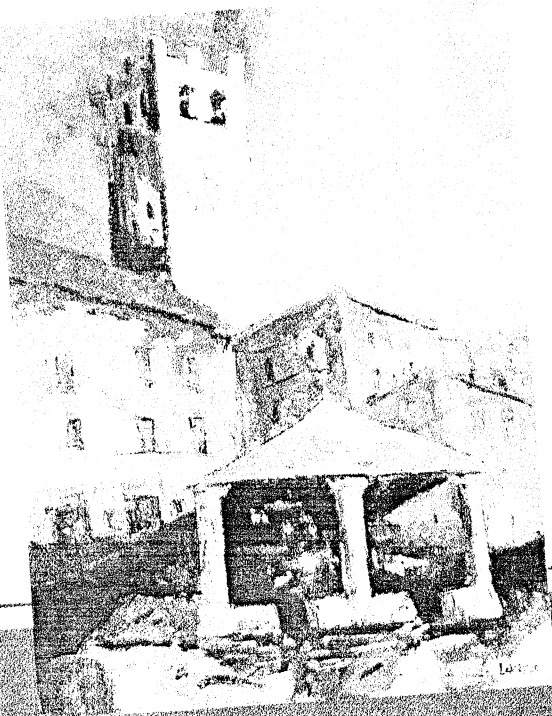


Attualità in tema di
Cardiopatìa Ischemica,
Scompenso e Aritmie:
nuove acquisizioni di fisiopatologia,
clinica e terapia medico-chirurgica
Atti del XIX Corso di Aggiornamento



Bormio (SO) 19-22 aprile 2011
Centro Congressi Bormio Terme

Il paziente iperteso ad alto rischio cardiovascolare

Giuseppe Licata, Tiziana Di Chiara, Rosario Scaglione

DIPARTIMENTO BIOMEDICO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA
UNIVERSITÀ DI PALERMO

INTRODUZIONE

Il concetto di rischio cardiovascolare (CV) ha ricevuto negli ultimi anni una grande attenzione soprattutto per la disponibilità di una serie di strumenti in grado di permettere una rapida ed efficace identificazione dei soggetti che, nell'ambito della popolazione generale, presentano una maggiore probabilità di sviluppare eventi CV in un tempo più o meno breve di osservazione. Secondo una definizione clinica, il rischio CV che caratterizza ciascun soggetto rappresenta "la probabilità complessiva che quel soggetto sviluppi un determinato evento CV in un determinato intervallo di tempo" (1-4). Tale aspetto riveste ovviamente una rilevanza sostanziale e attribuisce al concetto di rischio CV la potenzialità di stratificare i soggetti nell'ambito della popolazione generale, identificando, sulla base di una logica d'intervento, quelli che necessitano di strategie preventive più aggressive e nei confronti dei quali è doveroso proporre un maggiore impegno delle risorse disponibili. Complessivamente, pertanto, l'identificazione del profilo di rischio di un soggetto ha grande rilevanza clinica ed economica e rappresenta lo strumento essenziale per proporre una gestione razionale delle risorse disponibili per la prevenzione (2-3).

RUOLO DEGLI ALGORITMI E DELLE CARTE DI RISCHIO

Una delle modalità d'impiego più immediato per la valutazione del profilo di rischio è certamente rappresentata dall'adozione degli algoritmi di rischio, i quali rappresentano una delle modalità di approccio integrato al rischio CV. Gli algoritmi sono fondamentalmente l'espressione pratica della formula che descrive il rischio CV a partire dai singoli fattori di rischio. In pratica sono delle equazioni, sviluppate sulla base dell'osservazione prolungata di popolazioni, che, in accordo con il livello dei diversi fattori di rischio, permettono di stimare la probabilità di incorrere in un evento CV in un determinato periodo di tempo (2).

L'impiego di tali modalità di calcolo del rischio CV permette in pratica di generare una probabilità di evento clinico a partire dai diversi fattori che ne possono essere respon-

sabili, considerando contemporaneamente il loro peso relativo rispetto alle caratteristiche generali del paziente ed all'impatto potenzialmente patologico degli altri elementi che contribuiscono alla definizione del rischio. Nella pratica clinica è possibile disporre di diversi algoritmi di rischio che differiscono in maniera evidente per le caratteristiche della popolazione in studio, per la durata dell'osservazione cui fanno riferimento e per la natura e la diversità dei fattori di rischio presi in considerazione.

A tal proposito le "carte del rischio" rappresentano una sorta di forma tabellare degli algoritmi. In particolare, le carte del rischio CV propongono una classificazione della popolazione generale stratificata per una serie di caratteristiche cliniche, demografiche e metaboliche. Tutto ciò permette di identificare "fasce" di rischio CV in luogo di livelli individuali dello stesso e conseguentemente di collocare ciascuno individuo all'interno di tali fasce, derivandone una classificazione meno accurata, ma di più immediata utilizzazione.

In termini classificativi, così come per gli algoritmi, anche le carte di rischio differiscono significativamente sulla base della popolazione dalla quale sono derivate e soprattutto in ragione dell'evento considerato come bersaglio del rischio e al tempo stesso come oggetto della prevenzione. Per moltissimi anni la sola carta del rischio disponibile è stata quella derivata dall'algoritmo di Framingham adottata anche a livello europeo, la quale classifica i pazienti ed il loro rischio CV secondo i determinanti identificati dall'algoritmo omonimo e si presenta con una doppia formulazione che coinvolge separatamente la popolazione diabetica rispetto a quella non diabetica. In particolare, le carte del rischio di Framingham propongono una stima del rischio CV ristretta alla patologia coronarica fatale e non, mentre non contemplano il ruolo degli eventi cerebrovascolari.

Recentemente una nuova classificazione del rischio CV è stata proposta dalla Task Force della Società Europea di Cardiologia attraverso una nuova serie di carte del rischio denominate "SCORE" (5) e frutto di una valutazione di casistiche epidemiologiche europee differenziate per le nazioni a ridotta o ad elevata incidenza di eventi CV. Esistono anche un algoritmo e carte del rischio relative alla realtà italiana, proposti dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del progetto CUORE (6), il quale si basa su i dati provenienti da una serie di studi epidemiologici nazionali. Anche questo algoritmo considera l'integrazione tra fattori di rischio di natura emodinamica e metabolica e attribuisce una posizione centrale alle variabili demografiche.

Analogamente a quanto osservato per le carte del rischio europee o americane, anche le carte del rischio italiane permettono una stima della probabilità di eventi CV a cinque anni, identificando il profilo di rischio dei pazienti in ragione delle modalità di combinazione dei diversi fattori prendendo, ancora una volta, in considerazione aspetti modificabili e non modificabili del rischio CV.

GESTIONE DEL PAZIENTE IPERTESO AD ALTO RISCHIO CV

Per molti anni, le Linee Guida dell'ipertensione hanno considerato i valori pressori come

a principale variabile per discriminare la necessità e il tipo di intervento terapeutico. Le linee guida ESH/ESC già nel 2003 (1) avevano al contrario enfatizzato l'importanza di effettuare, per la diagnosi e per la gestione del paziente iperteso, una stratificazione del profilo di rischio cardiovascolare globale. Ciò perché solo una piccola quota di individui ipertesi presenta un "isolato" incremento pressorio, mentre nella stragrande maggioranza dei pazienti sono presenti anche altri fattori di rischio cardiovascolare, che talvolta condizionano una stretta relazione tra severità dell'incremento pressorio ed entità delle alterazioni del metabolismo glico-lipidico. Inoltre, quando presenti contemporaneamente, le alterazioni pressorie e metaboliche si potenziano a vicenda, con un impatto sul profilo di rischio CV globale di tipo esponenziale e non puramente additivo. Da ultimo, numerose evidenze hanno dimostrato che, negli individui ad alto rischio, la soglia e gli obiettivi del trattamento antipertensivo, così come di altre strategie terapeutiche, sono diversi da quelli degli individui con profilo di rischio più basso. Pertanto, al fine di ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia antipertensiva è ormai dimostrata la necessità e, quindi, l'efficacia di strategie terapeutiche guidate dal profilo di rischio cardiovascolare globale del paziente.

Il calcolo del rischio cardiovascolare globale risulta semplice in alcuni sottogruppi di pazienti, quali quelli con pregressa diagnosi di malattia coronarica, diabete mellito di tipo 2 o di tipo 1, contemporanea presenza di molteplici fattori di rischio, che vengono definiti tutti con elevato rischio CV globale e richiedono l'impiego di interventi terapeutici finalizzati ad una sua drastica riduzione.

I cardini della prevenzione cardiovascolare negli ipertesi ad alto rischio riguardano, per tali motivi, soprattutto: 1) l'entità della riduzione pressoria e, conseguentemente, il goal antiipertensivo da raggiungere; 2) l'utilizzo (per una maggiore efficacia) della terapia antiipertensiva di associazione rispetto alla monoterapia; 3) la correzione dei fattori di rischio associati. In definitiva è ormai acclarato che la riduzione pressoria deve sempre accompagnarsi, per essere realmente efficace, alla riduzione del rischio CV globale.

Obiettivi pressori

A tal proposito bisogna sottolineare che per ottenere la massima protezione cardiovascolare negli ipertesi ad alto rischio CV (per es. ipertesi diabetici) è raccomandato un trattamento antipertensivo più aggressivo e un goal pressorio <130/80 mmHg. Numerosi studi condotti in tali sottogruppi di soggetti ipertesi (HOT (7), UKPDS (8) e ABCD (9)), hanno dimostrato gli effetti favorevoli (riduzione delle complicanze micro- e macrovascolari) di un trattamento antiipertensivo più aggressivo rispetto ad uno meno aggressivo. Inoltre, una recente meta-analisi di tutti i trial condotti nella popolazione diabetica ha evidenziato una maggior riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (in particolare di ictus) nel gruppo di pazienti con un più stretto controllo pressorio.

Pur tenendo presente questi dati, bisogna, tuttavia, riconoscere che le evidenze relative ai benefici di un rigoroso controllo pressorio (pressione arteriosa <130/80 mmHg) rimangono ancora limitate. Numerosi trial clinici randomizzati hanno dimostrato i bene-

fici legati alla riduzione della pressione diastolica a valori uguali o inferiori a 80 mmHg, mentre soltanto in pochi studi sono stati raggiunti, per effetto della terapia, valori pressori sistolici <130 mmHg (7,10).

Ancora, i dati che supportano i benefici di una maggior riduzione pressoria nei pazienti non diabetici che presentano un alto rischio CV hanno un'attendibilità scientifica alquanto variabile e non omogenea. Le informazioni più solide, a tal proposito, riguardano i pazienti con pregresso ictus o attacco ischemico cerebrale transitorio, come evidenziato dai dati dello studio PROGRESS che hanno dimostrato una riduzione del 28% di recidive di ictus e del 26% di eventi cardiovascolari, in presenza di una riduzione pressoria da 147/86 mmHg a 138/82 mmHg. Tali benefici si sono osservati anche in soggetti normotesi nei quali la pressione arteriosa veniva ridotta, durante la terapia, a valori <130/80 mmHg. Un'analisi post-hoc dei dati del PROGRESS ha, inoltre, mostrato un parallelismo tra la riduzione dei valori pressori ottenuta con la terapia e l'incidenza di ictus (particolarmente emorragico), fino a valori di pressione sistolica pari a 120 mmHg (10,11).

Le evidenze disponibili per altri gruppi di pazienti a rischio elevato sono tuttavia più scarse. In un'analisi post-hoc dei dati di un sottogruppo dello studio HOT (12) riduzioni maggiori dei valori pressori diastolici e sistolici (82 mmHg rispetto a 85 mmHg e 142-145 mmHg rispetto a 145-148 mmHg) si sono associate a benefici più spiccati nel gruppo di pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato ma non nel gruppo a rischio inferiore.

Le informazioni disponibili nei pazienti affetti da nefropatia non diabetica, infine, fanno ritenere che un obiettivo pressorio inferiore a 130/80 mmHg possa ripercuotersi favorevolmente anche sulla progressione della malattia renale, specialmente in presenza di proteinuria, anche se recentemente sono stati pubblicati dati in controtendenza (10,13).

Terapia antiipertensiva di associazione

Nella maggior parte dei trial clinici si è riusciti a raggiungere l'obiettivo pressorio solo grazie all'impiego di una terapia di associazione tra due o più farmaci antiipertensivi. Il ricorso alla terapia di associazione è frequente nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale o con profilo di rischio cardiovascolare elevato e in genere ogni qualvolta devono essere raggiunti livelli pressori <130/80 mmHg. Ad esempio, in un recente studio clinico di ampie dimensioni (ASCOT) (14) si è reso necessario il ricorso ad una terapia di associazione nel 90% dei pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare per ottenere un goal pressorio inferiore a 130/80 mmHg. Le Linee Guida ESH/ESC 2007 (2) hanno indicato la terapia di associazione non solo come step successivo alla monoterapia ma anche come approccio terapeutico iniziale che diventa obbligatorio negli ipertesi ad alto rischio CV. I vantaggi di tale approccio sono rappresentati dal fatto che:

- 1) utilizzando una terapia di associazione è possibile impiegare due farmaci a min

dosaggio, avendo così maggiori probabilità di evitare la comparsa di effetti collaterali;

- 2) sono eliminate le frustrazioni legate alla ricerca ripetitiva e talvolta infruttuosa di una monoterapia efficace nei pazienti con valori pressori molto elevati e/o con elevato rischio CV;
- 3) le associazioni fisse disponibili consentono, impiegando due farmaci in una sola compressa, di semplificare lo schema terapeutico e di ottimizzare la compliance alla terapia;
- 4) è più probabile ottenere un adeguato controllo pressorio in un tempo più breve rispetto alla monoterapia. Questo ultimo dato è particolarmente importante nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato.

La terapia di associazione dovrebbe quindi essere considerata di prima scelta nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato, ossia in caso di valori pressori elevati (pressione sistolo-diastolica che superi, rispettivamente, di 20 mmHg e di 10 mmHg la soglia di definizione di uno stato ipertensivo) o anche moderatamente elevati ma associati a più fattori di rischio, danno d'organo subclinico, diabete, malattie cardiovascolari o renali. In tutte queste condizioni è necessario ottenere una maggiore riduzione pressoria (a causa degli elevati valori iniziali o della necessità di ottenere un controllo pressorio più rigido) che può risultare difficile con la sola monoterapia (1,2,15).

Le associazioni tra due farmaci che si sono rivelate dotate di maggiore efficacia e tollerabilità nei trial clinici sono:

- Diuretici tiazidici associati a ACE inibitori, o a bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, o a Calcio-antagonisti, o a Beta-bloccanti;
- Calcio-antagonisti e ACE inibitori.
- Calcio-antagonisti e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II.
- Beta-bloccanti e calcio-antagonisti diidropiridinici.

L'associazione tra un ACE inibitore e un bloccante recettoriale è stata prospettata nell'uso clinico dai dati favorevoli di alcuni recenti studi clinici, soprattutto per quel che riguarda la maggiore efficacia sulla protezione renale nei pazienti con nefropatia diabetica e non diabetica (16-18). I dati dello studio ONTARGET (19), anche con i limiti metodologici legati alla selezione dei pazienti, hanno, invece, sollevato alcuni dubbi sull'utilità di tale associazione farmacologica in soggetti normotesi con alto rischio cardiovascolare. In tali pazienti, infatti, la terapia di associazione non risultava in grado di ridurre il numero di eventi CV rispetto al trattamento con il solo Ace-inibitore (ramipril) o bloccante recettoriale dell'Angiotensina II (telmisartan).

CORREZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI

Controllo lipidico

Analogamente a quanto osservato nell'ambito dell'ipertensione arteriosa, la presenza di un alterato profilo lipidico contribuisce significativamente alla definizione del profilo

di rischio CV, anche quando i livelli di colesterolemia si attestano su incrementi modesti, ma inseriti in un contesto di elevato rischio CV (ad esempio popolazioni diabetiche, ipertese, o pazienti con pregressa malattia coronarica). La valutazione del profilo di rischio CV del paziente dislipidemico poggia anch'essa su una serie di criteri codificati dalle Linee guida, tra le quali, quelle pubblicate a cura del NCEP/ATP- III sono attualmente le più seguite. Esse basano la loro strategia preventiva sul concetto di rischio CV globale e per questo motivo si prestano ad una perfetta integrazione con quanto riportato nel documento ESH-ESC dedicato all'ipertensione arteriosa. La natura multifattoriale del rischio CV e l'importanza di tal aspetto nella scelta dell'intervento nei confronti delle alterazioni del profilo lipidico emergono chiaramente dall'attuale stesura di tali Linee guida. Esse consistono in una procedura di approccio al problema dell'alto rischio CV che comprende l'interazione tra l'identificazione dei soggetti a rischio e la programmazione di un intervento che risulti finalizzato all'acquisizione di target lipidici, tanto più ambiziosi, quanto più elevato è il profilo di rischio del soggetto. Numerosi studi clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria hanno valutato gli effetti della terapia ipolipemizzante con statine (20). Anche se i dati epidemiologici dimostrano una stretta relazione tra colesterolemia ed eventi coronarici, ma non con gli eventi cerebrovascolari, vi è, tuttavia, evidenza che la terapia con statine può prevenire entrambi gli eventi sia negli ipertesi che nei normotesi. Nell'Heart Protection Study (21), il più ampio studio condotto con impiego di statine, si è osservata una riduzione significativa di eventi cardiaci e cerebrovascolari in pazienti con storia di malattie cardiovascolari trattati con simvastatina. Questi benefici sono stati descritti anche nel sottogruppo di ipertesi (41% della popolazione totale) indipendentemente dal tipo di farmaco antipertensivo assunto. Risultati simili sono stati ottenuti anche per altre statine in pazienti con storia di ictus (22). Pertanto, tutti i pazienti con elevato rischio CV (pregressa malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, diabete mellito) dovrebbero ricevere un trattamento con statine. Il goal terapeutico nei pazienti ad alto rischio CV è rappresentato da valori di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl che in alcuni casi (rischio CV molto alto) può addirittura essere <70 mg/dl. In caso di insuccesso terapeutico si può ricorrere all'impiego di ezetimibe o di altri farmaci ipolipemizzanti (23).

Controllo glicemico

E' ormai ampiamente noto che l'associazione ipertensione-diabete è estremamente frequente e che i pazienti diabetici ipertesi presentano un profilo di rischio cardiovascolare marcatamente elevato (24). Da queste considerazioni emerge l'importanza di ottenere un buon controllo glicemico nei pazienti ipertesi-diabetici. Nello studio UKPDS (25) sono stati dimostrati effetti benefici di un buon controllo glicemico nei pazienti ipertesi con diabete tipo 2 soprattutto per quel che riguarda le complicanze microvascolari. Anche se è nota la relazione diretta tra complicanze macro- e microvascolari e valori medi di HbA1c, non è tuttavia noto, se non con approssimazione, il valore soglia di HbA1c che delimita il confine tra i benefici e i rischi del trattamento (26). L

linee Guida per il trattamento del diabete evidenziano come goal terapeutico valori di HbA1c pari o inferiori a 6,5 gr% (27). Ulteriori informazioni sugli effetti cardiovascolari avorevoli o meno di un rigido controllo glicemico sono state fornite da due studi clinici randomizzati, eseguiti su ampia scala in pazienti con diabete di tipo 2, l'ACCORD (28) e l'ADVANCE (29) i quali indicano che il beneficio di un trattamento ipoglicemizzante aggressivo (HbA1c <6.5) non è in grado di indurre una riduzione di mortalità, almeno in una grossa quota di diabetici. Tale trattamento aggressivo dovrebbe pertanto essere personalizzato e indicato soprattutto nei diabetici che presentano altri fattori di rischio o una lunga durata della malattia diabetica.

Terapia antiaggregante

È stato dimostrato come in pazienti adulti, anche se asintomatici, ma, con un profilo di alto rischio cardiovascolare o in soggetti con storia di pregressi eventi cardiovascolari, la terapia antiaggregante, e in particolare l'acido acetilsalicilico a basse dosi, sia in grado di ridurre il rischio di ictus e di infarto miocardico di quasi il 25%. Anche se la terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi raddoppia a lungo termine il rischio di eventi emorragici maggiori extracerebrali, i benefici di tale terapia superano di gran lunga quelli legati al rischio di complicanze emorragiche nei pazienti con storia di malattie CV. Tuttavia, non essendo noto il rischio/beneficio relativo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi in pazienti a ridotto rischio cardiovascolare, si dovrebbe scegliere di aggiungere l'acido acetilsalicilico solo ai pazienti ipertesi con elevato rischio CV globale o con danno d'organo (30). Le evidenze relative ai benefici e ai rischi legati all'impiego dell'acido acetilsalicilico a basse dosi in pazienti ipertesi sono fornite dai risultati dello studio HOT (31), che ha dimostrato una riduzione del 15% degli eventi CV maggiori e del 36% degli infarti del miocardio, senza peraltro un incremento del rischio emorragico cerebrale. Accanto a questi benefici, tuttavia, lo studio HOT ha messo in luce un incremento del 65% del rischio di eventi emorragici minori. L'analisi dei dati raccolti in sottogruppi di pazienti dello studio HOT ha, infine, permesso di evidenziare che tra le categorie di pazienti che traggono maggior beneficio dall'impiego dell'acido acetilsalicilico sono inclusi gli ipertesi con elevato rischio CV.

CONCLUSIONI

L'identificazione di soggetti ipertesi ad alto rischio CV rappresenta, non solo un mero aspetto conoscitivo, ma assume grande rilevanza epidemiologica e clinica, per il suo ruolo primario in termini di potenzialità di intervento e di impiego razionale delle risorse disponibili, le quali dovrebbero essere indirizzate, in maniera preponderante, ai soggetti nei quali maggiore è la probabilità di successo in termini preventivi. Gli strumenti per l'identificazione degli ipertesi ad alto rischio CV sono ormai di impiego routinario (algoritmi, carte del rischio) e si basano fondamentalmente sulle evidenze della ricerca

epidemiologica. Appare, altresì, di estrema importanza che in tali gruppi di pazienti l'approccio terapeutico non deve più limitarsi ad affrontare un solo fattore di rischio, ma deve prendere in esame il rischio CV globale e in futuro, se sarà possibile, inserire nelle carte del rischio altri elementi di valutazione, quali la microalbuminuria, l'ipertrofia ventricolare sinistra e la fibrillazione atriale. Il nostro bersaglio, cioè, deve essere il paziente nel suo complesso e non il singolo fattore di rischio. Pertanto, anche se le Linee guida sono strumento di primaria importanza e di ausilio per l'inquadramento clinico del paziente, esse tuttavia non devono mai sostituire il giudizio del medico e soprattutto la sua capacità di affrontare il paziente iperteso nella sua complessità clinica.

Bibliografia

1. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens*; 2003; 21 :1779-1786.
2. Volpe M, Tocci G. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of hypertension, from theory to practice: global cardiovascular risk concept. *J Hypertens*; 2009; 27(3):S3-11.
3. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*; 2000 13 (Suppl1):2005; 45:1072-1077.
4. G. Licata, S. Corrao, G. Parrinello, R. Scaglione. Obesity and Cardiovascular diseases *Excerpta Medica* ; 5-166; 1996.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et. al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*; 2003; 24:987-1003.
6. Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D et. al. Investigatori "Progetto Cuore". *Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari e del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Il Progetto CUORE: analisi preliminari per l'aggiornamento delle carte del rischio e del punteggio individuale. G Ital Cardiol*; 2010; 11 - Suppl 3 al n. 5: 20-24.
7. Hansson L, Lanchetti A, Carruthers SG, et.al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*; 1998; 351 :1755-1762.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS. *BMJ*; 1998; 317: 700-713.
9. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* ; 2002; 61:1086-1097.
10. Filippone EJ, Foy A, Newman E. Goal-directed antihypertensive therapy: lower may not always be better. *Clev Clin J Med*; 2011;78 (2):123-133
11. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* ; 2001 ; 358: 1033-1041.

12. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et.al. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*; 2003; 21 :797-804. 319.
13. Appel JL and AASK collaborative research group. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *NEJM* 2010; 363:918-929.
14. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et.al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT- BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*; 2005; 366:895-906.
15. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et.al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*; 2004; 363:2022-2031.
16. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*; 2003; 361 : 117-124.
17. R. Scaglione, C. Argano, S. Corrao, T. Di Chiara, A. Licata, G. Licata. Transforming growth factor beta1 and additional renoprotective effect of combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor blocker in hypertensive subjects with minor renal abnormalities: a 24-week randomized controlled trial. *Jf Hypertens*; 2005; 23: 657-664.
18. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey F J. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens*; 2002; 20:125-130.
19. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et.al. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* ;2004; 148:52-61.
20. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep*; 2006; 8:390-396.
21. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*; 2002; 360:7-22.
22. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et.al. ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in

- hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* ; 2003; 361 :1149-1158. RT
23. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*; 2005; 44:467-494.
 24. G. Licata, R.Scaglione, M.Leoni, A. Semplicini. *Obesità, Diabete e Rischio Cardiovascolare*. In: *L'ipertensione arteriosa: il contributo della ricerca italiana*. Ed. Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa e Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa. Scientific Press, Firenze, 2007, 93-109.
 25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*; 1998; 352:837-853.
 26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
 27. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716-730.
 28. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et.al. ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcome. *N Engl J Med*. 2011; 364(9):818-28.
 29. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
 30. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
 31. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301-2307.