



XIX Congresso Nazionale AMD  
Incontro con l'Esperto  
Roma, 30 Maggio 2013

# Ipertensione

Stefano Genovese

Diabetologia e Malattie Metaboliche

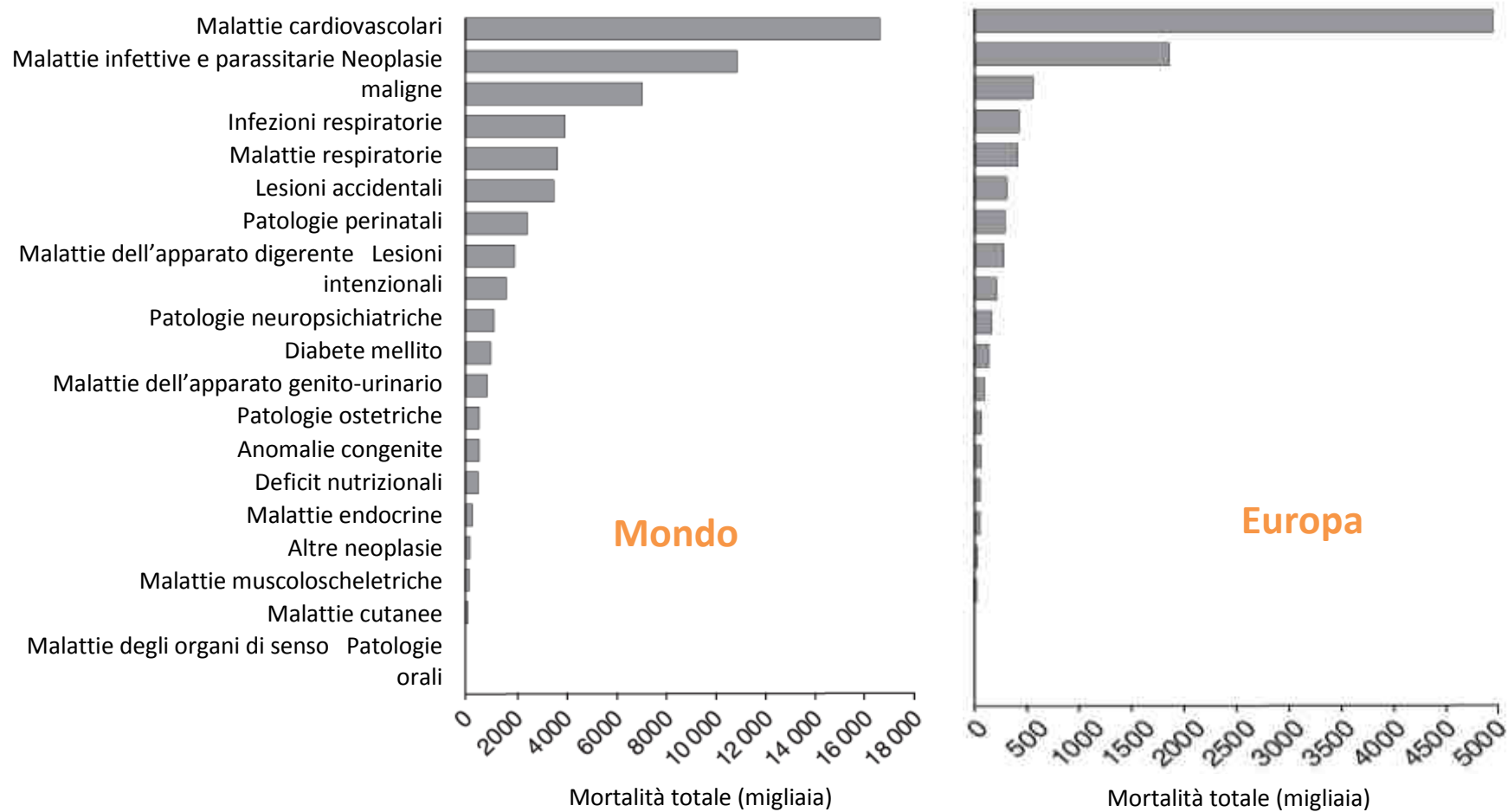


# Agenda

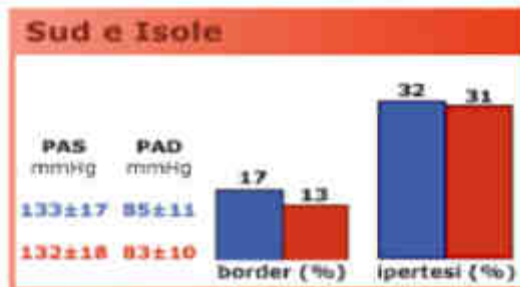
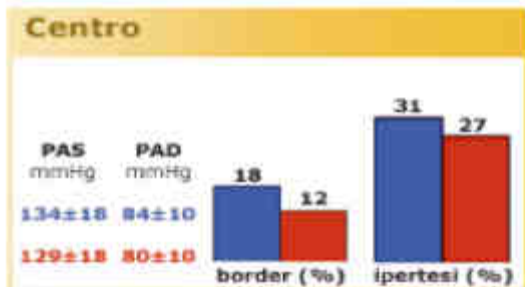
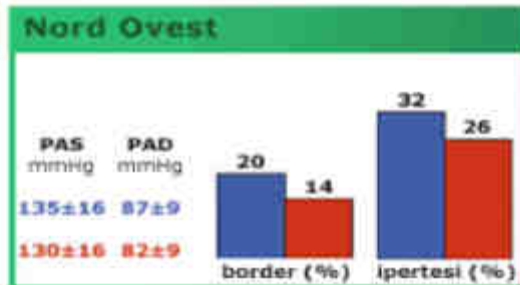
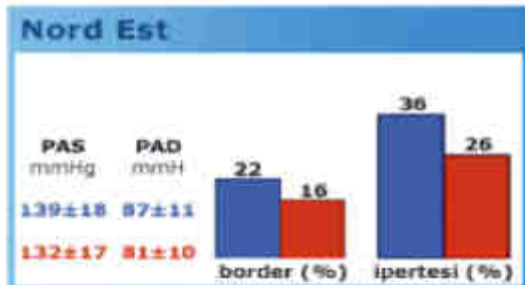
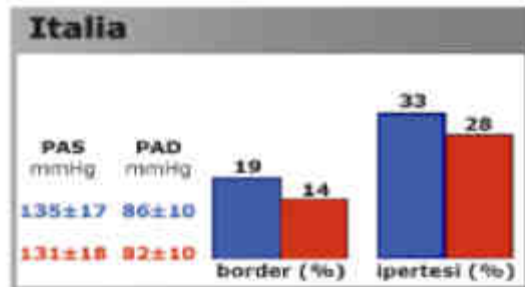
- Aspetti epidemiologici e fisiopatologici
- Ipertensione e rischio cardiovascolare nel paziente diabetico
- Il paziente iperteso non controllato

# ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E FISIOPATOLOGICI

# WHO – Carico globale di malattia nell'anno 2002. Cause di mortalità totale per età e per sesso

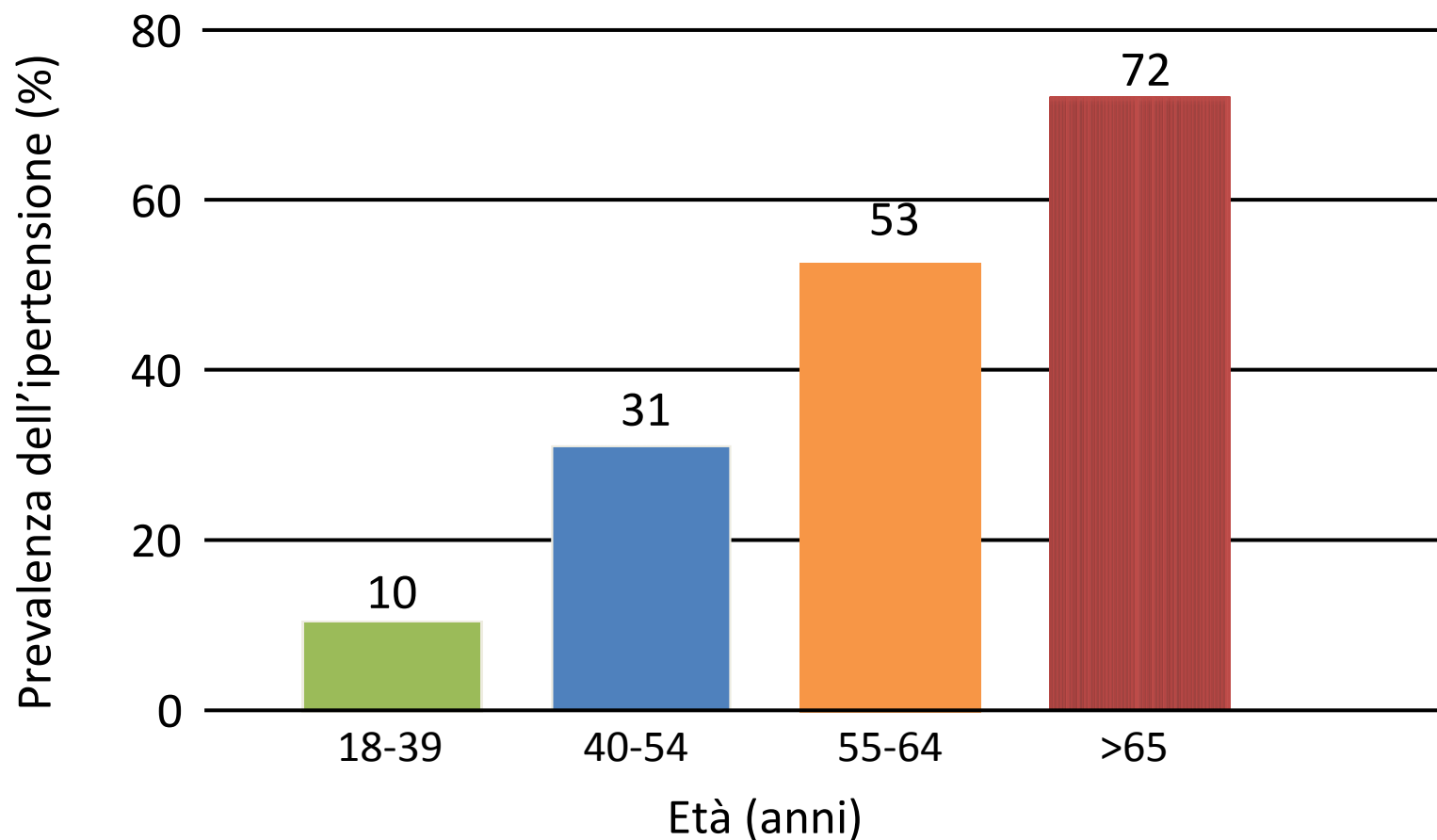


# Istituto Superiore di Sanità (ISS): Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari – il Progetto Cuore



<http://www.cuore.iss.it/fattori/presione.asp>  
Ultimo aggiornamento lunedì 27 luglio 2009

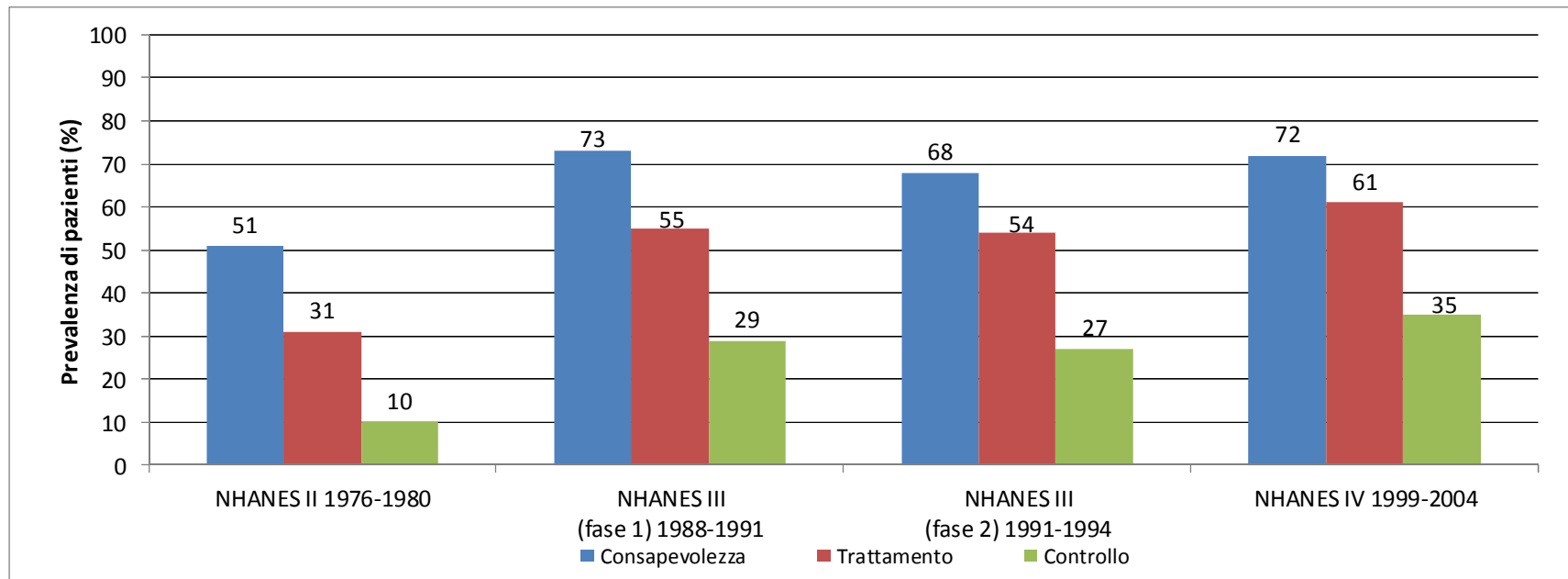
## La prevalenza dell'Ipertensione Arteriosa è ancora maggiore nella popolazione anziana



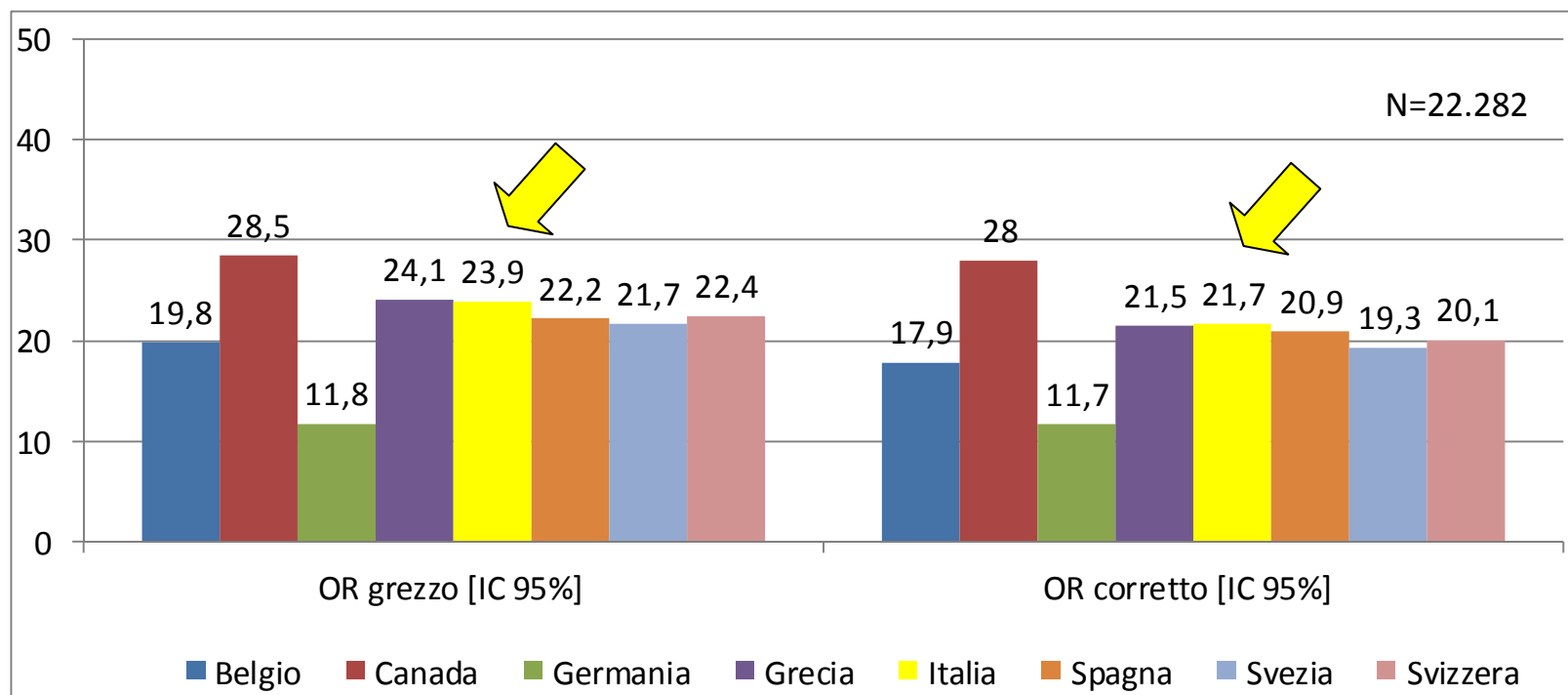
*NHANES Survey*

AHA 2007 Heart Disease & Stroke Statistics: 72 milioni, dato estrapolato sui dati NHANES 1999-2004, proiettato sulle stime US 2004

# Consapevolezza, trattamento e controllo dell'Ipertensione Arteriosa negli Stati Uniti (1976-2004)

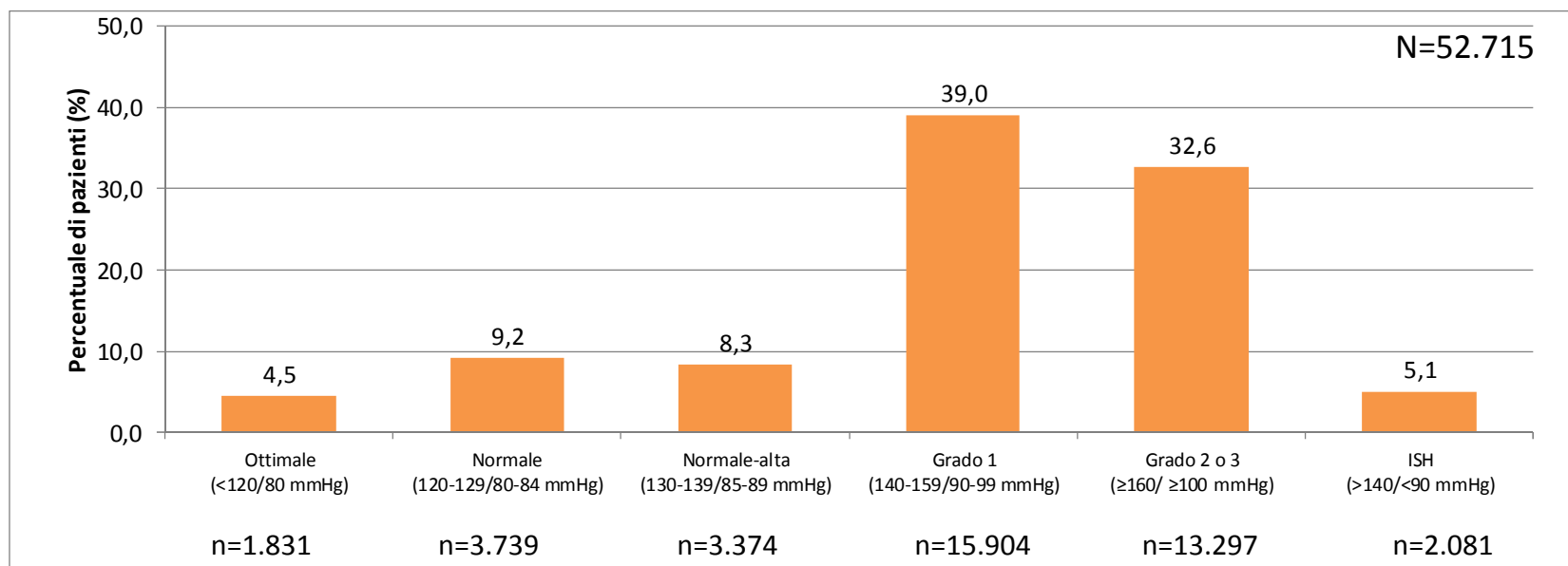


## Controllo dei valori pressori entro i limiti raccomandati in una popolazione di pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa in Europa



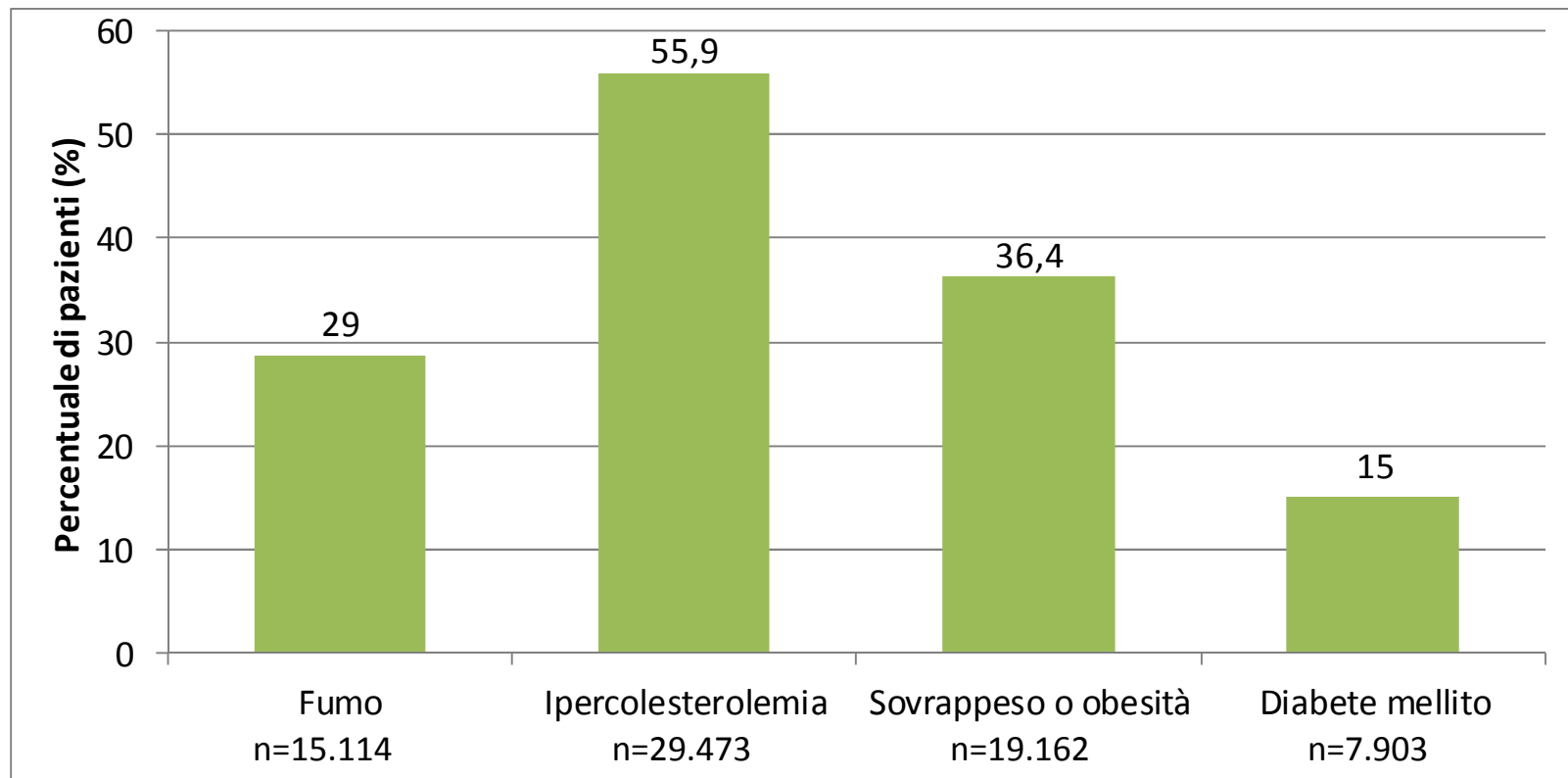


## Controllo dei valori pressori entro i limiti raccomandati in una popolazione di pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa in Italia



ISH: ipertensione sistolica isolata

I pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa presentano spesso altri fattori di rischio cardiovascolare concomitanti



# Definizione e classificazione dell'Ipertensione Arteriosa

Categoria di PA	PA sistolica (mmHg)		PA diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-Alta	130-139	e/o	85-89
Grado 1	140-159	e/o	90-99
Grado 2	160-179	e/o	100-109
Grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

L'ipertensione sistolica isolata deve essere classificata (1, 2, 3) secondo i valori pressori sistolici indicati nei range, mentre i valori diastolici sono sempre < 90 mmHg. I gradi 1, 2, 3 corrispondono alla classificazione dell'ipertensione in lieve, moderata e severa. Questi termini sono stati omessi per evitare confusione con la quantificazione del rischio cardiovascolare globale.

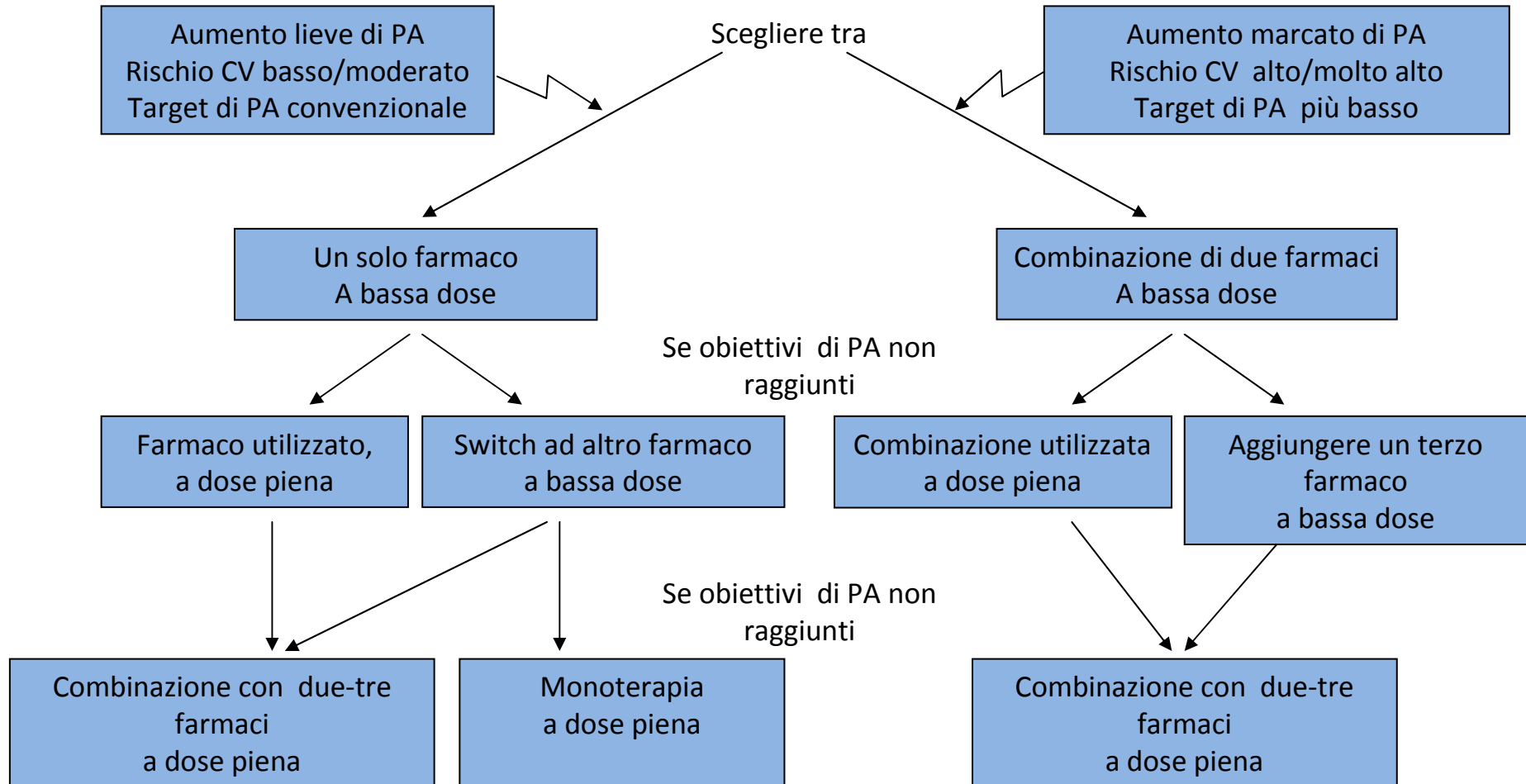
# Obiettivi del trattamento farmacologico antipertensivo

- Nei pazienti ipertesi, l'obiettivo primario del trattamento è la riduzione massima del rischio globale di malattia cardiovascolare a lungo termine.
- Ciò richiede il trattamento dell'ipertensione e di tutti i fattori di rischio reversibili associati.
- La PA deve essere ridotta a valori almeno inferiori a 140/90 mmHg (sistolica/diastolica) e anche minori, se tollerati, in tutti i pazienti ipertesi.
- L'obiettivo pressorio deve essere inferiore a 130/80 nei diabetici e nei pazienti a rischio alto o molto alto, come quelli con patologie associate (ictus, infarto del miocardio, disfunzione renale, proteinuria).
- Nonostante la terapia di combinazione, può essere difficile ridurre la PA a valori <140 mmHg e lo è ancor più se l'obiettivo è <130 mmHg. Negli anziani e nei diabetici e, in generale, nei pazienti con danno cardiovascolare ci si deve attendere che vi siano difficoltà aggiuntive.
- Per raggiungere più facilmente l'obiettivo pressorio, la terapia antipertensiva deve essere instaurata prima che si sviluppi un significativo danno cardiovascolare.

# Scelta del trattamento farmacologico antipertensivo

- I benefici principali della terapia antipertensiva sono dovuti alla riduzione della PA per sé.
- Vi sono cinque classi principali di farmaci antipertensivi (tiazidi diuretici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori, ARB e beta-bloccanti) adatti per l'inizio e il mantenimento del trattamento antipertensivo, in monoterapia o in associazione.
- I beta-bloccanti, specialmente in combinazione con i diuretici tiazidici, non devono essere utilizzati in pazienti con sindrome metabolica o ad alto rischio di diabete.
- Poiché per molti pazienti è necessario più di un farmaco, è spesso superfluo enfatizzare l'importanza della classe farmacologica da utilizzare inizialmente. Tuttavia, vi sono molte condizioni in cui è accertato il vantaggio di alcuni farmaci rispetto ad altri, o come terapia iniziale oppure in combinazione.
- La scelta di uno specifico farmaco o di una combinazione farmacologica, e di non utilizzarne altri, deve tener conto di precise indicazioni.

# Monoterapia verso terapia di combinazione nella gestione clinica dell'Ipertensione Arteriosa



Scelta tra la possibili classi di farmaci antipertensivi  
raccomandati  
per l'inizio e il mantenimento della terapia antipertensiva

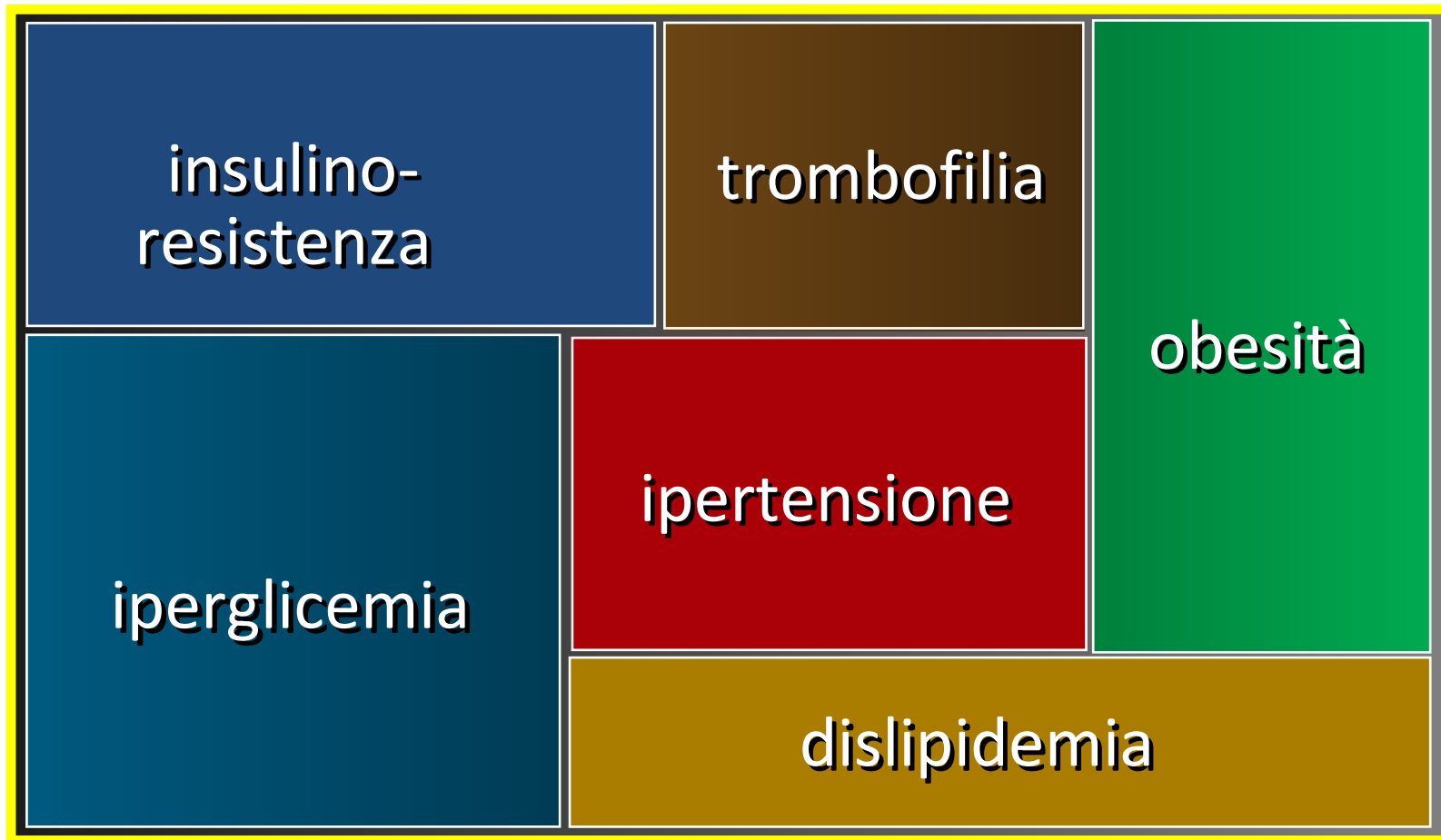
**2007 ESH/ESC Hypertension Guidelines**

- ACE-inibitori
- Antagonisti Recettoriali dell'Angiotensina II (ARB)
- Beta-bloccanti
- Calcio-antagonisti (sia diidropiridinici sia non-diidropiridinici)
- Diuretici (inclusi tiazidici, dell'ansa, risparmiatori di potassio)

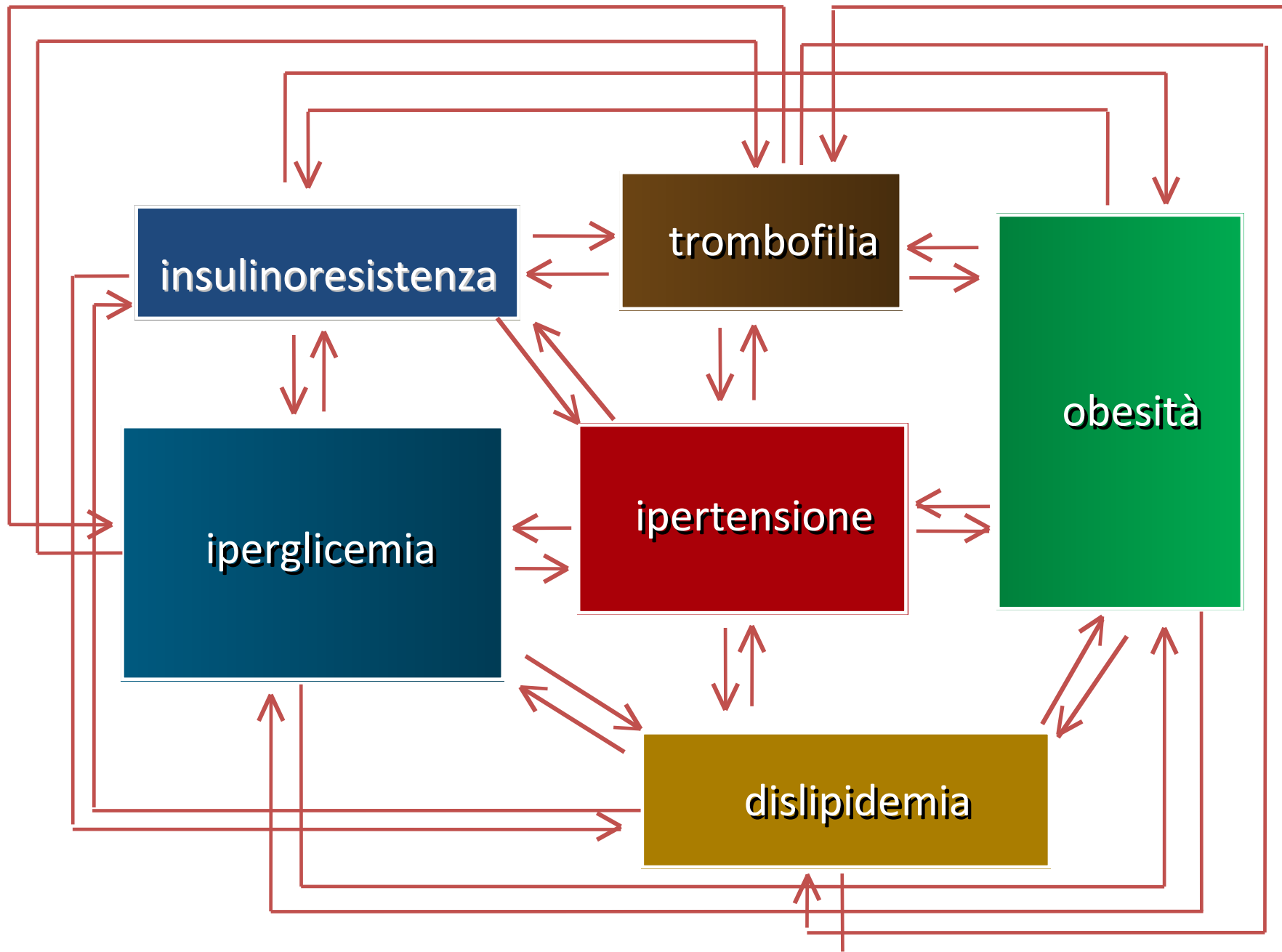
**2009 ESH Hypertension Guidelines  
Reappraisal**

- Aliskiren è un nuovo antipertensivo inibitore diretto della renina; i risultati disponibili ne giustificano l'impiego nel trattamento antipertensivo:
  - Aliskiren in monosomministrazione giornaliera è risultato efficace nel ridurre i valori di PAS e PAD sia in monoterapia sia in combinazione con un diuretico tiazidico, un calcio-antagonista, un ACE-inibitore o un ARB. Il profilo di tollerabilità di aliskiren è favorevole.

# Il diabete mellito di tipo 2





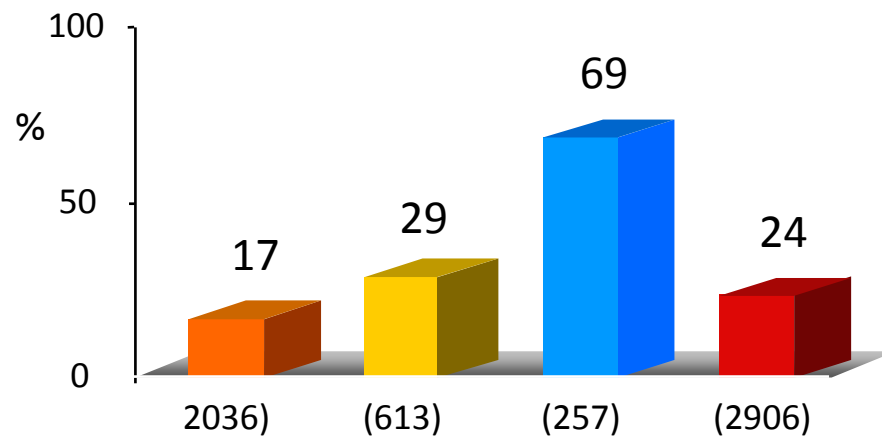


# Prevalenza dell'ipertensione nel diabete

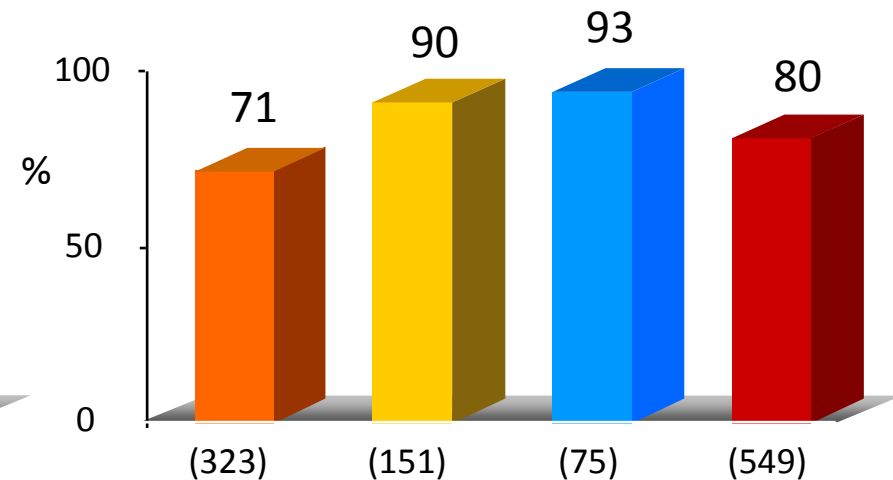
Ipertensione definita come  $\geq 140/90$  mmHg

Normoalbuminuria    Microalbuminuria    Macroalbuminuria    Totale

Diabete tipo 1



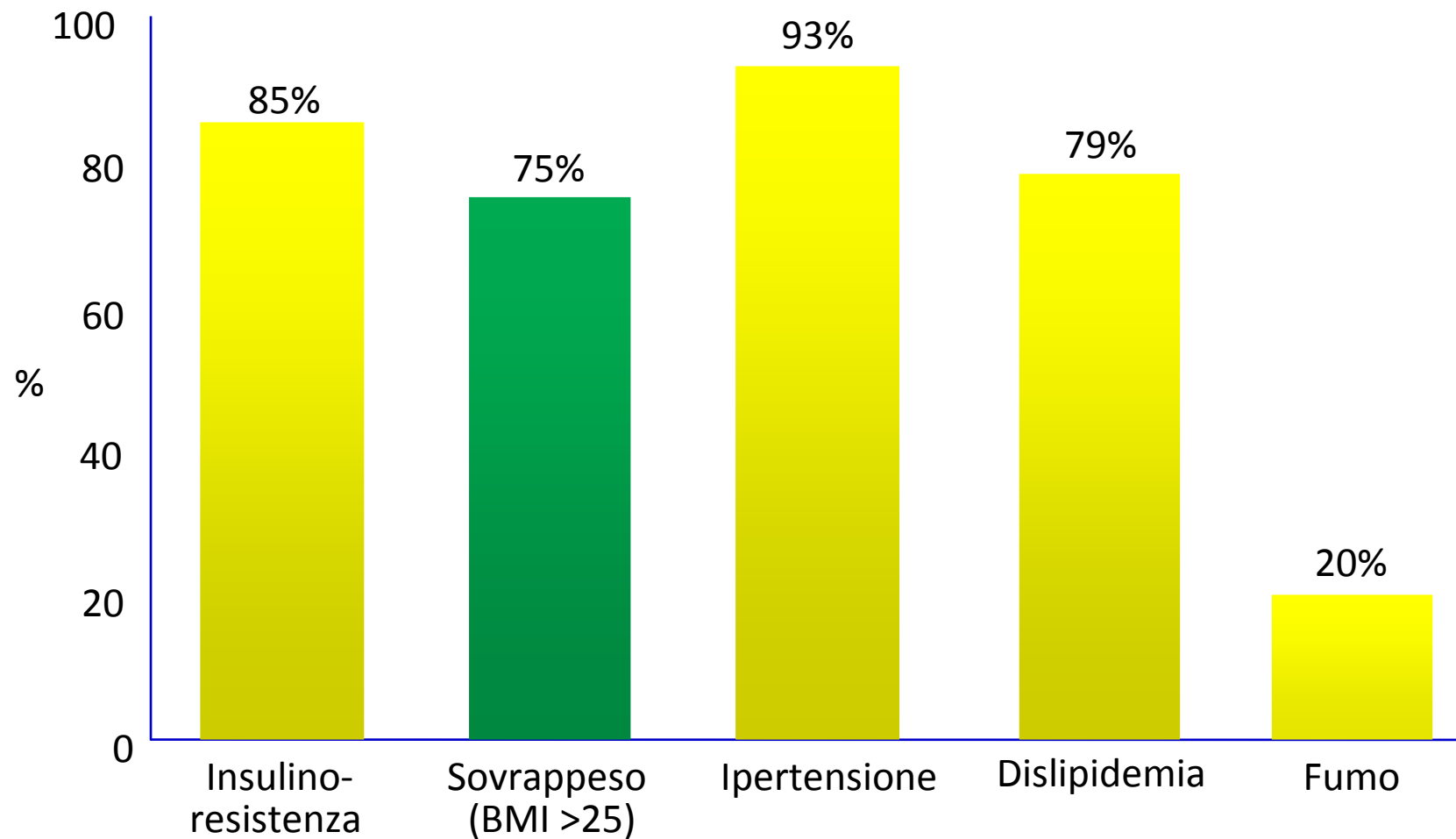
Diabete tipo 2



Mod. da EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabet Med 1999; 16: 41-48.

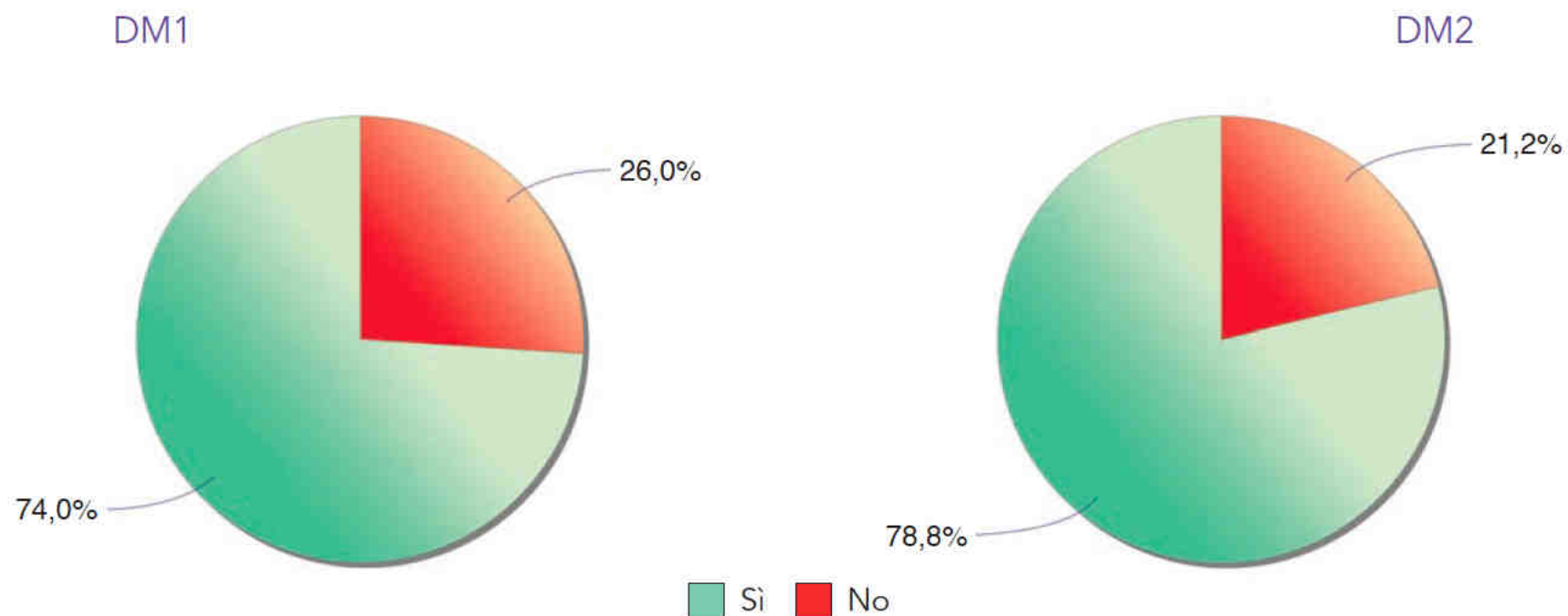
Mod. da Tarnow L, et al. Diabetes Care 1994; 17: 1247-1251.

PREVALENZA DI FATTORI DI RISCHIO “NON GLICEMICI” NEL  
DIABETE MELLITO DI TIPO 2  
Verona NIDDM Complication Study

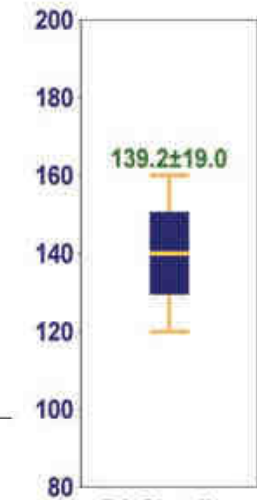
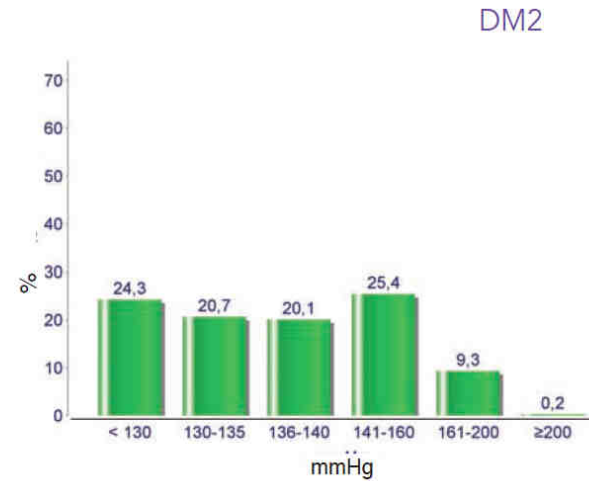
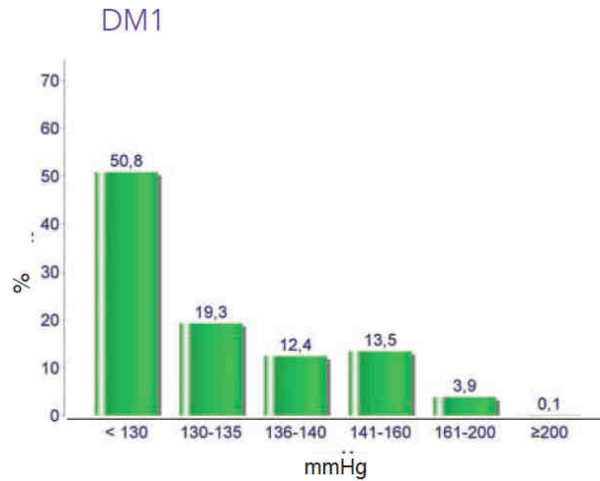
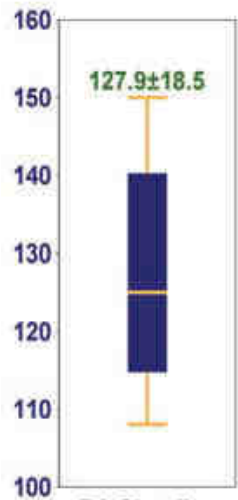


# Annali AMD 2010

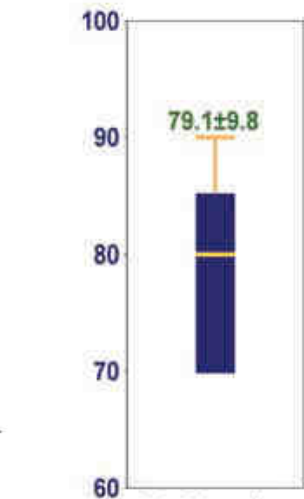
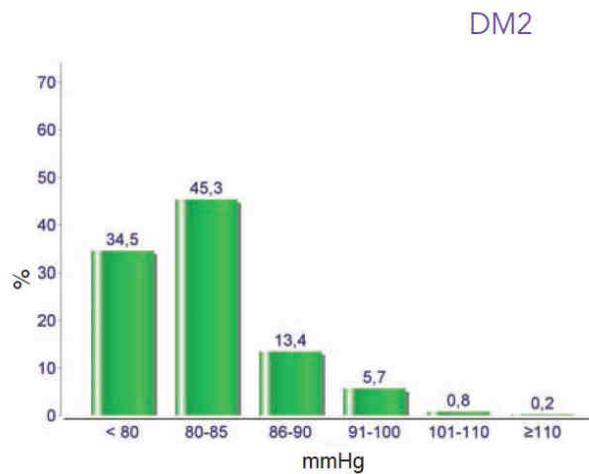
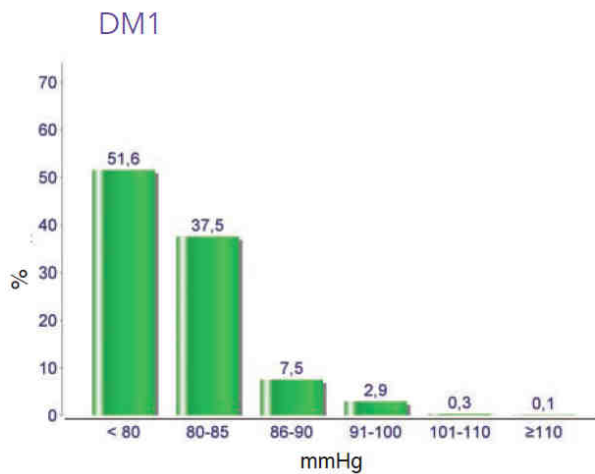
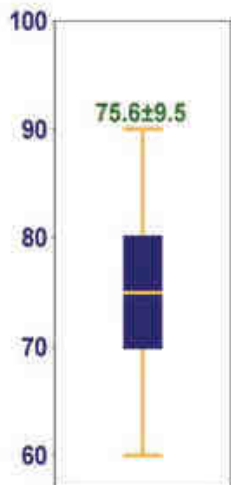
# Soggetti ai quali è stata eseguita almeno una misurazione della pressione arteriosa



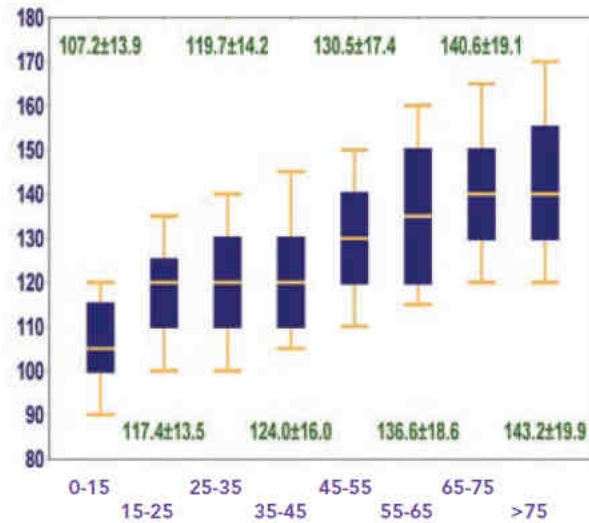
## Andamento per classi della PAS



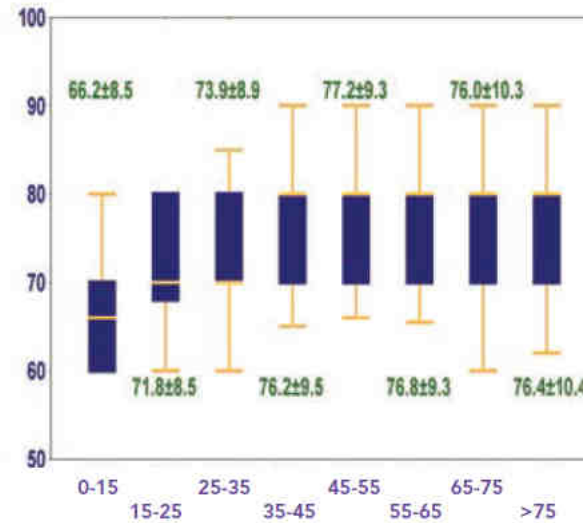
## Andamento per classi della PAD



DM1

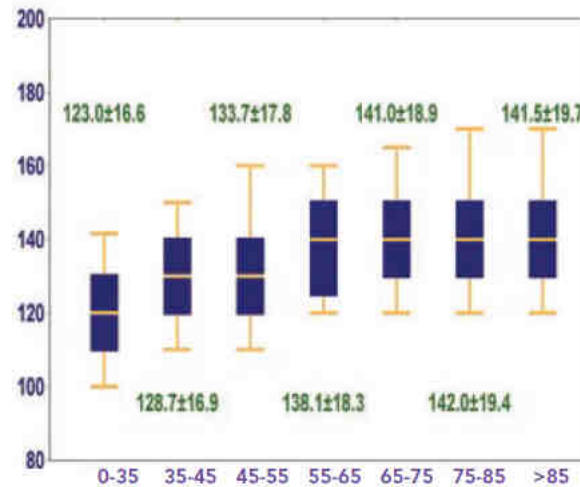


PA sistolica

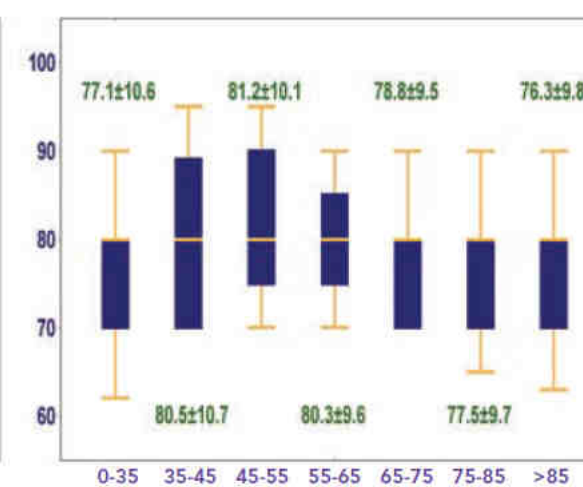


PA diastolica

DM2

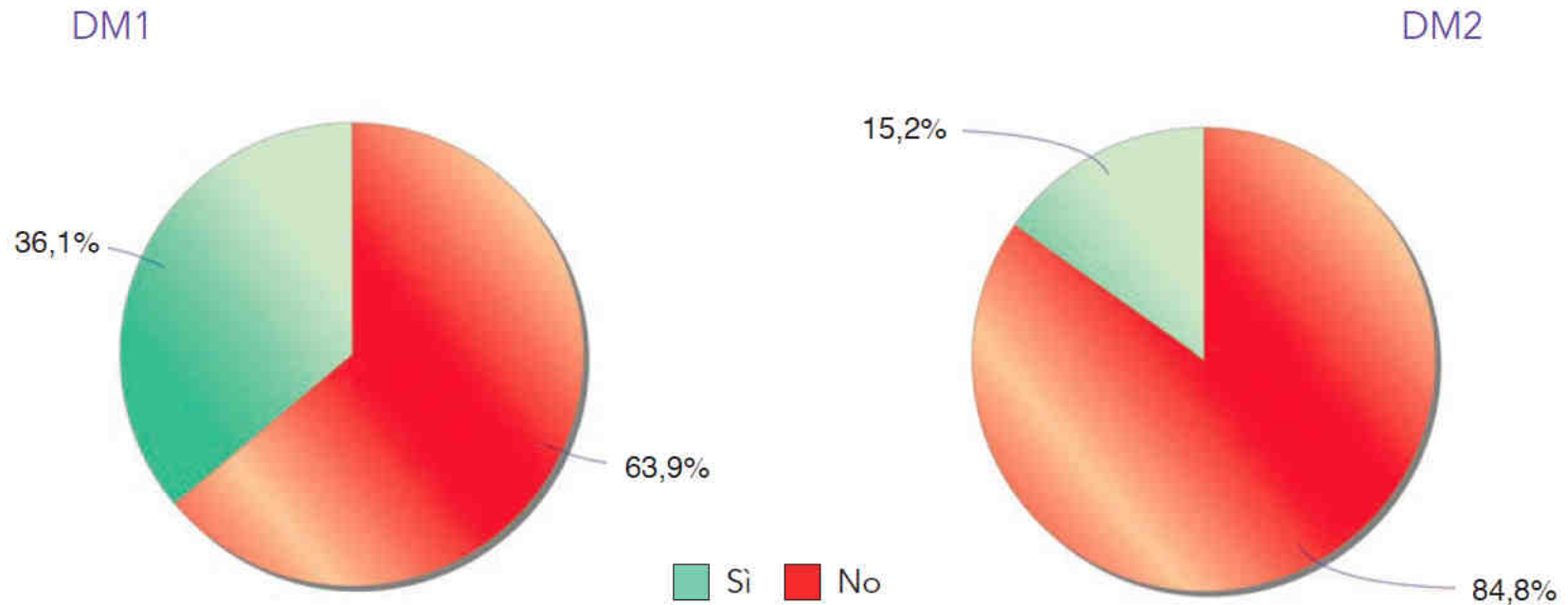


PA sistolica



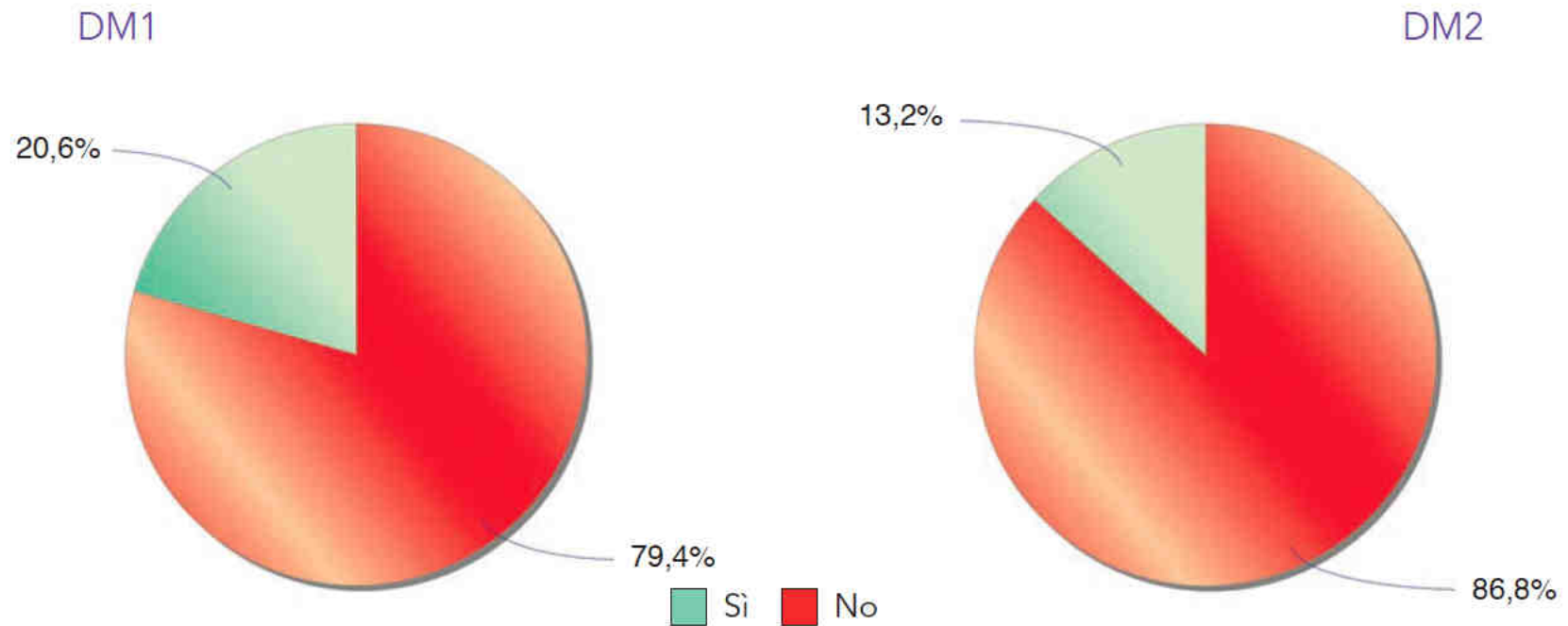
PA diastolica

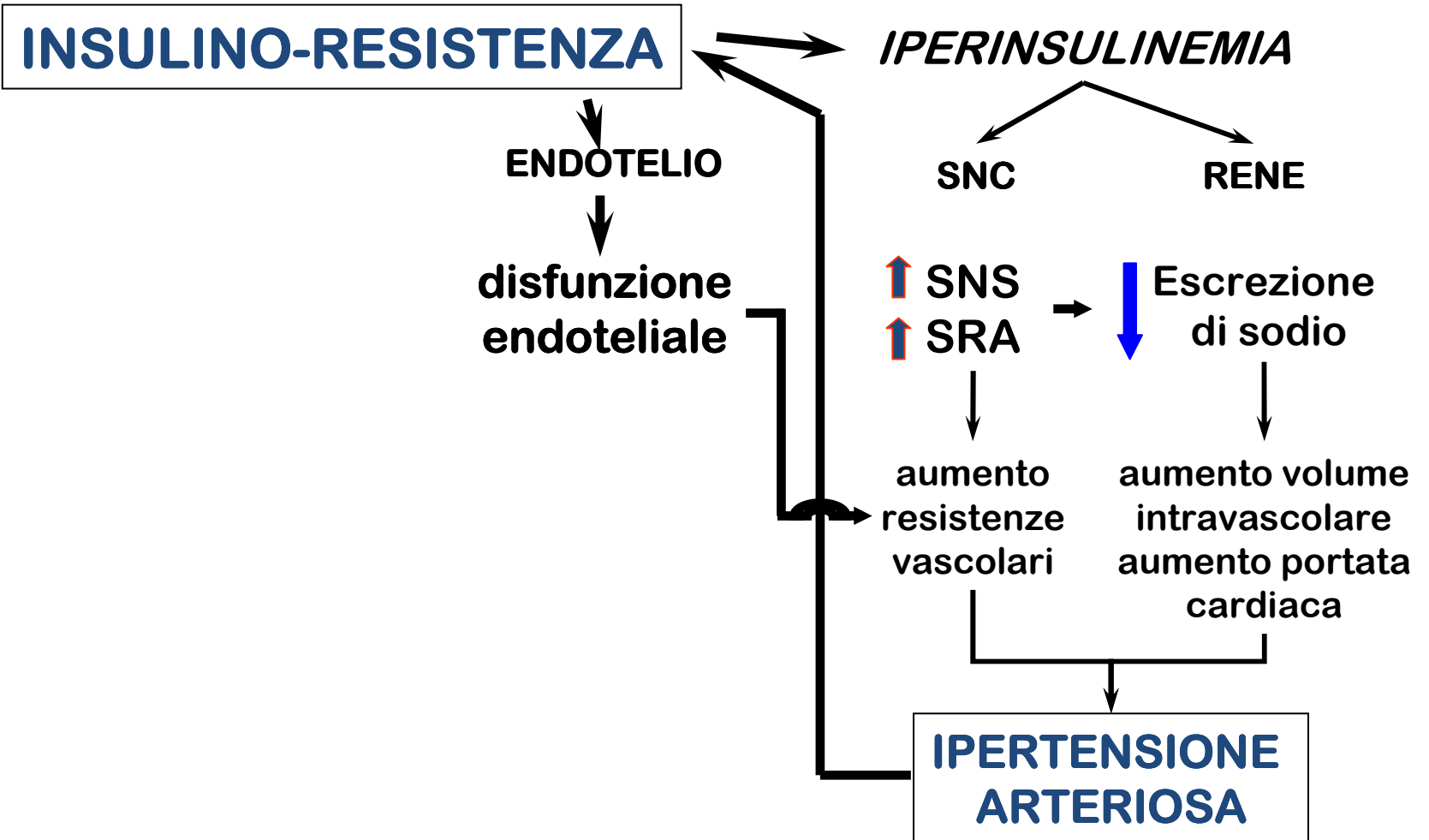
# Soggetti con PA $\leq$ 130/80 mmHg

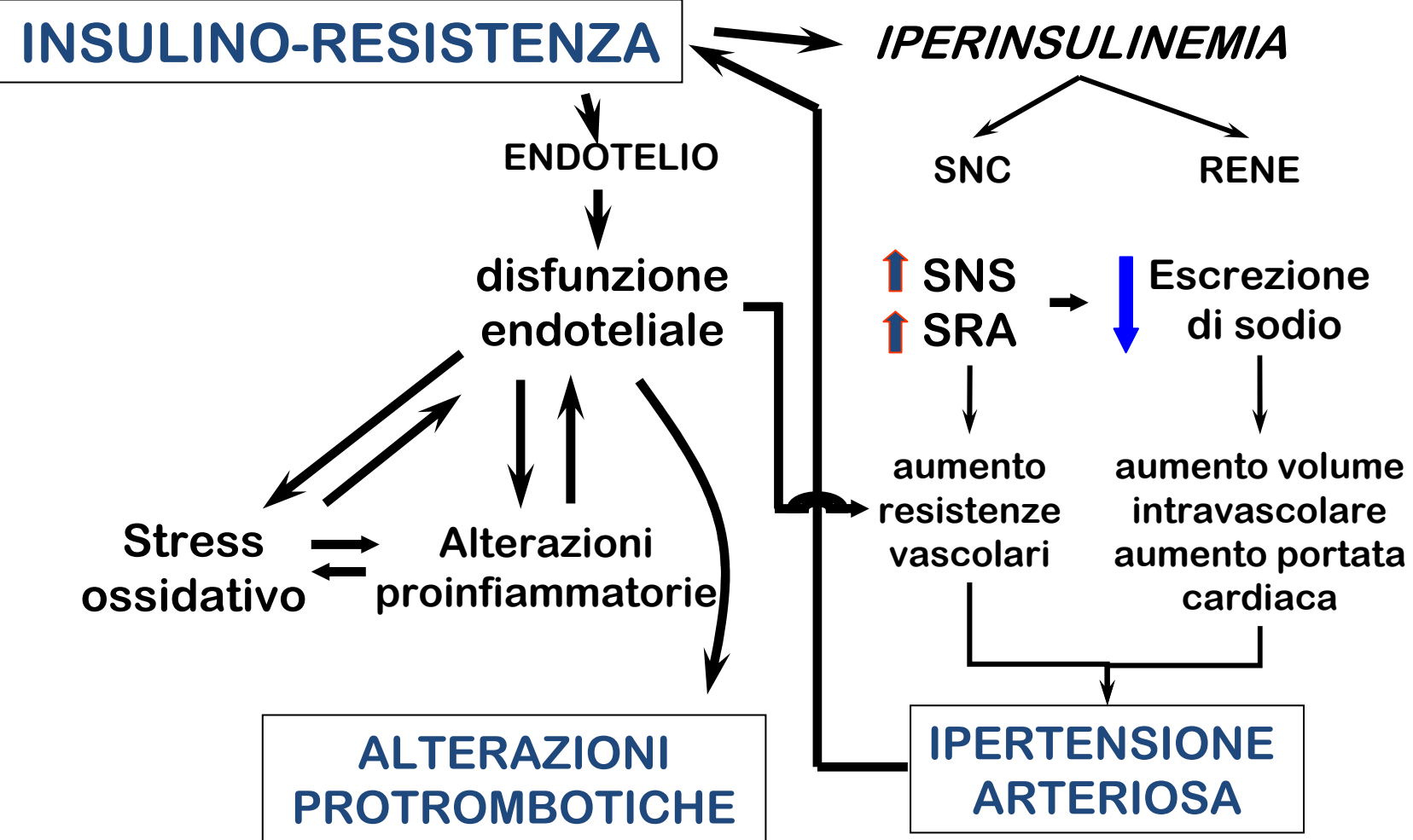


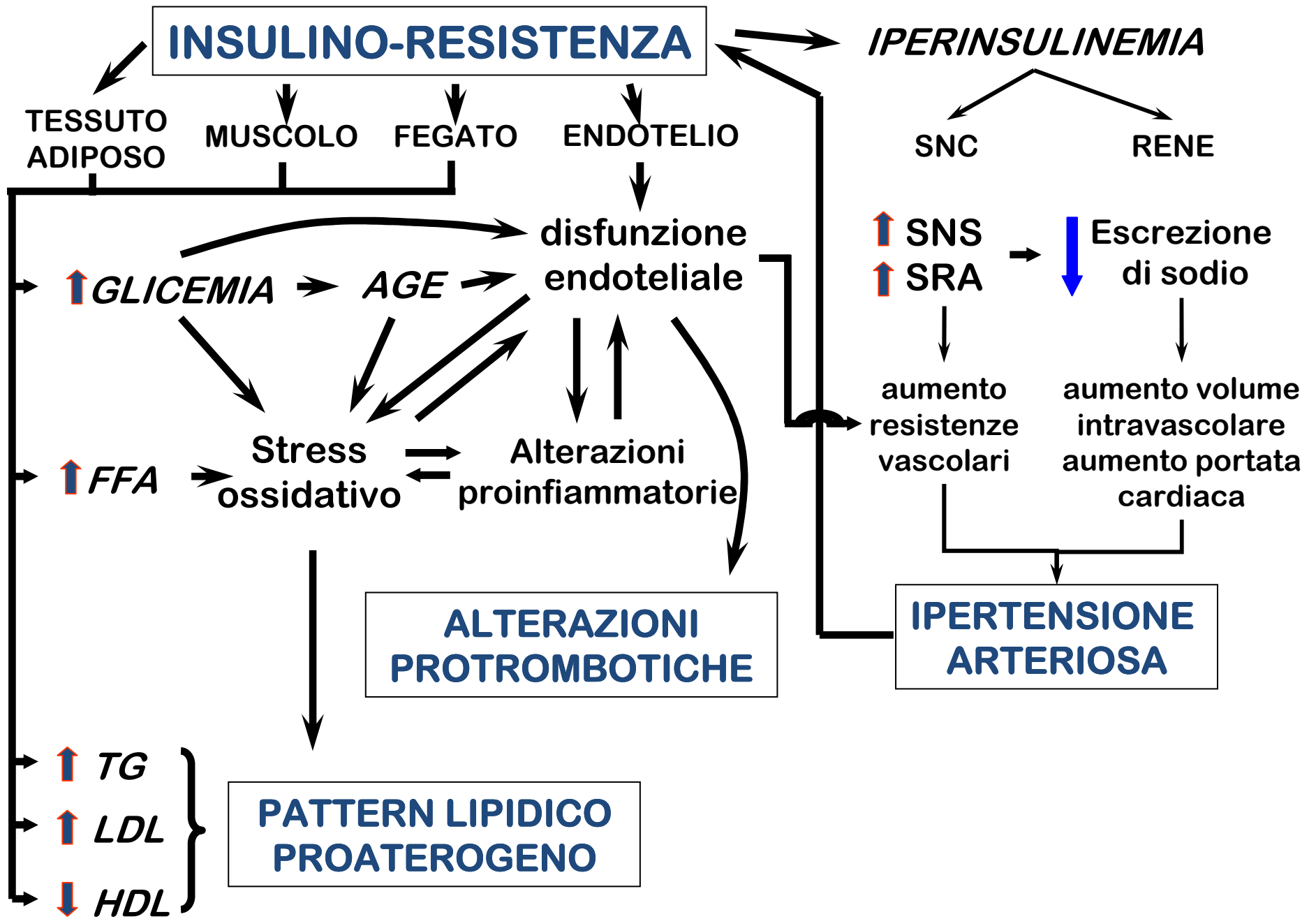


# Soggetti ipertesi con PA $\leq$ 130/80 mmHg









# Alterazioni endoteliali associate nel diabete mellito e nella ipertensione arteriosa

- Ridotto rilascio di EDRF e ridotta responsività al NO
- Ridotto rilascio di prostaciclina
- Aumentata espressione, sintesi e livelli plasmatici di endotelina-1
- Aumentati livelli di fattore di von Willebrand
- Ridotta attività della lipoproteinlipasi endoteliale
- Aumentata produzione prostaglandine ad azione vasocostrittrice
- Aumentata sintesi di matrice extracellulare subendoteliale (fibronectina e collagene tipo IV)
- Apoptosi cellule endoteliali
- Aumentata produzione PAI-1 e t-PA
- Ridotta degradazione plasmina indotta dalla fibrina glicata
- Aumentata attività procoagulante
- Aumentati livelli di AGEs (Advanced Glycosilation End products)

# DIABETE MELLITO ED IPERTENSIONE ARTERIOSA

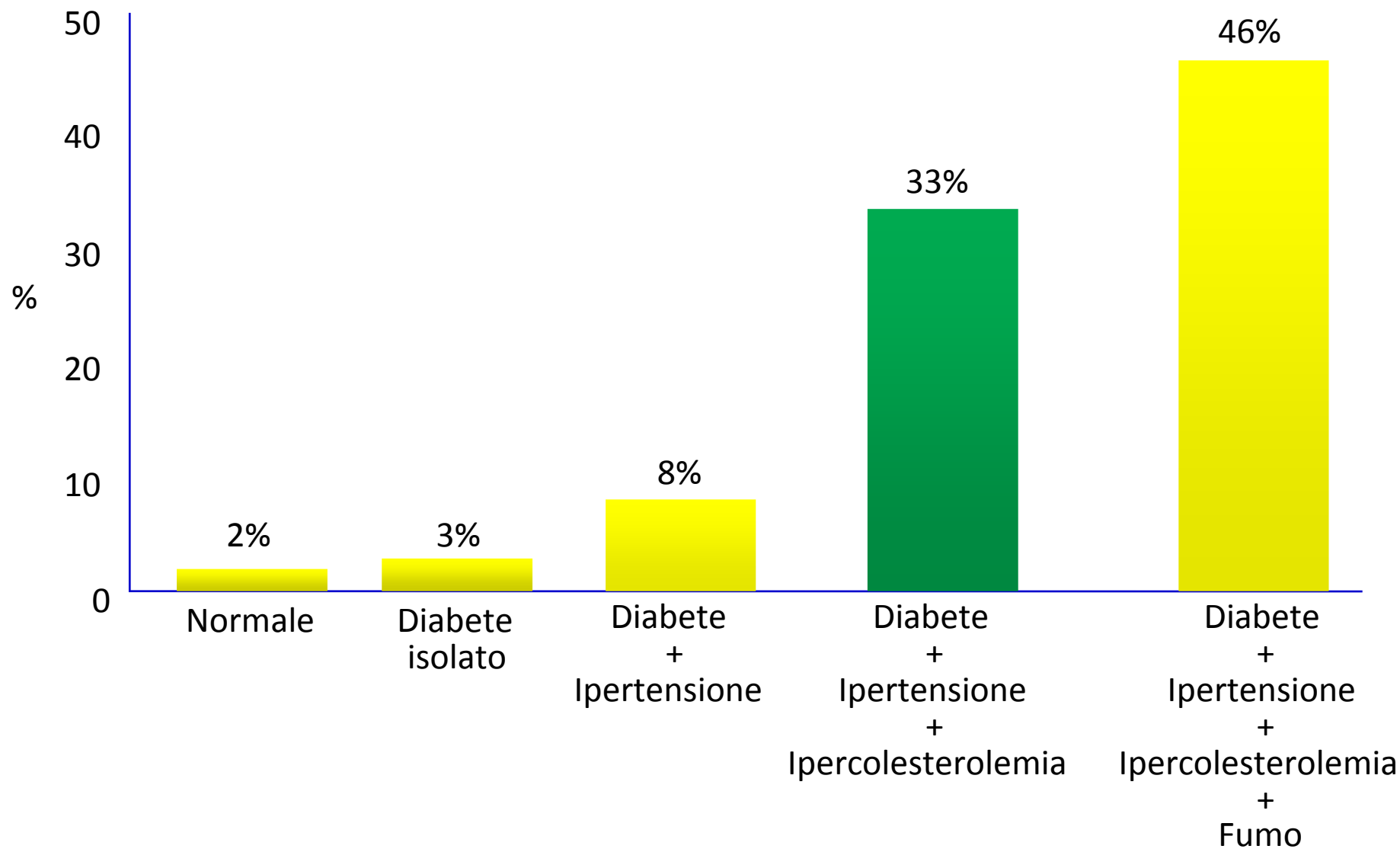
## ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E FISIOPATOLOGICI

- L'associazione tra diabete mellito tipo 2 ed ipertensione arteriosa è frequente
- Esiste un nesso fisiopatologico tra le due condizioni → sindrome metabolica
- Esiste una rete di meccanismi biochimici e fisiopatologici che contribuiscono allo sviluppo del danno cardiovascolare nel paziente diabetico iperteso

# IPERTENSIONE ARTERIOSA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO

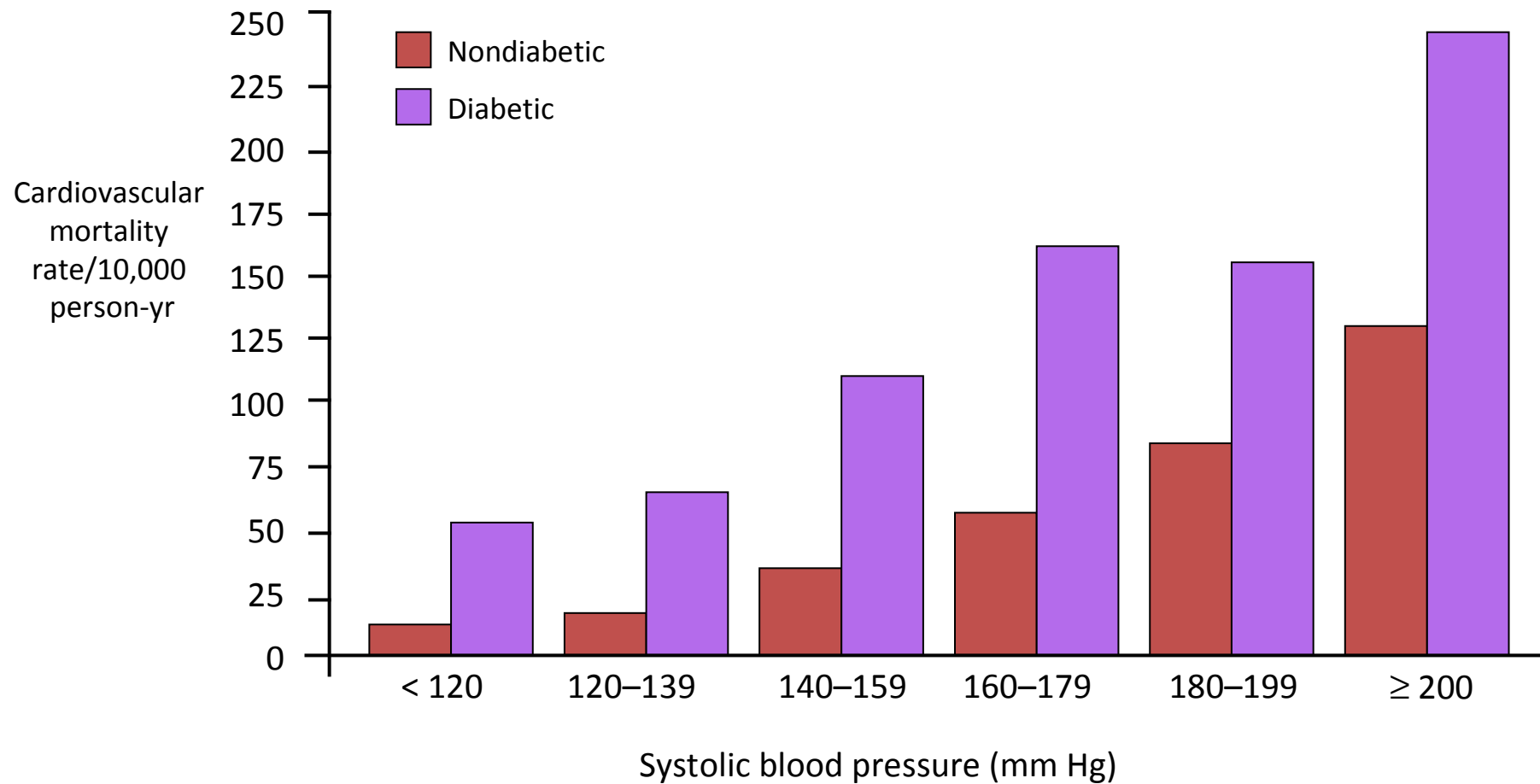
# Probabilità di eventi cardiovascolari a 8 anni

(Framingham Study)

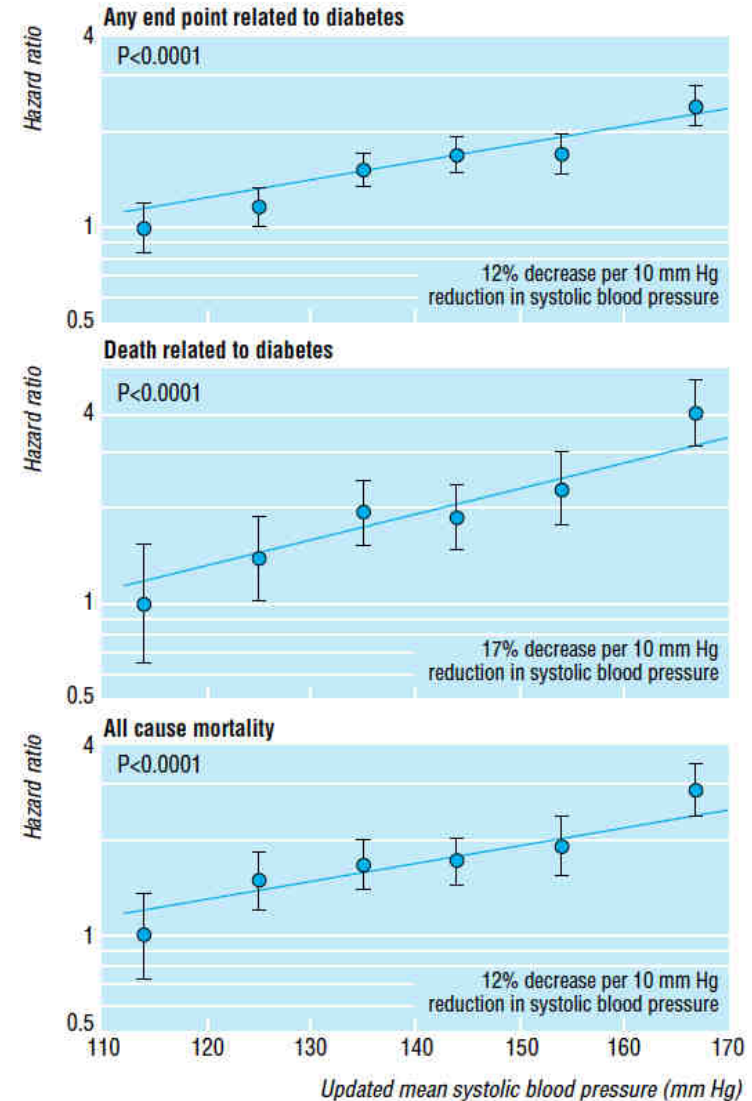
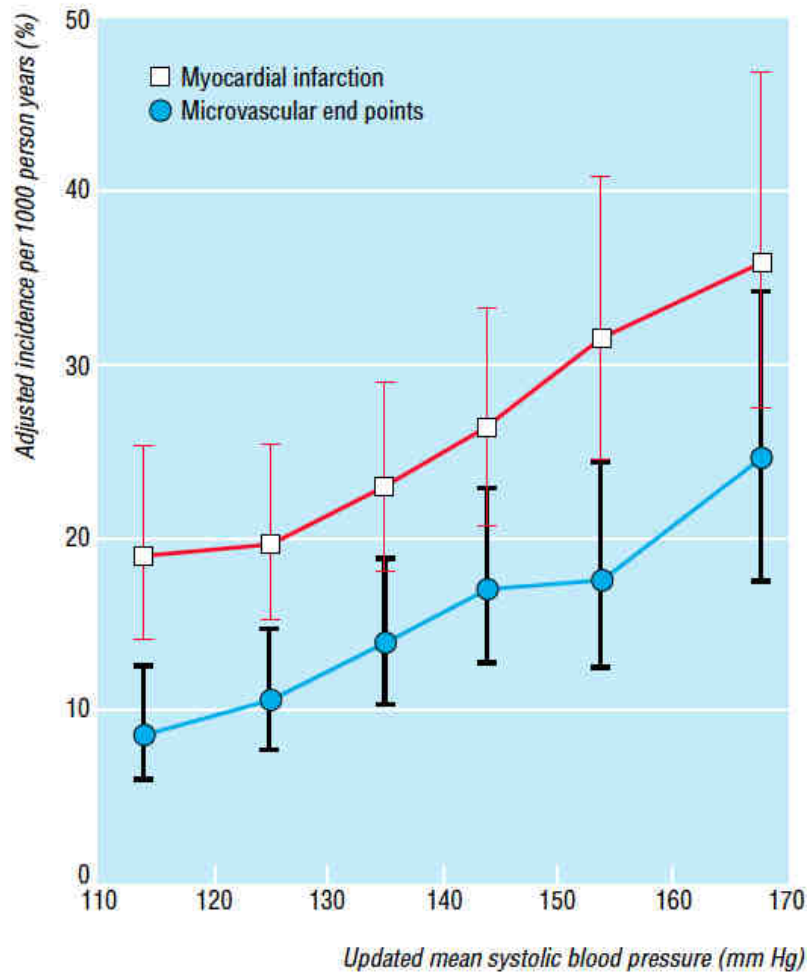




# Pressione arteriosa sistolica e mortalità per cause cardiovascolari nel diabete di tipo 2



# UKPDS: Associazione tra valori pressori e complicanze



## Scompenso cardiaco e fattori di rischio CV: Framingham Heart Study - 36-Year Follow-up

	Eta' 35-64 anni		Eta' 65-94 anni	
	RR		RR	
	M	F	M	F
Colesterolo ≥ 240 mg/dL	1.2	1.1	1.0	1.0
Ipertensione ≥ 140/90 mmHg	4.0*	3.0*	1.9*	1.9*
<i>Diabete</i>	4.4+	8.0*	2.0*	3.6*
IVS – ECG	15.0*	13.1*	4.9*	5.4*
Fumo	1.5*	1.1	1.0	1.3++

\*p<0.001, + p<0.01, ++ p<0.05

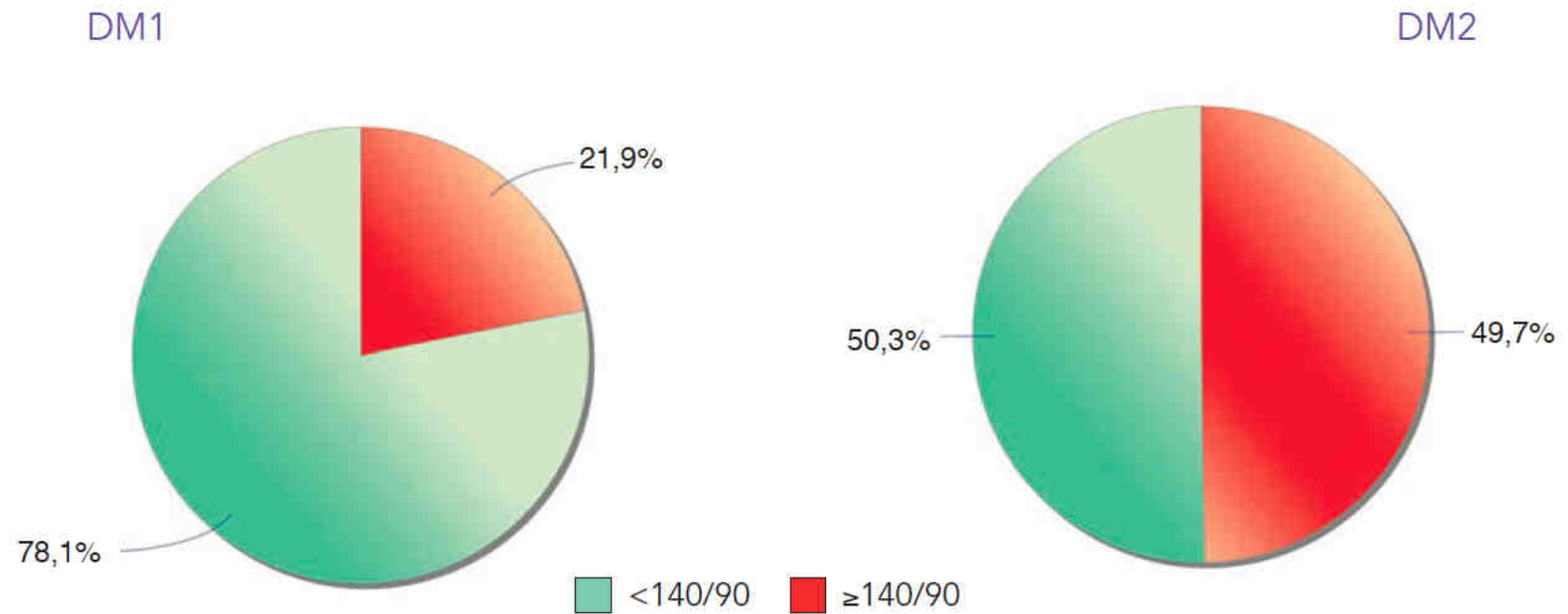
# Ipertensione arteriosa e Diabete mellito

## Fattori che favoriscono la disfunzione del VS e lo scompenso cardiaco

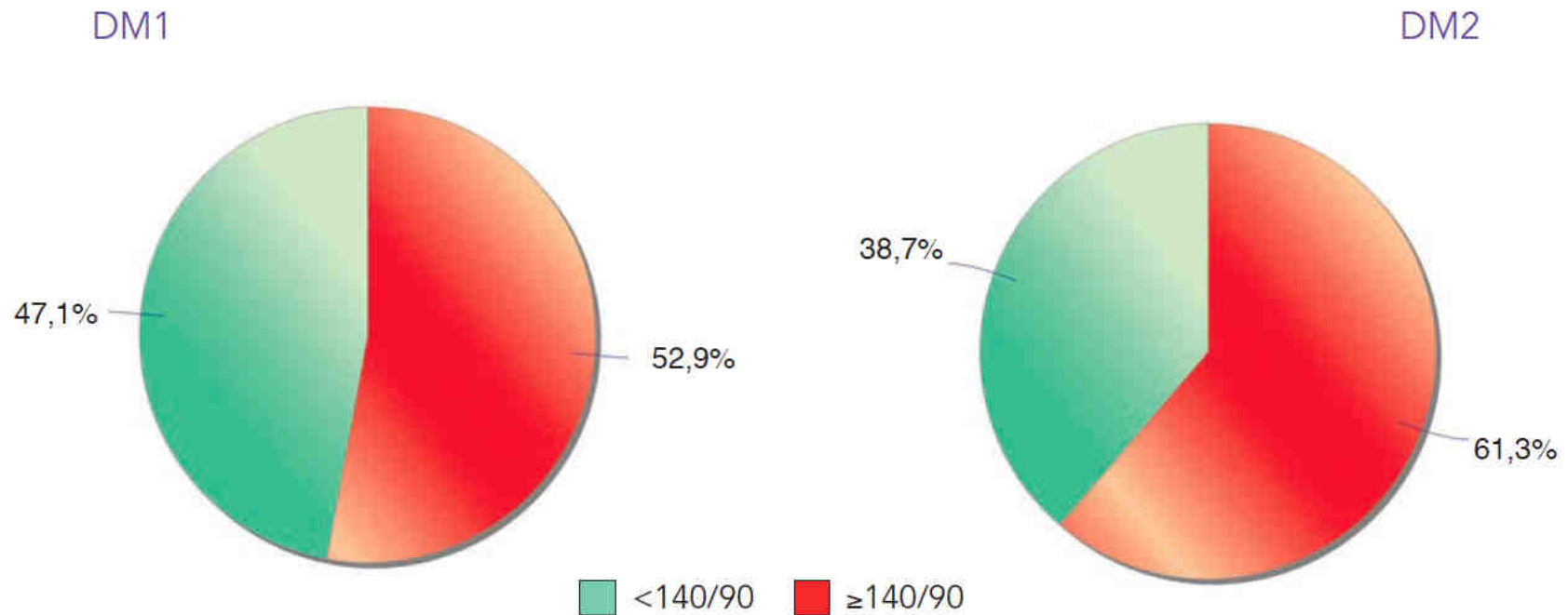
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Fibrosi cardiaca
- Microangiopatia (ridotta riserva coronarica)
- Macroangiopatia
- Alterazioni metaboliche
  - Ridotta produzione ATP , produzione radicali liberi ossigeno, aumento del consumo di ossigeno favoriscono apoptosi
- Disfunzione autonoma
- Disfunzione endoteliale
- Malattia coronarica concomitante

# IL PAZIENTE IPERTESO NON CONTROLLATO NELLA PRATICA CLINICA

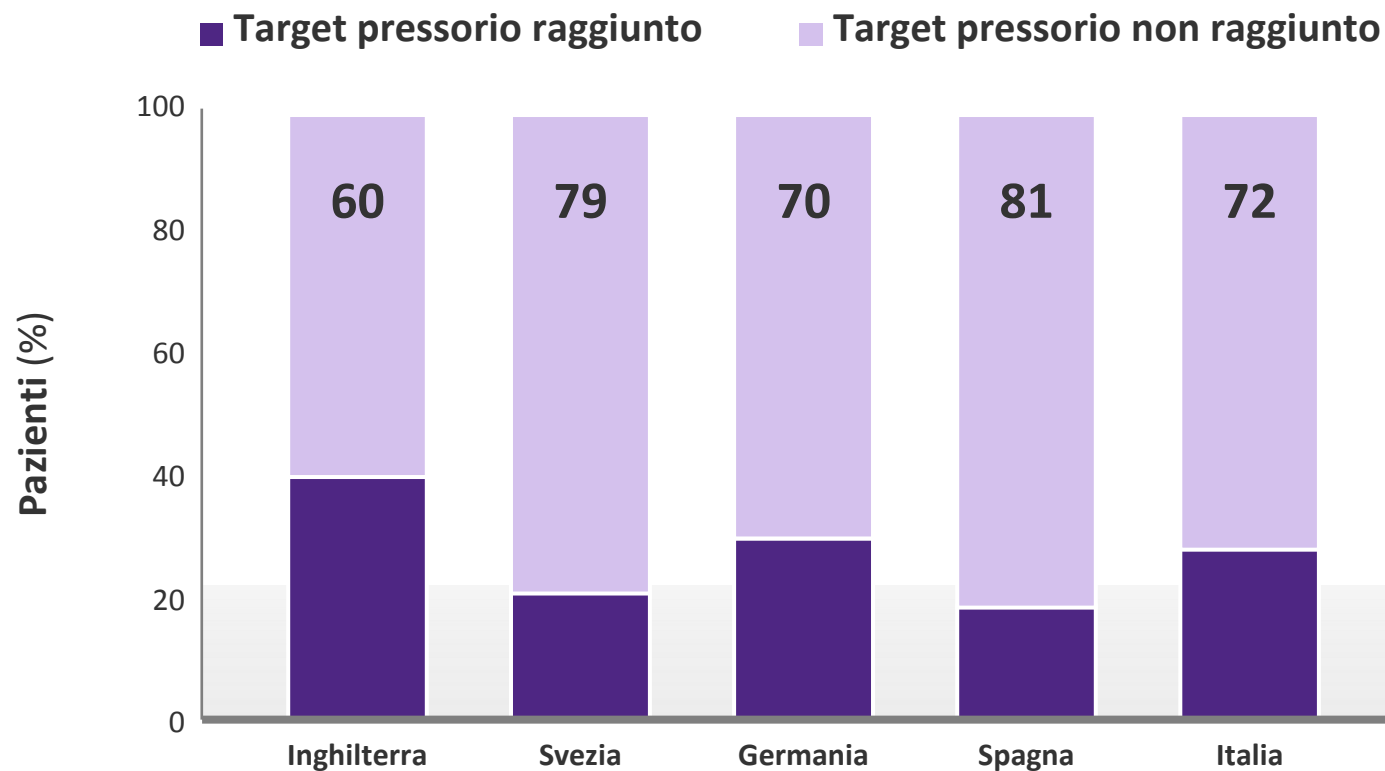
# Soggetti non in trattamento antipertensivo con PA $\geq 140/90$ mmHg



# Soggetti in trattamento antipertensivo con PA $\geq 140/90$ mmHg



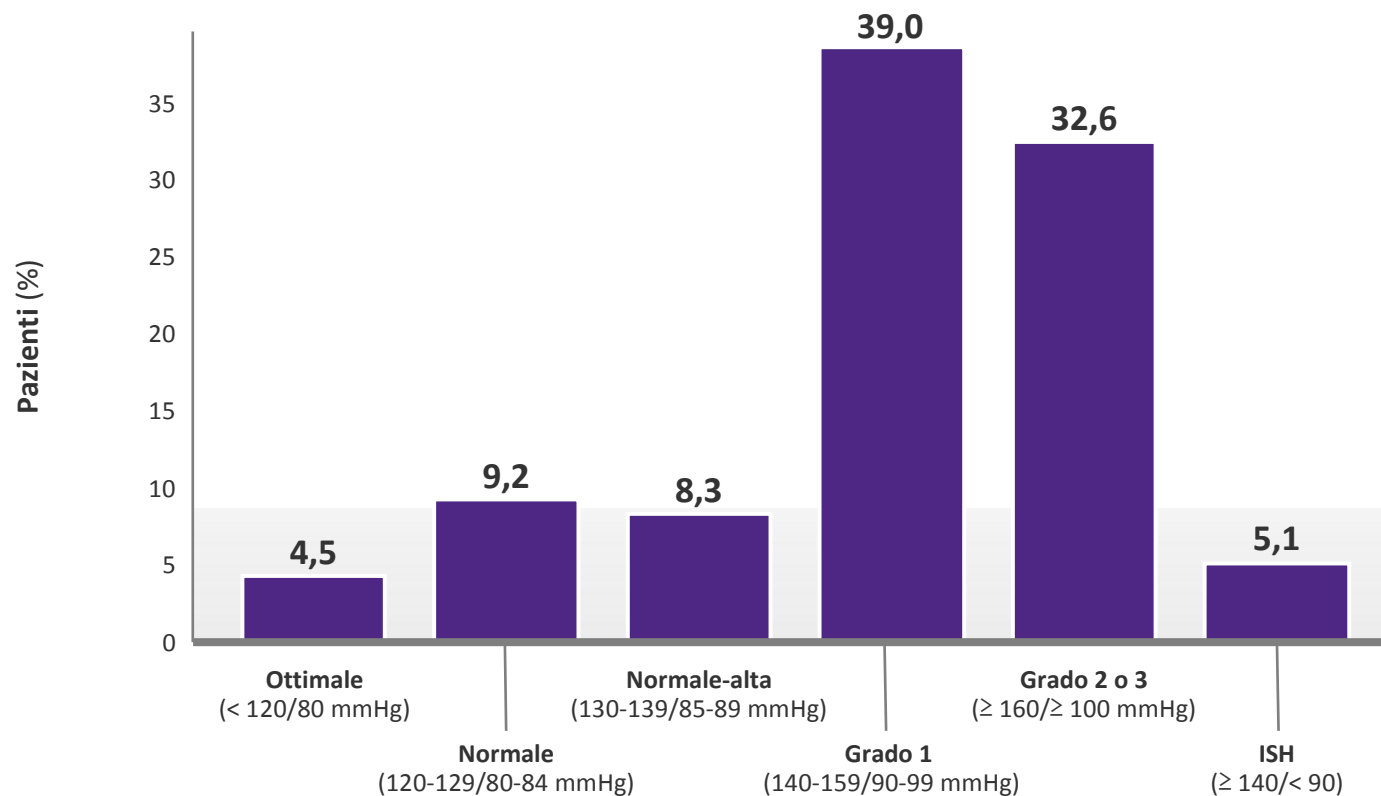
# In Europa, circa il 70% dei pazienti ipertesi trattati non raggiunge il target pressorio



Il target pressorio per i soggetti ipertesi trattati è < 140/90 mmHg



# Raggiungimento del target pressorio in Italia

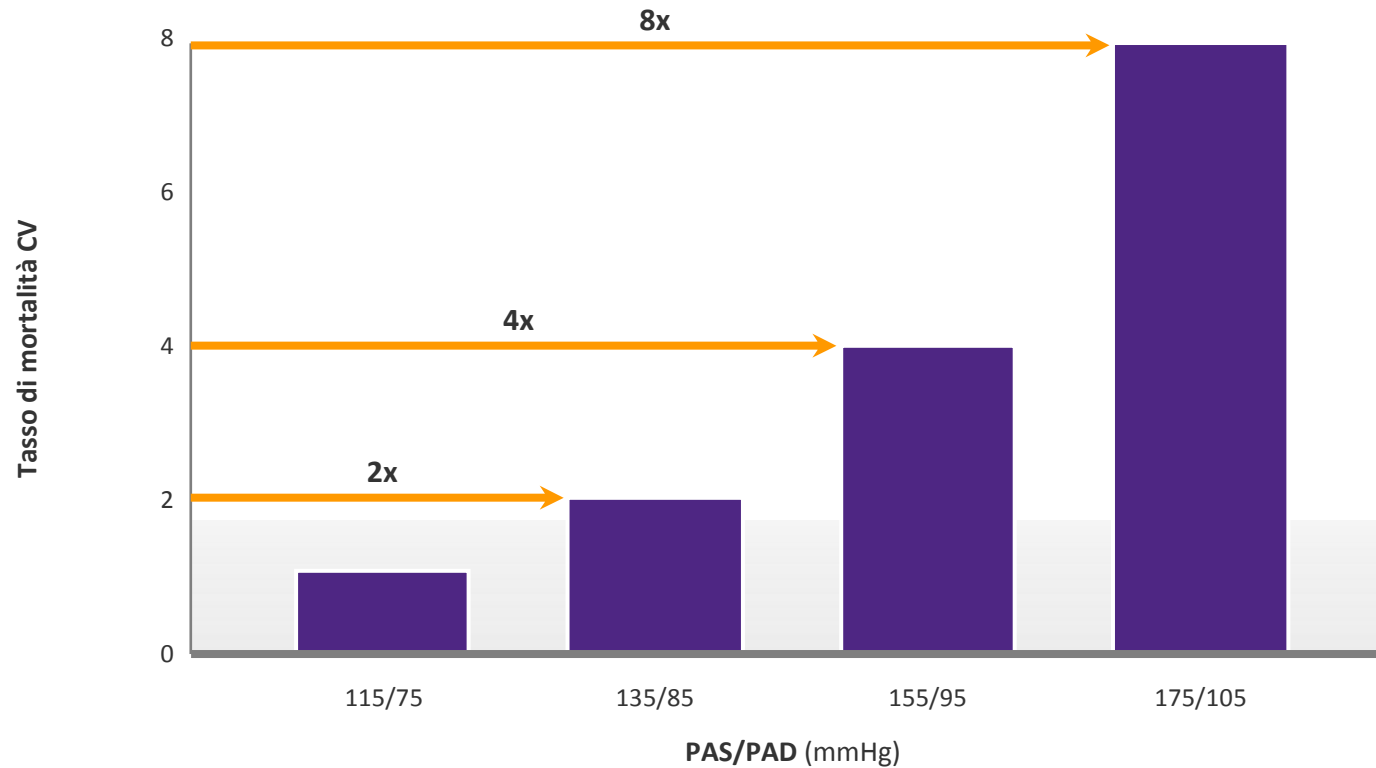


In Italia, solo il 22% dei circa 53.000 soggetti ipertesi trattati inclusi in una delle più recenti e ampie analisi di studi osservazionali condotta dal 2000 al 2007 presentava valori pressori controllati

Stratificazione dei valori pressori secondo le linee guida ESH/ESC

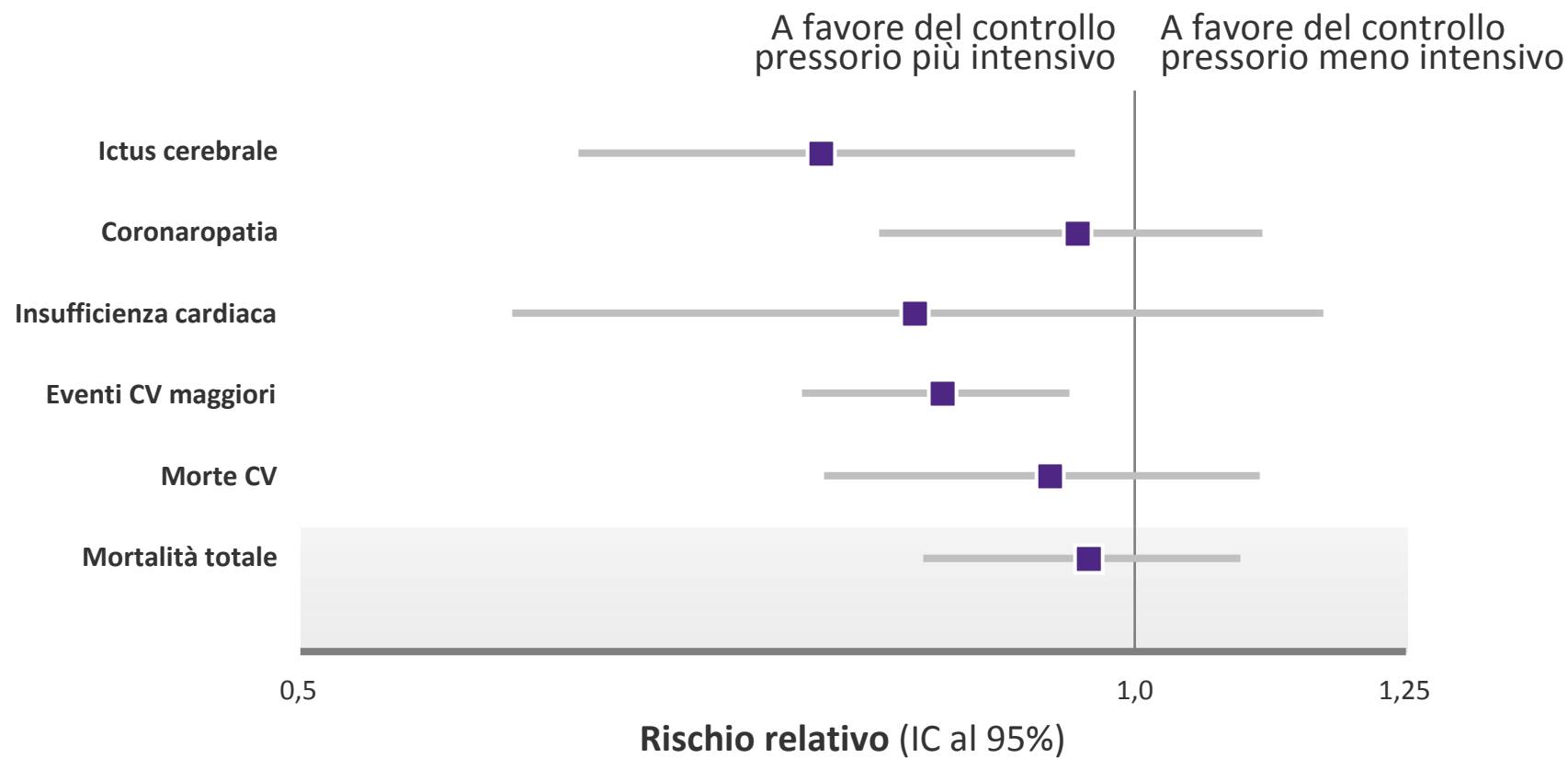
Modificata da: Volpe M et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8(6):811-20;  
Volpe M et al. J Hypertens 2007;25:1491-8

Il tasso di mortalità cardiovascolare raddoppia per ogni incremento di 20/10 mmHg della pressione arteriosa\*



\*Soggetti di età 40-69 aa

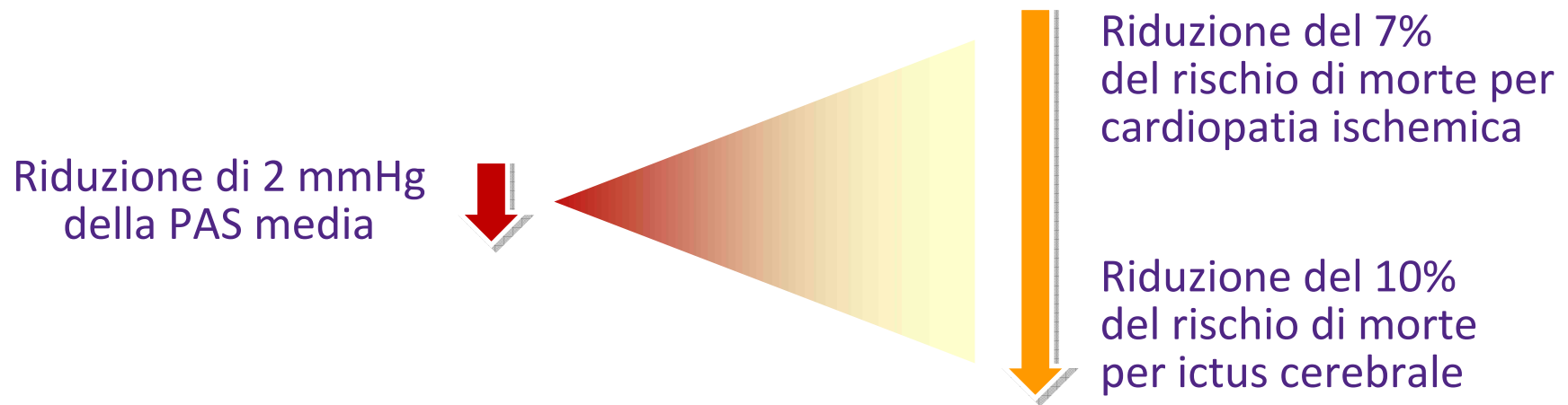
# Effetto della terapia antiipertensiva sugli eventi CV: confronto tra controllo pressorio più o meno intensivo



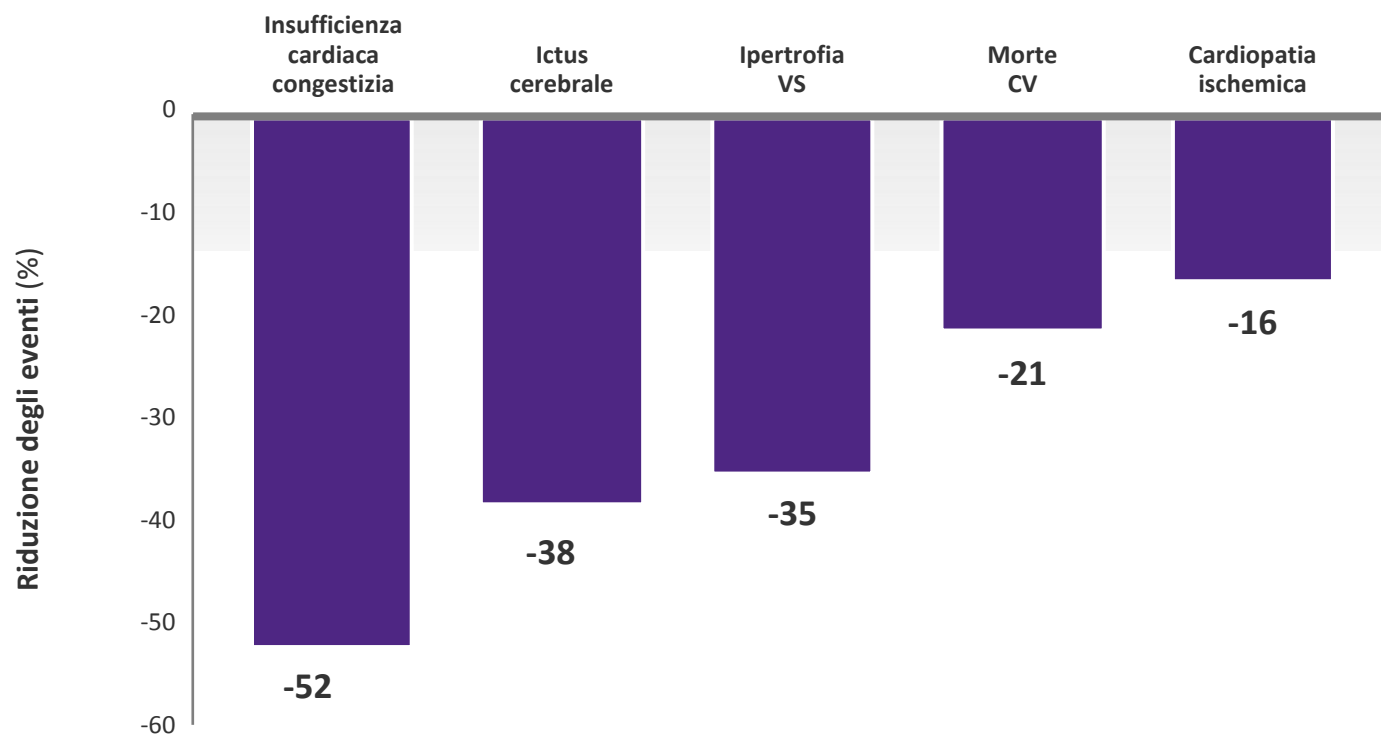
Riduzioni della PA anche solo di 2 mmHg si associano a una riduzione del rischio di eventi CV che raggiunge il 10%

## Metanalisi di 61 studi prospettici osservazionali

- 1 milione di soggetti adulti
- 12,7 milioni di anni-persona

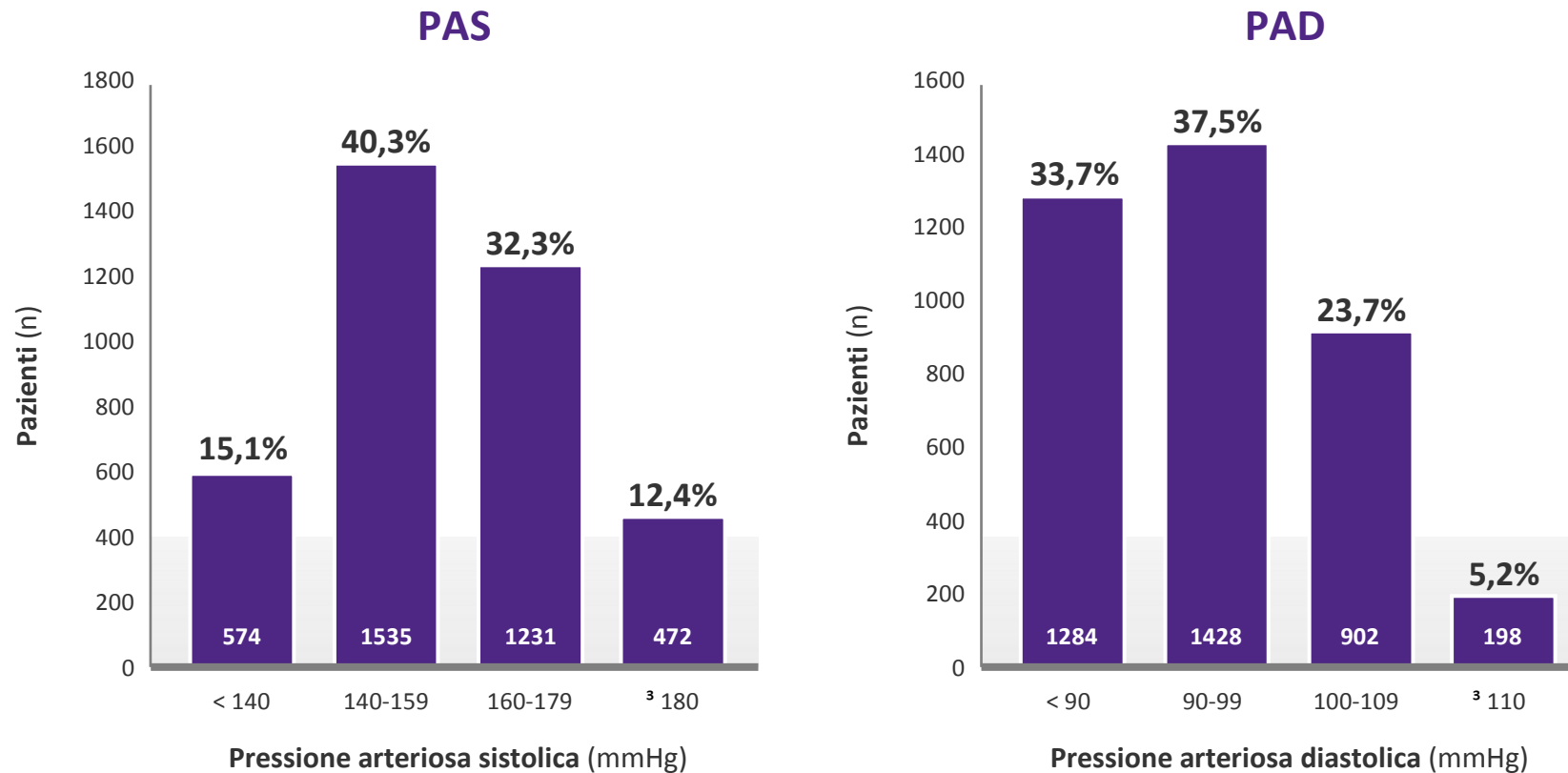


# Effetti del trattamento antiipertensivo sulle complicanze cardiovascolari



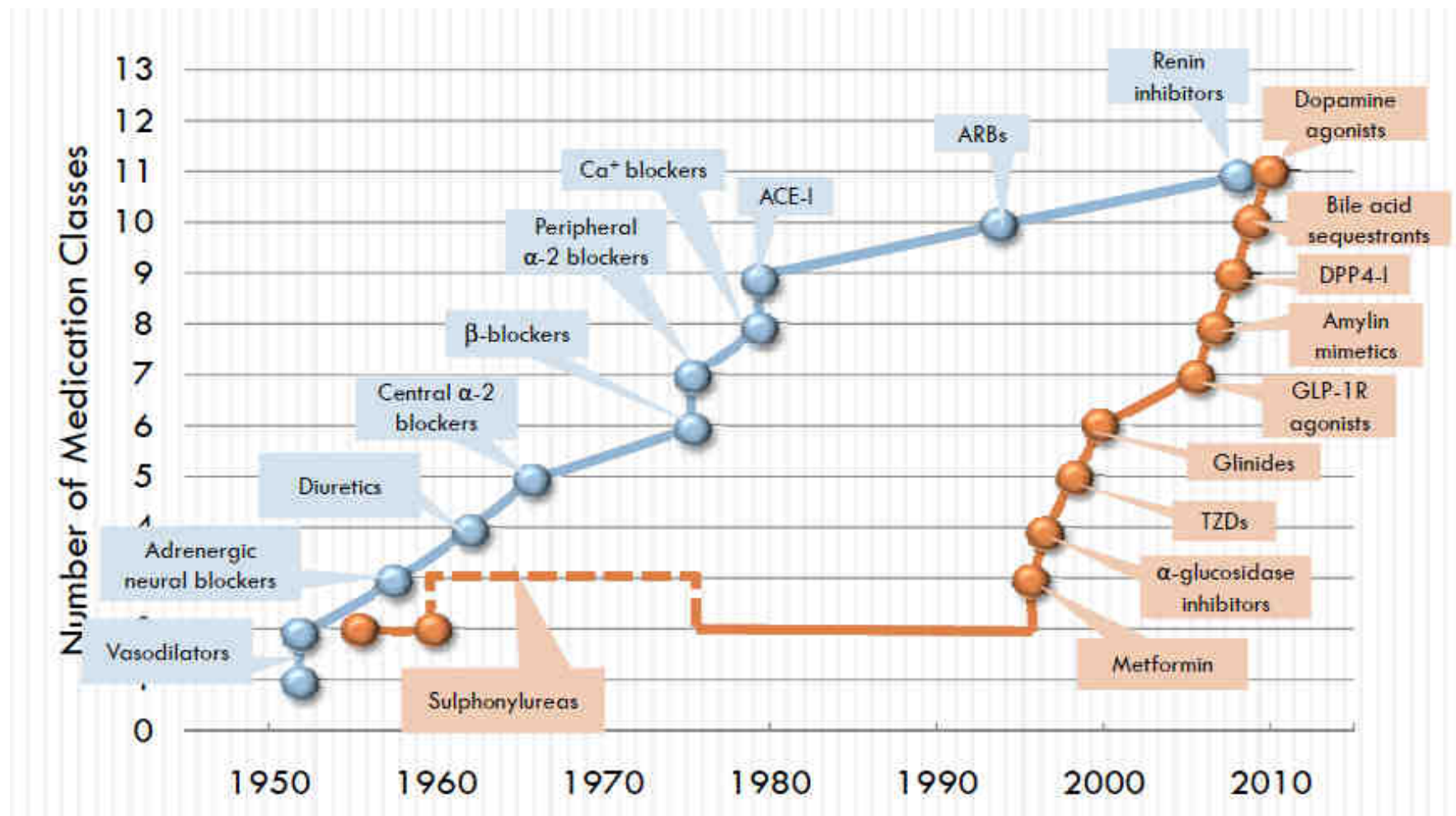
Risultati combinati di 17 studi randomizzati controllati con placebo  
Durata 3-5 anni. PA ridotta di 10-12/5-6 mmHg nel braccio trattamento attivo vs placebo

# Raggiungimento del target pressorio in Italia



Secondo un'indagine condotta nel nostro Paese nel 2000 su 4059 pazienti ipertesi essenziali, addirittura solo l'11,9% dei pazienti trattati presentava valori pressori controllati e la mancanza di controllo riguardava principalmente la PAS

# Classi farmacologiche per ipertensione e diabete negli ultimi 60 anni



# È possibile ridurre ulteriormente il rischio residuo?

## Forme alternative di blocco del SRA: sartani

- Scompenso
  - ELITE II (losartan): negativo
- Post-IMA:
  - OPTIMAAL (losartan): negativo

## Doppio blocco del SRA: ACE-inibitori + sartani

### Scompenso

- VALHeft (ACE-inibitori + valsartan): positivo
- CHARM (ACE-inibitori + candesartan): positivo

### Post-IMA:

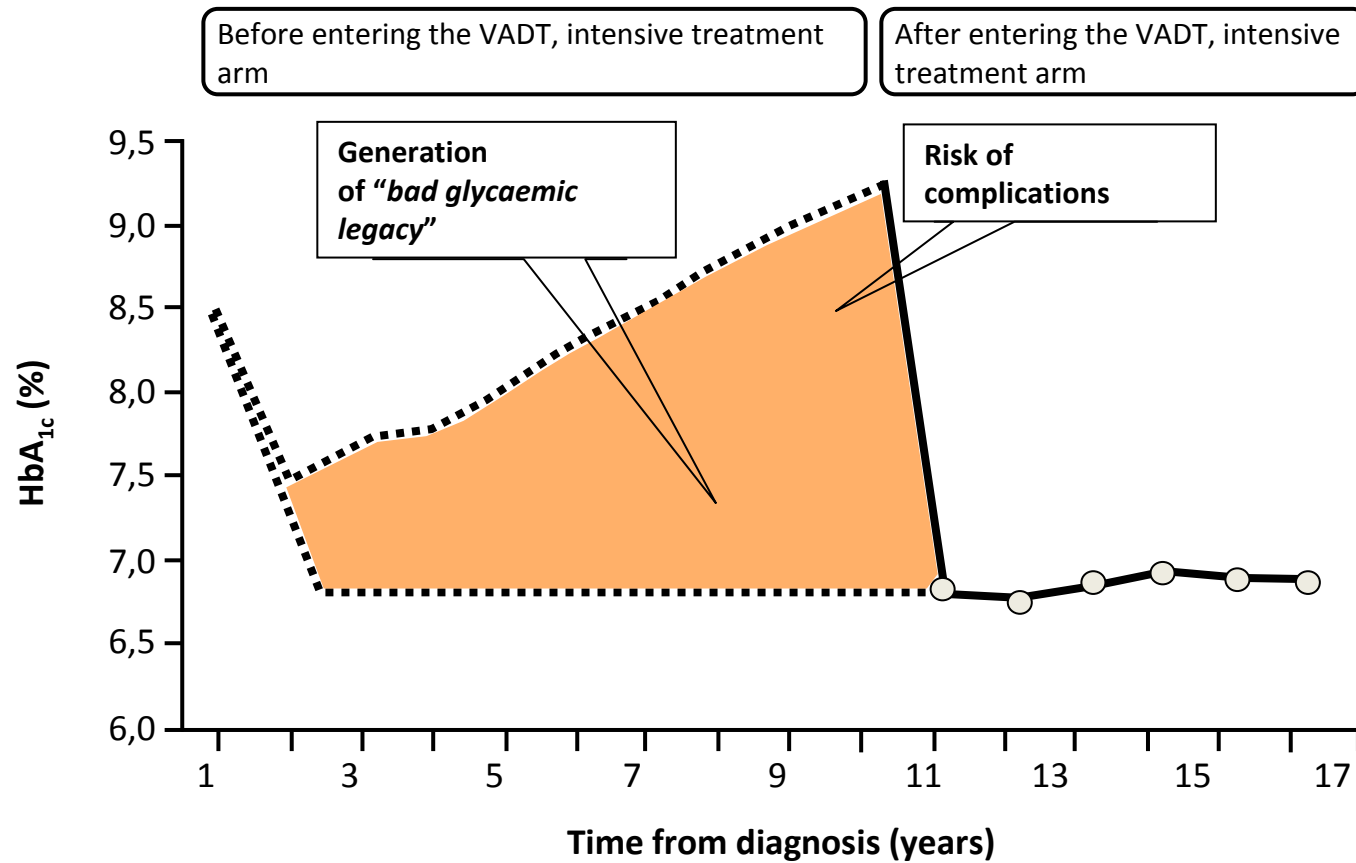
- VALIANT (captopril + valsartan): negativo

### Alto rischio:

- ONTARGET (ramipril + telmisartan): negativo
- ALTITUDE (ACE-inibitori o sartani + aliskiren): negativo



# The "bad" metabolic memory increases the macrovascular complications of T2DM

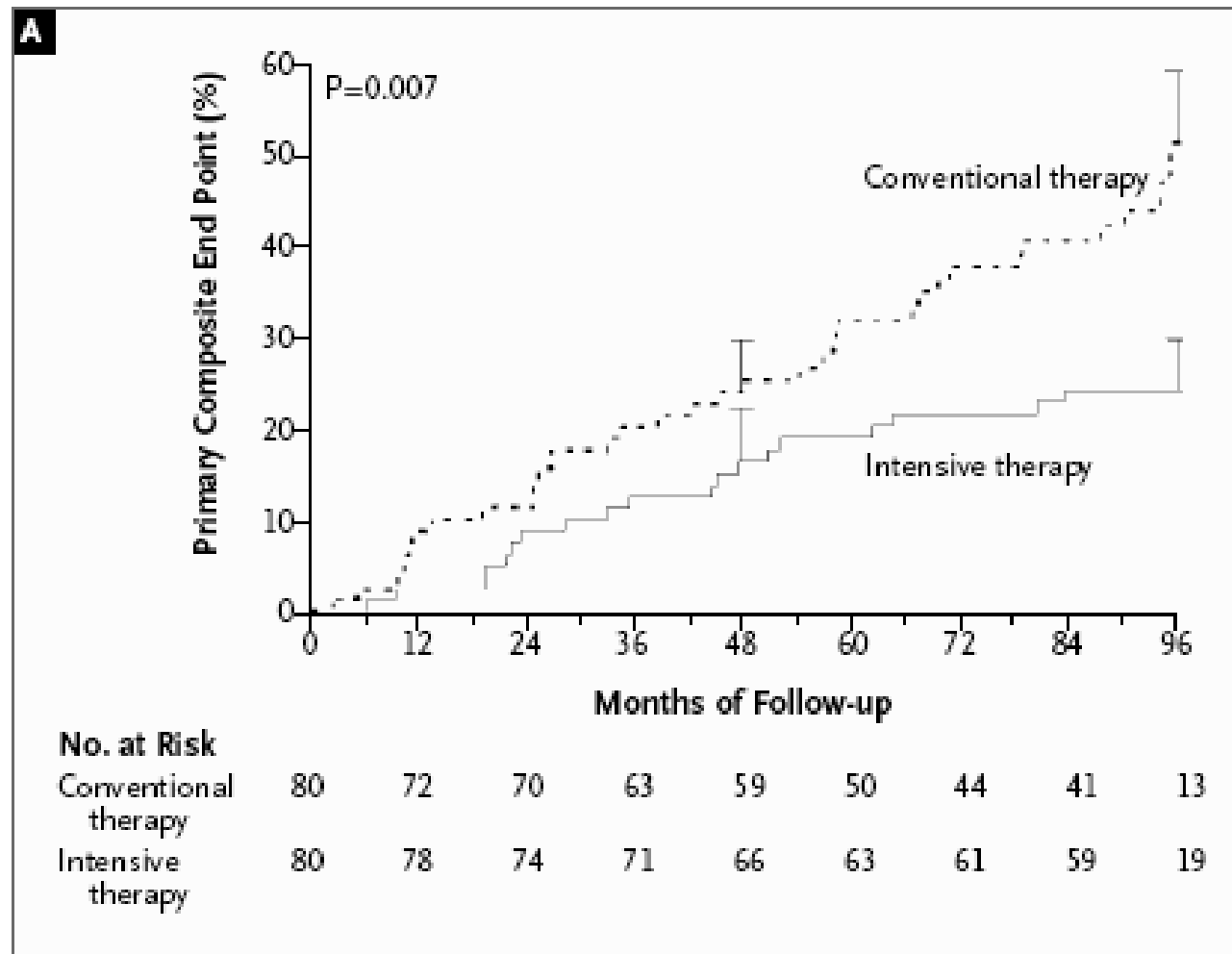


Hypothetical representation of the natural history of diabetic patients enrolled in the study VADT

# Strategie di Prevenzione Primaria

Controllo Glicemico	Glicemia a digiuno 90-130 mg/dl Glicemia post-prandiale <180 mg/dl HbA1c <7% (in casi selez. <6,5%)
Pressione arteriosa (blocco RAS)	<130/80 mm Hg
Lipidi (statine) LDL colesterolo HDL colesterolo Trigliceridi	<100 mg/dl in pz ad alto rischio <70 mg/dl >50 mg/dl (femmine), >40 mg/dl (maschi) <150 mg/dl
Terapia anti-aggregante	ASA
Ottimizzazione del peso corporeo	
Dieta ricca in fibre e con pochi grassi	
Attività fisica regolare	
Sospensione del fumo	
Moderato apporto alcolico	

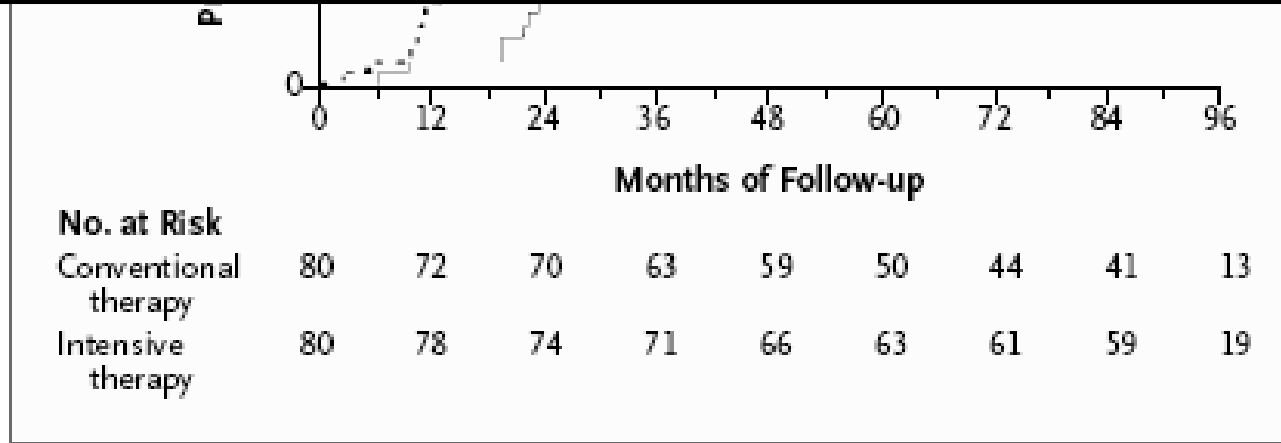
# Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes



# Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes



**Intensive treatment: a stepwise implementation of behavior modification and pharmacologic therapy that targeted hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, and microalbuminuria, along with secondary prevention of cardiovascular disease with aspirin.**



# Aliskiren: efficacia antipertensiva superiore a quella ottenibile con l'ACE inibizione

**Paper**

---

## **Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension**

*Yagiz Uresin,<sup>\*</sup> Addison A Taylor,<sup>†</sup> Charles Kilo,<sup>‡</sup> Diethelm Tschöpe,<sup>§</sup> Massimo Santonastaso,<sup>¶</sup> Gbionul Ibram,<sup>^</sup> Hul Fang,<sup>^</sup> Andrew Sattin<sup>^</sup>*

**Journal of  
the Renin-  
Angiotensin-  
Aldosterone  
System**

(Including other  
Peptidergic Systems)

December 2007  
Volume 8  
Number 4