- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:27:02

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 98, N. 2, Febbraio 2007
Pagg. 137-141

Informazioni: dalle riviste

Possibilità di controllo della funzione renale in corso di insufficienza cardiaca

L'esperienza clinica e le osservazioni sperimentali hanno posto in risalto l'importanza del danno renale nel condizionare la prognosi dell'insufficienza cardiaca e hanno attratto l'attenzione verso lo studio di mezzi farmacologici capaci di migliorare la funzione renale (vedi questa Rivista, vol. 96, pag. 463, settembre 2005).

Recentemente è stato studiato l'effetto esplicato nella funzione renale di un derivato della 1,4-benzodiazepina di cui sono note le proprietà antiaritmiche e cardioprotettive.

La somministrazione di questo farmaco in animali con insufficienza cardiaca sperimentalmente indotta ha determinato un miglioramento della funzione cardiaca, rallentando altresì la progressione della malattia (**Yano M, Kobayashi S, Kohno M et al. FKBP12.6-mediated stabilization of calcium-release channel (ryanodine-receptor) as a novel therapeutic strategy against heart failure. Circulation 2003; 107: 477**). L'effetto farmacologico si esplica attraverso la stabilizzazione dei recettori rianodinici (così chiamati perché fissano l'alcaloide vegetale rianodina) per i canali del calcio presenti nel miocardio.

Sono note tre isoforme dei recettori rianodinici; RyR1 è l'isoforma predominante nel muscolo scheletrico, RyR2 predomina nel cuore, mentre l'isoforma RyR3 si rinviene, a bassi livelli, in vari tessuti, miocardio compreso. Nella cortex renale di coniglio e, inoltre, nell'uomo, nelle arteriole afferenti preglomerulari, nelle cellule del tubulo prossimale e in cellule embrionali renali sono stati identificati recettori RyR; è stato inoltre osservato che attraverso questi recettori presenti nelle arteriole afferenti preglomerulari si attua il rilascio del calcio attraverso i canali del calcio dipendenti dal voltaggio. Queste osservazioni hanno indotto a ritenere che i recettori RyR del rene esplichino un ruolo importante nel controllo dell'emodinamica renale. Pertanto è stato studiato l'effetto sul rene del derivato della 1,4-benzodiazepina, designato con la sigla K201, somministrato per infusione intrarenale in cani normali anestetizzati, valutando la presenza dei recettori RyR nel rene di cane normale (**Lisy O, Burneti JC. New cardioprotective agent K201 is natriuretic and glomerular filtration rate enhancing. Circulation 2006; 113: 246**).

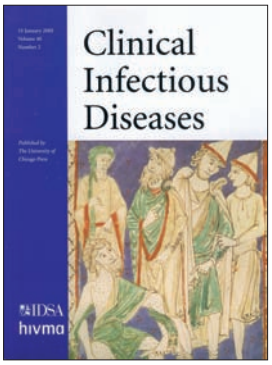
È stato osservato che il composto K201 esplica una potente azione natriuretica e diuretica, potenziando la filtrazione glomerulare e incrementando il flusso ematico renale.

Gli autori ricordano che un altro derivato benzotiazepinico, il diltiazem, provoca nel ratto dilatazione delle arteriole afferenti, attenua lo stress ossidativo e previene il danno renale indotto dal diabete (**Anjaneyulu M, Chopra K. Diltiazem attenuates oxidative stress in diabetic rats. Ren Fail 2005; 27: 335**).

Gli autori concludono ritenendo che il farmaco da loro studiato possegga proprietà natriuretiche, diuretiche e stabilizzatrici dell'emodinamica renale, oltre alle sue note caratteristiche miocardioprotettive, che ne possono giustificare l'uso in condizioni di insufficienza cardiaca.

La procalcitonina nella guida alla terapia antibiotica della polmonite acquisita nella comunità

La polmonite acquisita nella comunità (PAC) costituisce tutt'ora una importante causa di morte per malattie infettive. Nella PAC di etiologia batterica è essenziale la pronta e tempestiva somministrazione di antibiotici; è stato infatti dimostrato che un ritardo di oltre quattro giorni nell'inizio della terapia comporta un aumento della mortalità; tuttavia non vi è ancora accordo sulla durata ottimale del trattamento (**File TM jr, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? Clin Infect Dis 2003; 36: 396**). Le più recenti linee guida consigliano da 7 a 21 giorni di terapia antibiotica in rapporto alla gravità della malattia e al tipo di patogeno in causa (**Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405**). Ciò comporta una attenta e precisa valutazione clinica del paziente, specialmente per quanto riguarda l'età e la presenza di altre condizioni patologiche. In linea generale la durata della terapia antibiotica viene stabilita in base a vari segni clinici, come defervescenza, riduzione dell'espettorato e della tosse e miglioramento delle condizioni generali; purtroppo non sono attualmente disponibili uniformi criteri di classificazione e di convalida di questi parametri.



Recentemente un accresciuto interesse è stato rivolto ai precursori della calcitonina, fra i quali la procalcitonina, i cui livelli sierici sono aumentati nelle infezioni batteriche. La procalcitonina esplica, sia un tipico effetto ormonale, che un effetto simile a quello proinfiammatorio di una citochina, tanto da indurre a considerarla una "ormonochina" in presenza di infezione; questo pro-ormone viene rilasciato a livello di molti tessuti a seguito, sia di stimolazione diretta da parte di varie tossine, come le endotossine, sia di stimolazione indiretta da parte di interleuchina 1β, interleuchina 6 e fattore di necrosi tumorale alfa. È stato inoltre dimostrato che la procalcitonina ha un ruolo centrale di mediatore in infezioni sistemiche e nell'inibizione di processi immunitari.

Gli studi sul ruolo della procalcitonina nelle infezione hanno indicato che il livello sierico di questo peptide è un marcatore biologico utile per valutare le condizioni cliniche generali dei pazienti con infezioni delle vie aeree inferiori al fine di stabilire la durata ottimale del tratta-

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:27:02

mento antibiotico (**Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. Lancet 2004; 363: 600**) e che la dinamica dei livelli sierici di procalcitonina ha valore prognostico, poiché livelli persistentemente aumentati si associano a più grave decorso, mentre livelli in diminuzione progressiva indicano una prognosi più favorevole (**Becker KL, Nylen ES, White JC, et al. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis; a journey from calcitonin back to precursors. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1512**).

In un recente studio randomizzato è stata valutata l'utilità della misura del livello sierico della procalcitonina per indicare una più breve durata della terapia antibiotica in base alla gravità della PAC in pazienti accolti in centri di terapia intensiva (**Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser D, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. A randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 84**).

Sono stati studiati 302 pazienti consecutivi con sospetta PAC, valutando i dati raccolti nei giorni 4°, 6° e 8° e dopo 6 settimane; per controllo 151 pazienti hanno ricevuto un trattamento secondo gli usuali criteri, mentre 151 pazienti sono stati trattati in base al livello sierico di procalcitonina come segue: antibiotici nettamente sconsigliati a livello inferiore a 0,1 µg/dL; antibiotici sconsigliati a livello inferiore a 0,25 µg/dL; antibiotici consigliati a livello superiore a 0,25 µg/dL; antibiorici fortemente consigliati a livello superiore a 0,5 µg/dL. Come punto di riferimento ("end point") primario è stato considerato l'uso di antibiotici; come punti di riferimento secondari sono stati considerati i dati di laboratorio e il quadro radiologico.

È stato osservato che la valutazione del livello sierico di procalcitonina ha consentito di ridurre notevolmente l'esposizione dei pazienti con PAC agli antibiotici, riducendo la durata della loro somministrazione in media da 12 a 5 giorni.

Gli autori sottolineano che in entrambi i gruppi di pazienti studiati gli altri dati di laboratorio, come anche i parametri clinici, erano sovrapponibili.

Secondo gli autori l'uso della misura del livello sierico di procalcitonina consente di accrescere l'accuratezza della diagnosi di sepsi, come dimostrato anche da altri studi (**Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections: hype, hope, more or less? Swiss Med Wkly 2005; 135: 451**) e si è rivelato più utile della misura della proteina C-reattiva (CRP) e di altri marcatori (**Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004; 39: 206**).

Gli autori ritengono che la possibilità di un'etiologia batterica di un'infezione si accresca gradualmente con l'aumentare del livello sierico di procalcitonina, mentre la misura di questo livello può essere meno utile in presenza di un'infezione localizzata. Infatti nella casistica degli autori alcuni pazienti con empiema incapsulato hanno presentato bassi livelli di procalcitonina.

Gli autori concludono affermando che la misura del livello sierico di procalcitonina consente un più razionale uso di antibiotici nella terapia della PAC, permettendo l'interruzione della terapia con maggiore sicurezza. Gli autori rimarcano inoltre che l'uso di questo marcatore non deve sostituire la valutazione degli altri noti marcatori clinici e biologici.

Evoluzione a lungo termine dei pazienti con negatività di antigene HB e normali aminotransferasi

L'esperienza clinica ha indicato che nel decorso dell'infezione da virus B dell'epatite (HBV) l'eliminazione dell'antigene e (HBeAg), unitamente alla comparsa dell'anticorpo anti-e (HBeAb) si associa alla normalizzazione del livello sierico di aminotransferasi, indicando una condizione di epatite cronica inattiva. Senonché in alcuni pazienti con epatite cronica B il livello delle aminotranferasi può variare in condizioni di negatività dell'HBeAg e possono essere presenti alla biopsia segni istologici di progressione della malattia con presenza nel siero di DNA di HBV, che rappresenta un indice di attività dell'epatite e di probabile comparsa di carcinoma epatocellulare (HCC). La possibilità di avvalersi della reazione polimerasica a catena (PCR) per misurare nel siero il DNA di HBV, e così valutare l'attività di un'epatite cronica B, ha consentito di conoscere l'incidenza di un danno epatico avanzato nei pazienti con HBeAg negativo e normali aminotransferasi, fornendo altresì un indice sulla futura evoluzione dell'epatite e sulla probabilità di sviluppo di HCC.

Recentemente un gruppo di pazienti con aminotransferasi normali e negatività di HBeAg è stato studiato al tempo dell'esecuzione della biopsia epatica valutando l'attività dell'epatite mediante la misura del DNA di HBV e del livello di aminotransferasi annualmente nei 5 anni successivi alla biopsia (**Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Long-term autcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. Am Med J 2006; 119: 977**).

Gli autori riferiscono che il 90% dei pazienti studiati con negatività di HBeAg e normale livello sierico di aminotransferasi presenta un'epatite cronica istologicamente confermata oppure una cirrosi occulta. È stato inoltre osservato che il valore di HBV-DNA è in rapporto con il livello di aminotransferasi e con il futuro aumento di questo livello, concordemente a quanto segnalato da altri autori. Gli autori ritengono che il livello di 10^6 copie/mL di DNA è utile per discriminare un'epatite cronica da una condizione di portatore asintomatico di HBV; tuttavia nel prevedere un futuro aumento di aminotransferasi in pazienti con HBeAg negativo e aminotransferasi normali un valore limite di 10^4 copie/mL consente di prevedere effettivamente una riattivazione dell'epatite. A questo riguardo gli autori riferiscono che soltanto l'8,3% dei pazienti con livello

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:27:02

di DNA persistentemente al di sotto di 10^4 copie/mL nei primi 2 anni dello studio ha avuto un aumento di aminotransferasi nel corso di 10,2 anni di osservazione.

Gli autori hanno rilevato che la probabilità di un futuro aumento di DNA e di aminotransferasi è dipesa dal motivo per ricorrere alla biopsia epatica o altre tecniche diagnostiche invasive. Infatti i pazienti di un primo gruppo, con storia di aumento di aminotransferasi, hanno mostrato la più alta concentrazione iniziale di DNA e la più alta elevazione futura del livello di aminotransferasi; i pazienti di un secondo gruppo, con storia di epatite avanzata, hanno mostrato una meno alta concentrazione iniziale di DNA e di aminotransferasi.

Un HCC è comparso nella casistica degli autori nel 5,3% dei casi in un periodo medio di 10,2 anni e, concordemente con quanto segnalato da altri autori, l'insorgenza del tumore è apparsa significativamente associata con una persistente elevazione del livello di DNA. Nella casistica degli autori i pazienti con $\geq 10^6$ copie/mL di DNA hanno presentato una carcinogenesi significativamente più elevata dei soggetti con minori livelli di DNA. Gli autori ricordano, a questo proposito, che tale valore limite ha indicato, in altri contributi, un analogo rischio di carcinogenesi in pazienti con cirrosi. Secondo gli autori il valore limite di 10^6 copie/mL per la carcinogenesi, più elevato, cioè, di quello di 10^4 copie/mL per la riattivazione dell'epatite, può spiegarsi con i differenti mecanismi patogenetici dei due processi. Tuttavia gli autori ritengono pur sempre possibile una progressione verso l'HCC anche nei pazienti con epatite considerata stabile. Ciò perché, sia l'attività dell'epatite che la potenza delle carcinogenesi possono variare notevolmente nel corso dell'infezione da HBV. Per questo motivo gli autori ritengono che sia utile procedere a uno studio longitudinale dei pazienti con cirrosi da HBV al fine di definire i meccanismi oncogenici fondamentali e il ruolo della concentrazione sierica di DNA di HBV nello sviluppo dell'HCC nei pazienti con infezione da HBV.

Infiammazione sistemica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva

Recentemente l'American Thoracic Society (ATS) e l'European Respiratory Society (ERS) hanno pubblicato nuove linee guida confermando che la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), oltre a essere caratterizzata da tipiche alterazioni ostruttive broncoplmonari, comporta importanti conseguenze sistemiche (**Celli RB, Mac Nee W, Agusti AG et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 933**). In realtà, già da molti anni l'esperienza clinica aveva indicato che nelle forme più gravi di BPCO sono presenti condizioni di notevole ipossiemia arteriosa e quindi anche sistemica, come dimostrato dall'utilità dell'ossigenoterapia domiciliare che consente di migliorare le condizioni generali, la qualità della vita e la sopravvivenza di questi pazienti, indipendentemente dal miglioramento della funzione polmonare. Un'altra nota conseguenza della compromissione sistemica in corso di BPCO è costituita da perdita di peso e malnutrizione, fino alla cachessia, che si osserva nei pazienti cosiddetti "pink puffers" (soffiatori rosa) e che non è presente in quelli definiti "blue bloaters" (gonfiatori blu). Questi problemi della compromissione sistemica della BPCO sono stati ripresi recentemente da Agusti in una rassegna critica sull'infiammazione sistemica caratteristica di questa condizione patologica (**Augusti A. Chronic obstructive pulmonary disease. A systemic disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 478**).

L'Autore ricorda che gli studi clinici e sperimentali più recenti hanno rivelato che la BPCO è caratterizzata da una abnorme risposta infiammatoria del parenchima polmonare all'inalazione di materiale particolato e a fumi tossici, principalmente costituiti dal fumo di tabacco, che possono essere anche identificati nel sangue periferico e rappresentare la caratteristica principale della condizione patologica definita "infiammazione sistemica".

Questa infiammazione sistemica è dimostrata dalla associazione della BPCO con l'aumento del livello di alcune citochine proinfiammatorie, quali fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα), i suoi recettori solubili (s-TNF-R55 e s-TNF-R75), l'interleuchina-6 (IL-6), l'interleuchina-8 (IL-8), alcune proteine della fase acuta (come la proteina C-reattiva: CRP). Inoltre nella BPCO è incrementato lo stress ossidativo e sono attivate molte cellule infiammatorie (neutrofili, monociti e linfociti).

Agusti (*loc cit*) rileva, a questo proposito, che anche altre condizioni patologiche croniche, come l'insufficienza cardiaca, comportano una partecipazione infiammatoria sistemica, con situazioni molto simili a quelle dei pazienti con BPCO.

L'Autore fa notare che al momento attuale non è ancora noto quale gruppo di pazienti con BPCO vada incontro a una infiammazione sistemica che, quindi, dovrebbe rivelare un particolare fenotipo di paziente, ad esempio con o senza enfisema polmonare. Inoltre non sappiamo ancora quale intensità e/o estensione manifesti, nel singolo paziente con BPCO, il processo infiammatorio sistemico, anche se è noto che questo processo si accentua nel corso delle riacutizzazioni della malattia.

L'Autore esamina in dettaglio le origini dell'infiammazione sistemica che si osserva nella BPCO.

1) Fumo di tabacco; è considerato il principale fattore di rischio di BPCO, che può provocare un'infiammazione sistemica anche in assenza di BPCO. Si ritiene che l'infiammazione sistemica presente nei fumatori contribuisca in maniera significativa all'arteriosclerosi (**Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685**). Tuttavia il fumo di tabacco non costituisce l'unico fattore di rischio di infiammazione sistemica (**Gan WO, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574**).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2) È stato ipotizzato che il processo infiammatorio presente nel polmone di questi pazienti si diffonda nel circolo sistemico e/o contribuisca a stimolare e attivare varie cellule infiammatorie mentre queste transitano nell'apparato respiratorio.

3) Un altro meccanismo che può contribuire all'infiammazione sistemica nella BPCO è costituito dalla condizione di ipossia tessutale. È stato infatti osservato che in questi pazienti l'ipossiemia arteriosa è associata all'attivazione del sistema del TNF-α.

4) Nella BPCO l'infiammazione sistemica può trarre origine dalla muscolatura scheletrica, specialmente durante sforzo fisico. A questo riguardo alcuni studi hanno indicato che un moderato esercizio fisico determina in soggetti con BPCO un aumento in circolo di TNF-α.

5) L'infiammazione sistemica può prodursi, nella BPCO, a livello di midollo osseo. È stato segnalato che l'abuso cronico di fumo di tabacco può provocare leucocito-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:27:02

si e inoltre determinare alterazioni fenotipiche nei polimorfonucleati circolanti caratteristiche della stimolazione persistente del midollo osseo (ad esempio aumento di cellule a nucleo non segmentato con elevato contenuto di mieloperossidasi e accentuata espressione di L-selectina sulla superficie cellulare). L'autore ricorda che è stato osservato che il fumo di tabacco determina sequestrazione nel polmone di polimorfonucleati originati dal midollo osseo e che un elevato numero di polimorfonucleati immaturi è caratteristico dell'infiammazione polmonare.

L'Autore sottolinea le conseguenze dell'infiammazione sistemica che nei pazienti con BPCO può riconoscere i meccanismi patogenetici elencati. Le conseguenze principali sono la perdita di peso, l'atrofia e la disfunzione della muscolatura scheletrica, la disfunzione endoteliale, il danno cardiovascolare, l'osteoporosi e la depressione.

Inoltre l'infiammazione sistemica può esplicare, anche direttamente, un danneggiamento nel polmone, contribuendo all'insorgenza e al mantenimento del processo distruttivo del tessuto polmonare caratteristico della BPCO. Nel determinismo di queste lesioni ha un ruolo rilevante l'inibizione del fattore di accrescimento vascolare endoteliale (VEGF: "vascular endothelial growth factor") che determina apoptosi cellulare ed enfisema. Inoltre apoptosi e stress ossidativo causano enfisema, morte delle cellule endoteliali e ridotta espressione di VEGF.

L'Autore conclude la sua rassegna ricordando che il fondamento della terapia della BPCO è costituito dall'abolizione del fumo di tabacco e dal trattamento con broncodilatatori; nei pazienti più gravi sono utili gli steroidi per inalazione, l'ossigenoterapia e la riabilitazione respiratoria ed osserva che tutti questi provvedimenti sono in grado di modificare l'infiammazione sistemica.

Trattamenti antipertensivi ed equilibrio glicemico

Ipertensione e diabete mellito (DM) condividono alcuni caratteri fisiopatologici e clinici, fra cui hanno particolare rilevanza l'obesità e l'insulinoresistenza; inoltre alcuni trattamenti dell'ipertensione possono influenzare l'equilibrio glicemico; è stato infatti segnalato che betabloccanti e diuretici tiazidici possono causare iperglicemia in adulti non diabetici (**Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetis: a systemic review. Diabetes Care 2004; 27: 247**).

Molti studi clinici su questo problema hanno dato risultati non concordanti e hanno recentemente indotto a condurre un nuovo ampio studio clinico multicentrico inteso a determinare se l'incidenza di coronariopatie mortali o di infarto miocardico non mortale è minore in pazienti ad alto rischio con ipertensione trattata inizialmente con un calcio-antagonista o con un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensiva I in angiotensina II (ACE-I) a confronto con pazienti trattati con un diuretico (**ALLHAT officers and coordinators 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**).

Nel suo complesso, in questo studio non sono stati osservate differenze nel rischio cardiovascolare, anche se il trattamento con clortalidone è apparso associato a minore rischio di insufficienza cardiaca.

Più recentemente il gruppo di studio ALLHAT ha eseguito un'analisi "post-hoc" per riesaminare le differenze nell'incidenza di 1) iperglicemia a digiuno, 2) variazione della glicemia a digiuno, 3) diabete mellito e 4) rischio di cardiopatie e malattie renali in rapporto a differenti trattamenti in soggetti esenti da diabete all'inizio dello studio. (**Barzilay JI, Davis BR, Cutler JH et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incidence diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment. A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2006; 166: 2191).**

In questo studio sono stati seguiti per un periodo medio di 4,9 anni pazienti non diabetici ipertesi, 8419 dei quali trattati con clortalidone, 4958 trattati con amlodipina e 4958 trattati con lisinopril.

È stata osservato che il livello medio di glicemia a digiuno è aumentato in tutti i tre gruppi esaminati. Dopo due anni di osservazione, i pazienti trattati con clortalidone hanno presentato il maggiore incremento glicemico, di oltre 8,5 mg/dL (10,47 mmol/L), contro oltre 5,5 mg/dL, (10,31 mml/L) nei pazienti trattati con amlodipina e oltre 3,5 mg/dL, (10,19 mmol/L) nei pazienti trattati con lisinopril. Inoltre il rischio di comparsa di diabete è stato significativamente minore nei pazienti trattati con lisinopril o con amlodipina rispetto a quelli trattati con clortalidone dopo 2 anni di osservazione. Per quanto riguarda le variazioni della glicemia a digiuno dopo questo periodo, non è stata rilevata un'associazione significativa con cardiovasculopatie, ictus, coronariopatie, mortalità totale o insufficienza renale terminale e neppure è stata osservata alcuna significativa associazione di insorgenza di diabete mellito di tipo 2 con eventi clinici, qualora si eccettui un rapporto di rischio minore e non significativo nei soggetti trattati con clortalidone.

In base a questi risultati, gli autori ritengono che negli ipertesi non diabetici trattati la glicemia a digiuno aumenta stabilmente nel periodo di osservazione di 4,9 anni in media, indipendentemente dal tipo di farmaco assunto. I soggetti trattati con clortalidone hanno presentato, al secondo e al quarto anno di terapia, un aumento di glicemia a digiuno e di incidenza di diabete significativamente maggiore a confronto con in soggetti trattati con amlodipina o lisinopril. Secondo gli autori ciò induce a ritenere che il clortalidone esplichi un effetto dannoso sul metabolismo glicidico e che linisopril e amlodipina o non hanno nessuna influenza oppure esplicano un effetto protettivo sull'equilibrio glicemico. Per quanto riguarda le variazioni del livello glicemico medio della glicemia a digiuno, le differenze tra terapia con clortalidone e con amlodipina sono state di 3,0 e 1,5 mg/dL (0,17 e 0,08 mmol/L), quelle tra clortalidone e lisinopril di 5,0 e 4,0 mg/dL (0,22 e 0,28 mmol/L) al secondo e al quarto anno di osservazione, rispettivamente. Peraltro queste modeste differenze hanno corrisposto, a due anni di trattamento, a più alto rapporto di rischio di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:27:02

diabete nei pazienti trattati con clortalidone a confronto con quelli trattati con amlodipina o lisinopril. Gli autori riferiscono che ciò concorda con quanto recentemente riferito da altri autori (**Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. Long-term effect of diiuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertesion with and without diabetes. Am J Cardiol 2005; 95: 29**).

Gli autori non hanno rilevato alcun effetto significativo delle variazioni della glicemia a digiuno sulle condizioni renali, né in rapporto ai tre tipi di trattamento esaminati, né in rapporto specificamente alla terapia con clortalidone e ritengono che, per quanto concerne l'incidenza di diabete, le cardiovasculopatie sono stati gli unici eventi con un rapporto di rischio aumentato in maniera significativa in tutti i tre gruppi di trattamento.

In questo studio, concordamente con altri autori, è stato osservato che, nei pazienti ipertesi trattati con diuretici, l'incidenza di diabete non ha un significativo effetto sulla mortalità cardiovascolare, mentre lo ha un diabete presente già all'inizio del trattamento. Secondo gli autori ciò induce a ritenere che i diuretici tiazidici provocano aumento della glicemia attraverso meccanismi differenti da quelli operanti nel diabete; d'altra parte ciò troverebbe conferma nel fatto che la cessazione dell'uso a lungo termine di diuretici si associa a rapida diminuzione della glicemia (vedi Kostis et al. *loc cit*).

Gli autori sottolineano infine che i risultati da loro raccolti non possono essere estrapolati a oltre 5 anni, poiché l'effetto dell'iperglicemia sulla progressione dell'arteriosclerosi può manifestarsi anche dopo molti anni.

Jorge Luis Borges

Il cuore: mela del petto, dura ghianda del pensiero.

Jorge Luis Borges
Storia dell'eternità

(Borges riporta due definizioni del cuore dalle "kenningar", citazioni enigmistiche dell'antica Islanda).