nocivi del colesterolo sulla salute, le ultime linee guida dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology sulla terapia ipocolesterolemizzante pubblicate nel Novembre 2013¹, hanno innovato radicalmente l'approccio alla gestione del rischio cardiovascolare. La più importante delle novità introdotte consiste nel fatto che, per la prima volta, si indica la prescrizione della terapia ipocolesterolemizzante alla più alta intensità tollerata nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare (quelli con LDL > 190 mg/dl, quelli con malattia cardiovascolare già nota, o quelli con rischio a 10 anni > 7.5% di avere complicanze maggiori), senza però fissare un livello ottimale di riduzione, ovvero rendendo inutile la quantificazione della riduzione della colesterolemia durante la cura.

Specialmente per coloro che sono interessati alla PNEI, questo fatto è gravido di conseguenze, sorprendentemente non colte nella loro vastità dagli estensori delle linee guida. In questa chiave, infatti, la colesterolemia, più che un agente patogeno in sé, appare come un elemento di un meccanismo di rischio da prevenire nel suo complesso.

Naturalmente anche altri punti sono stati innovati, con luci ed ombre che già hanno animato notevoli discussioni nelle maggiori riviste mediche, ma sono meno essenziali da rilevare in questa sede.

I farmaci che abbassano il colesterolo hanno effetti sistemici, positivi e negativi

Perché queste linee guida segnano una svolta così importante? Perché in realtà, è cambiato il significato stesso dell'ipercolesterolemia nella malattia cardiovascolare.

L'associazione tra i livelli di colesterolo contenuto nel sangue e il rischio di cardiopatia ischemica, con la relativa mortalità, è noto da molto tempo.

È stato dimostrato chiaramente che, in varie popolazioni oggetto di studio, a livelli più alti di colesterolo corrispondono livelli più alti di

rischio cardiovascolare (inclusa la mortalità), anche nell'intervallo di tasso di colesterolo considerato normale. In effetti diverse specie animali che non soffrono di malattie cardiovascolari mostrano livelli di colesterolo molto più bassi di quelli considerati come normali nella specie umana. Per molto tempo si è considerato quindi che, ottenendo i più bassi valori di colesterolo possibili in ciascun individuo, si sarebbero ottenuti i migliori risultati in termini di protezione dal rischio di malattie cardiovascolari. È stata la cosiddetta strategia del "the lower, the better" (meno è meglio). Negli ultimi anni del secolo scorso, la scoperta che le statine riducono i tassi di colesterolo a livelli prima sconosciuti con una rilevante riduzione della mortalità, ha fatto dedurre che si stava percorrendo la strada giusta. Si è aperta così la strada alla somministrazione di massa delle statine, nei pazienti con rischio cardiovascolare più elevato, con lo scopo preciso di abbassare il livello di colesterolo al livello più basso possibile per migliorare la prognosi.

Tuttavia le ricerche successive hanno evidenziato come l'effetto delle statine sull'organismo, non fosse correlato unicamente alla riduzione del colesterolo ma anzi in molti casi ne fosse sganciato, a volte in senso positivo (con le proprietà cosiddette pleiotropiche quali l'effetto anti-infiammatorio, l'effetto anti-trombotico, l'effetto regolatorio sul sistema nervoso autonomo) e a volte in senso negativo. Infatti in alcuni casi si osservavano dei benefici senza alcuna riduzione del colesterolo, come nel caso della cardio-protezione conferita dalle statine prima di un'angioplastica coronarica, in altri pazienti invece si assisteva a una considerevole riduzione del colesterolo LDL, ma senza un effetto sulla prognosi dei pazienti, come nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti con scompenso cardiaco. Queste scoperte nel loro insieme hanno avuto un'importanza eccezionale perché, se il beneficio delle terapie ipocolesterolemizzanti non dipendeva più dalla sola riduzione della colesterolemia, voleva dire che era in crisi il paradigma del livello elevato di colesterolo come principale nemico della salute cardiovascolare.

Polverizzato il ruolo assoluto della colesterolemia nella patogenesi cardio e cerebrovascolare

Il fatto che le linee guida americane del 2013 cessino di dare valore al livello

1 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; published online Nov 13. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.002.



di colesterolo raggiunto con la terapia ipocolesterolemizzante, cancella di fatto il santuario del "the lower, the better", per tanti anni ripetuto come un mantra. La conseguenza più o meno implicita, rivoluzionaria per la cultura di prevenzione odierna, è che viene polverizzato il ruolo assoluto della colesterolemia nella patogenesi delle malattie cardio e cerebrovascolari. Fattore che invece ha un ruolo come elemento all'interno di una rete di fattori patogeni, peraltro variabili da individuo a individuo, anche in base alle altre terapie farmacologiche assunte dal paziente. In effetti la terapia ipocolesterolemizzante appare in questa luce, come uno degli attori in una intricata rete di elementi che si influenzano e si perturbano a vicenda e le medicine che ne abbassano il titolo nel sangue in realtà sono utili solo se vanno a perturbare tutto il complesso equilibrio dinamico tra sistemi diversi tra loro connessi. In realtà sono note da tempo, con una messe importante di dati sperimentali e osservazionali, le strettissime relazioni fra sistema immunitario, asse dello stress, sistema nervoso centrale e autonomo, sistema digestivo, il microbioma, il sistema endocrino e i livelli di colesterolo nel sangue. Così, la riduzione in sé del colesterolo, non solo non è più una condizione

sufficiente ma non è neanche più necessaria al miglioramento della prognosi di tutti i pazienti, se il resto della rete dei meccanismi rimane inalterata.

Conoscendo in quali pazienti il colesterolo agisca sulla intera rete del rischio è fondamentale per sapere a chi prescrivere farmaci ipocolesterolemizzanti, tuttavia questo è ancora fuori dalla portata della scienza perché non si è mai approcciato il problema in termini di rete complessa di relazioni. In questa prospettiva, alle reti di meccanismi fisiopatologici, deve aggiungersi il fatto che i farmaci ipocolesterolemizzanti sono raramente prescritti da soli. Si consideri che in un paziente infartuato il somministrare i farmaci in classe I, come aspirina, statine, beta-bloccanti e ace-inibitori, dovrebbe ridurre il rischio relativo di più del 100%, cosa ovviamente assurda ma importante perché indica come ognuna di queste medicine, incluse le statine, abbia una vasta area di sovrapposizione di effetti - e quindi di meccanismi - con alcuni o tutti gli altri farmaci di classi diverse. Se conoscessimo quindi i meccanismi di azione sovrapposti tra farmaci, a livello di popolazione e individuale, saremmo anche in grado di ridurre il numero di farmaci da somministrare, migliorando efficacia e sicurezza dei trattamenti.

Allargare lo sguardo

Queste interessanti conclusioni ci conducono alla necessità di allargare lo sguardo per cercare di comprendere come funzionino questi network di malattia e di cura, che attraversano trasversalmente sistemi e classificazioni di farmaci e che funzionano come un tutto in cui l'insieme è diverso dalla somma delle parti. Il fatto stesso che gli score sintetici di rischio (il cui uso è indicato dalle linee guida statunitensi) abbiano un valore utile ma, come sottolineato dagli stessi estensori delle linee guida, sempre da contestualizzare, indica che l'influenza reciproca dei vari attori della patogenesi cardiovascolare non è additivo ma segue una dinamica di complessità. Capire, nelle popolazioni e negli individui, le caratteristiche di queste reti complesse, ovvero quali siano gli snodi critici e come si influenzino fra di loro, non solo in termini quantitativi ma anche qualitativi, è la strada che aprirà le porte a nuove e più sicure terapie che siano in grado di indurre in questi complicati sistemi intrecciati dei cambiamenti di fase che si esprimano in nuovi equilibri benefici, invece che patogeni. Purtroppo le linee guida si fermano molto prima di questa soglia, anche se si possono trovare premesse incoraggianti nelle indicazioni a contestualizzare il rilievo di ipercolesterolemia nella più ampia storia clinica del paziente, in cui mai considerare la prescrizione automatica di farmaci sulla base di semplici punteggi di score.

Tuttavia questa considerazione rimane generica e non vengono date indicazioni su come ampliare l'orizzonte, a quali ambiti e con quali strumenti, lasciando sostanzialmente all'intuito individuale del medico la scelta di come procedere.

In questo ambito lo studio interdisciplinare della complessità bio-psico-socio-ambientale specie se ottenuto in lavoro congiunto di PNEI, network medicine e systems medicine potrà portare nuove evidenze per capire le connessioni profonde tra meccanismi e sistemi e fornire strumenti concreti per una nuova e più efficace prevenzione cardiovascolare.

Gli over 60 possono andare a 150

Le nuove linee guida sull'ipertensione basate su studi randomizzati controllati

Anna Giulia Bottaccioli - Medico specializzando in Medicina interna, Sapienza Università di Roma, socio SIPNEI Lazio

Il lavoro della Commissione di esperti si è basato sulla revisione ed analisi critica di soli trials randomizzati controllati (RCT) pubblicati negli ultimi 10 anni. Le conclusioni fanno piazza pulita di strane figure diagnostiche come "pre-ipertensione", utili solo per vendere farmaci.

La pubblicazione delle nuove linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, apparsa su JAMA, la rivista dei Medici Americani, nel Dicembre dell'anno appena trascorso, è frutto del lavoro congiunto di esperti e fornisce un aggiornamento necessario dopo ben 10 anni di silenzio.

L'ipertensione arteriosa essenziale (ovvero sine causa, in quanto non sostenuta da patologie vascolari, endocrine o metaboliche) costituisce il più importante fattore di rischio modificabile per l'insorgenza di patologia cardiovascolare, ictus ed insufficienza renale, oltre ad incrementare fortemente la mortalità se non identificata e trattata in maniera appropriata.

Il lavoro della Commissione di esperti si è basato innanzi tutto sulla revisione ed analisi critica di soli trials randomizzati controllati (RCT) pubblicati negli ultimi 10 anni, che rappresentano il gold standard per la determinazione dell'efficacia diagnostico-terapeutica di qualsiasi trattamento evidence-based in ambito sanitario.



Ripulire e semplificare le classificazioni

Queste le importanti novità: a differenza del precedente protocollo diagnostico-terapeutico, nelle nuove Linee Guida scompaiono alcune classificazioni, come "pre-ipertensione", "ipertensione non complicata" ed "ipertensione complicata da diabete ed insufficienza renale", ma si stabilisce esclusivamente la soglia numerica oltre la quale è possibile definire iperteso un paziente e iniziare un'opportuna terapia farmacologica, al fine di mantenere i livelli pressori entro il valore-soglia e ridurre così il rischio di complicanze potenzialmente fatali (infarto, ictus, insufficienza renale). Per gli over-60, gli Autori innalzano l'asticella a 150 mmHg o superiore per quanto riguarda il valore della pressione arteriosa sistolica e mantengono a 90 mm Hg o superiore la pressione arteriosa diastolica.

Per i pazienti al di sotto dei 60 anni, permane il precedente limite di 140/90 mmHg, sebbene non vi siano robuste evidenze scientifiche che ne supportino la raccomandazione, eccezion fatta per la classe di età compresa tra i 30 e i 59 anni, per la quale è fortemente raccomandato iniziare una terapia farmacologica per valori di pressione arteriosa diastolica superiori o uguali a 90 mmHg. Le nuove linee guida americane raccomandano di

iniziare il trattamento per valori pressione uguali o superiori a 140/90 mmHg anche per i pazienti che hanno storia di diabete o insufficienza renale, annullando di fatto la pregressa classificazione dei pazienti in "ipertesi puri" e "ipertesi con patologie associate", dimostrando come l'imposizione di terapie antipertensive aggressive non abbia apportato ulteriori benefici in termini di riduzione di mortalità e morbilità né nella popolazione sana né in pazienti a rischio, come individui affetti da diabete o insufficienza renale.

I farmaci modulati anche sulle etnie

Per quanto riguarda i farmaci antipertensivi, ne esistono di diverse tipologie e gli autori delle nuove Linee Guida affermano che non è stato possibile provare in maniera definitiva la superiorità di una classe farmacologica su un'altra nel ridurre eventi cardiaci o cerebrali in pazienti che inizino per la prima volta una terapia antipertensiva. In questo articolo accenniamo le caratteristiche principali dei farmaci utilizzati, singolarmente o in associazione, nella prima linea di terapia, cioè in forme di ipertensione non severa.

- I **diuretici** sono farmaci che agiscono sul nefrone (l'unità morfologica funzionale del rene) a vari livelli a seconda della classe (i Tiazidici a livello del tubulo convoluto distale, i diuretici dell'Ansa a livello del ramo ascendente dell'ansa di Henle) e favoriscono la diuresi inibendo il riassorbimento plasmatico di elettroliti (sodio, cloro, potassio) ed acqua. Vengono utilizzati non solo nell'ipertensione ma anche nello scompenso cardiaco e in presenza di versamenti trasudatizi. Solitamente sono i diuretici Tiazidici ad essere utilizzati per primi nel trattamento dell'ipertensione;

- i **Bloccanti** del sistema renina-angiotensina-aldosterone agiscono sull'omonimo sistema endocrino che innalza fisiologicamente la pressione arteriosa e la volemia (il volume del sangue); seppur simili nell'effetto antiipertensivo, differiscono nella farmacodinamica: i *Sartani* bloccano il recettore AT1 dell'angiotensina II, gli *ACE-inibitori* bloccano l'enzima convertitore dell'angiotensina I in angiotensina II. Questa classe di farmaci viene utilizzata nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, dello scompenso cardiaco e della nefropatia diabetica;

- i **calcio-antagonisti** sono la classe di farmaci in grado di ridurre le resistenze vascolari periferiche bloccando i canali per il calcio, presenti soprattutto a livello del tessuto muscolare liscio che compone le pareti dei vasi sanguigni.

Gli Autori della metanalisi sottolineano l'esistenza di differenze etniche da non trascurare nell'approccio terapeutico, raccomandando per la popolazione nera, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito, l'utilizzo di diuretici tiazidici o di calcio-antagonisti, e sconsigliando l'uso di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina, visto l'incremento di eventi cardio- e cerebro-vascolari in questa tipologia di pazienti.

Per quanto riguarda pazienti di altre etnie, siano essi diabetici o meno, nessuna limitazione all'uso di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina, come anche di diuretici tiazidici e calcio-antagonisti.

Se si è invece di fronte a pazienti ipertesi già affetti da insufficienza renale cronica, gli Autori raccomandano l'uso in prima istanza di Sartani o di

ACE-inibitori, anche in pazienti diabetici; raccomandato l'uso di questi farmaci anche in pazienti neri, ma solo dopo aver tentato un primo trattamento con diuretici Tiazidici o Calcio-antagonisti è possibile inserirli in associazione.

Una volta impostato lo schema terapeutico adeguato alla tipologia di paziente, le Linee Guida danno tempo un mese per il raggiungimento del valore pressorio indicato; qualora non venisse ottenuto, si suggerisce di aumentare la dose del farmaco oppure di aggiungere un secondo farmaco tra le classi consigliate, fino ad un massimo di tre, quindi di passare a farmaci di seconda linea (Beta-bloccanti, Diuretici dell'ansa, Antagonisti dell'aldosterone, ecc.).

Gli Autori quindi concludono sottolineando l'importanza di impostare e modificare la terapia farmacologica al fine di mantenere i valori della pressione arteriosa sui livelli raccomandanti, non necessariamente al di sotto di essi, anche qui sfidando il mito, come per il colesterolo, del "meno è meglio".

Bibliografia

James PA 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. 2013 Dec 18. doi: 10.1001/jama.2013.284427.

Chobanian AV et al., 2003 *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA. May 21;289(19): 2560-72. Epub 2003 May 14.

	JNC 7 (LINEE GUIDA 2003)	JNC 8 (LINEE GUIDA 2013)
METODOLOGIA	Literatura non sistematica che include RCT e studi non randomizzati	RCT
DEFINIZIONE	Ipertensione Pre-Ipertensione	Individuazione di un livello soglia (variabile per età)
	Ipertensione non complicata Ipertensione complicata (diabete, IRC)	Indipendente dalla patologia associata
RACCOMANDAZIONI SU STILE DI VITA	SI	SI
TERAPIA INIZIALE	Diuretici tiazidici	ACE-I, ARB, CCB, Diuretici (variabile per etnie)

TABELLA: Confronto tra le linee guida del Joint National Committee 7 (JAMA 2003) e le linee guida del Joint National Committee 8 (JAMA 2013)

RCT= trial randomizzati controllati

IRC= insufficienza renale cronica

ACE-I: ACE-inibitori

ARB: bloccanti recettore angiotensina

CCB: bloccanti canali del calcio