

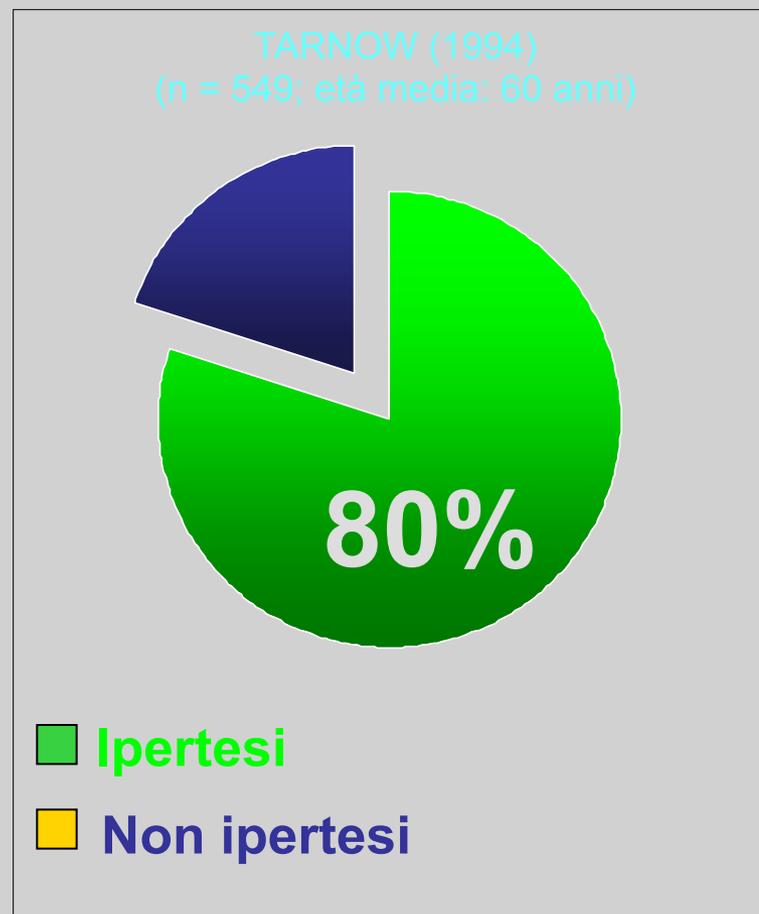
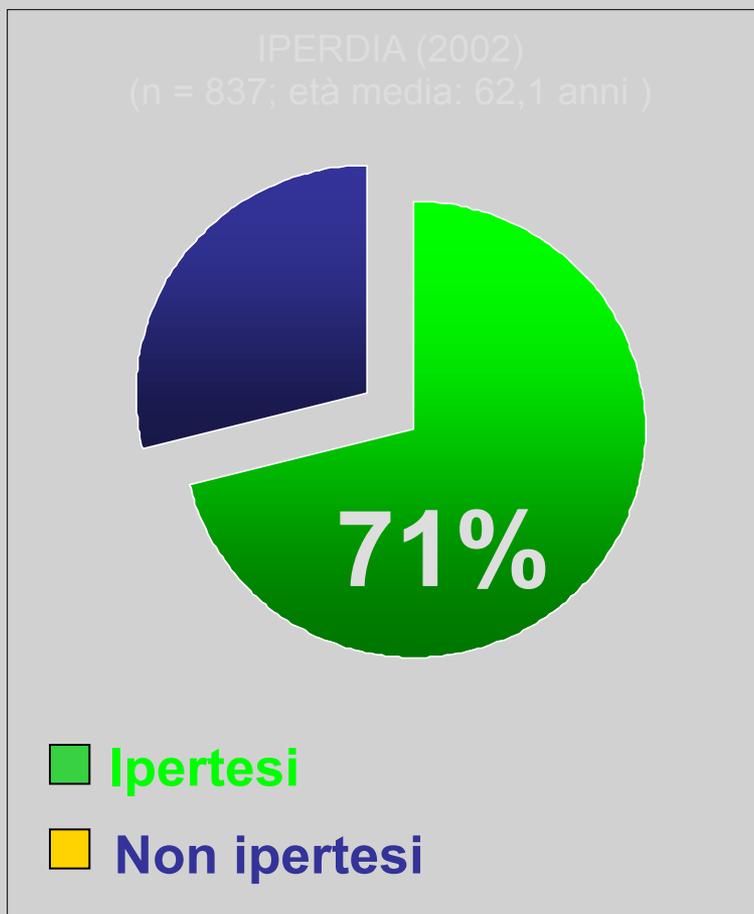
# **IPERTENSIONE NEL DIABETICO: QUALI FARMACI E PERCHE'**

## **CASO CLINICO**

**ROMA 9-11 NOVEMBRE 2012**

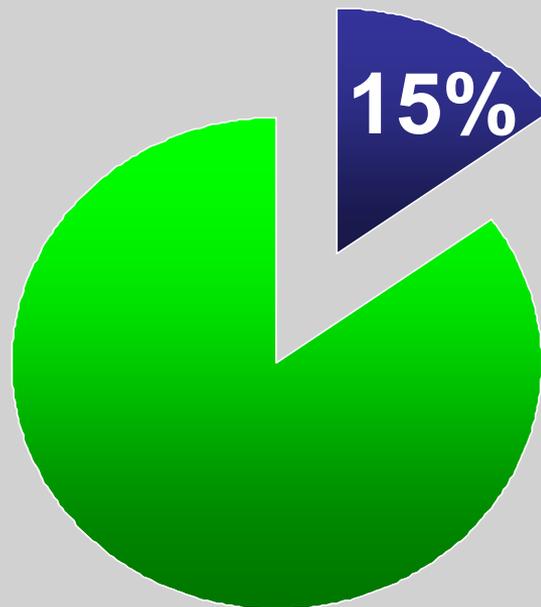
**GIUSEPPE PAPAGNO**

# Prevalenza di ipertensione arteriosa nei soggetti con diabete mellito di tipo 2



# Prevalenza di diabete mellito di tipo 2 in una coorte di ipertesi

(n = 52.715; età media: 57,3 anni)



 Diabetici

 Non diabetici

# DATI GENERALI

**C. L. (Lucia) nata il 14-12-1936**

**Abita in un piccolo paese della Puglia**

**Coniugata con marito vivente**

**Grado di istruzione: licenza elementare**

**Madre di 7 figli**

**Ha sempre svolto il ruolo di casalinga**

**Attualmente pensionata**



## ANAMNESI FISIOLOGICA:

- Menarca a 15 aa
- Ciclo sempre stato regolare
- Menopausa «anticipata» a 43 aa
- 8 gravidanze di cui 1 esitata in aborto
- Alvo regolare
- Diuresi: saltuaria nicturia
- Digestione: nella norma
- Ritmo sonno-veglia: regolare
- Svolge attivita' fisica leggera
- Consuma 3 pasti al giorno
- Beve 15 cl di vino al giorno
- Beve 1 caffe' al giorno



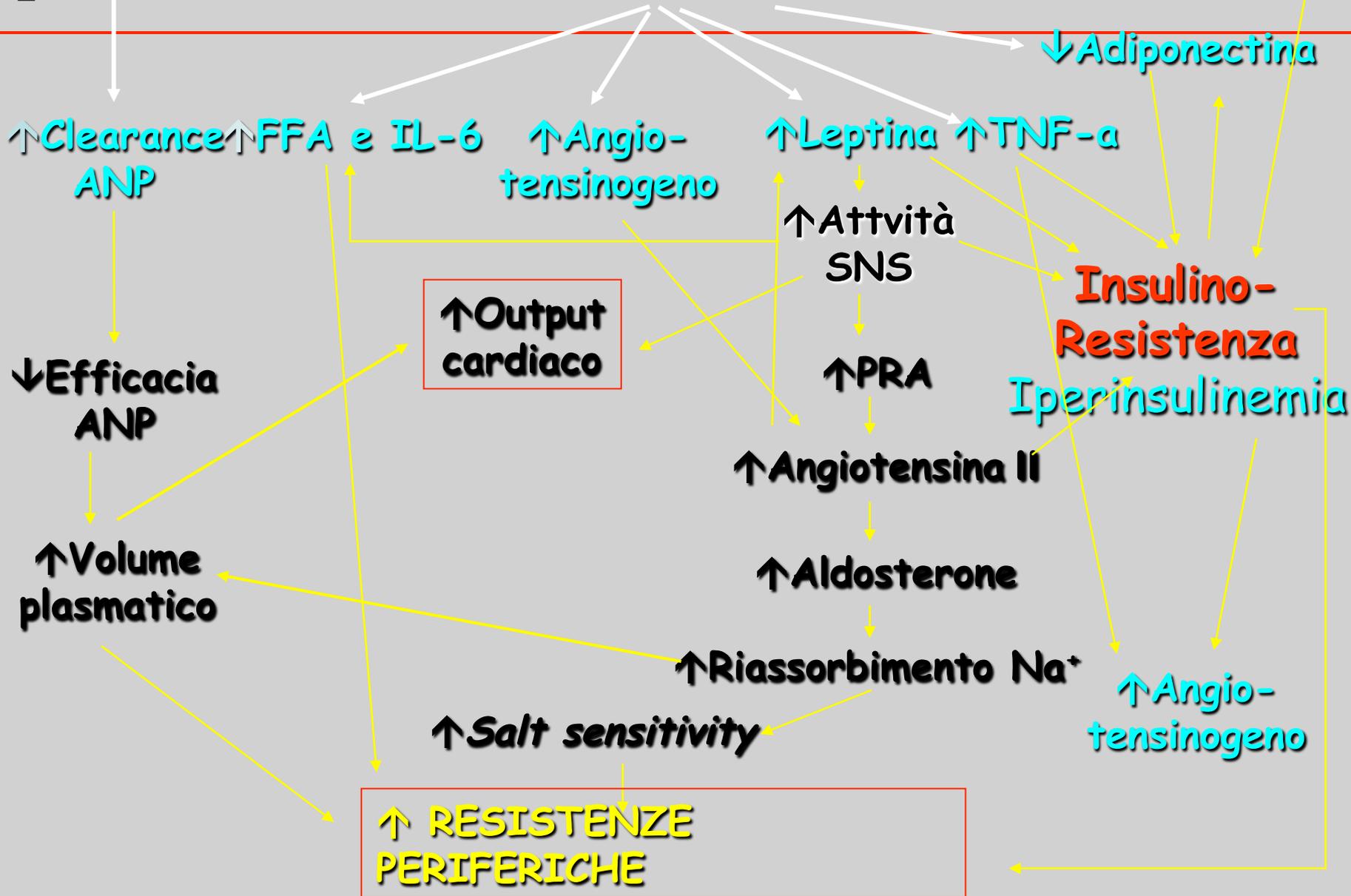
**Positiva di I grado x T2DM (madre)**

**Positiva di I grado x ipertensione arteriosa  
(padre e madre)**

**Positiva di I grado x arteriopatia (padre)**



# ↑ TESSUTO ADIPOSO



# MECCANISMI ATTRAVERSO CUI "E" / IPERINSULINISMO" PUO' AUMENTARE L' IPERTENSIONE ARTERIOSA



Roma,  
9-11 novembre 2012

***Circa il 50% degli ipertesi presenta  
Insulino Resistenza.***

**1) Aumento di attività del *sistema nervoso simpatico* che sembra avvenire per un effetto diretto dell' insulina su *aree insulino sensibili* del sistema nervoso centrale**

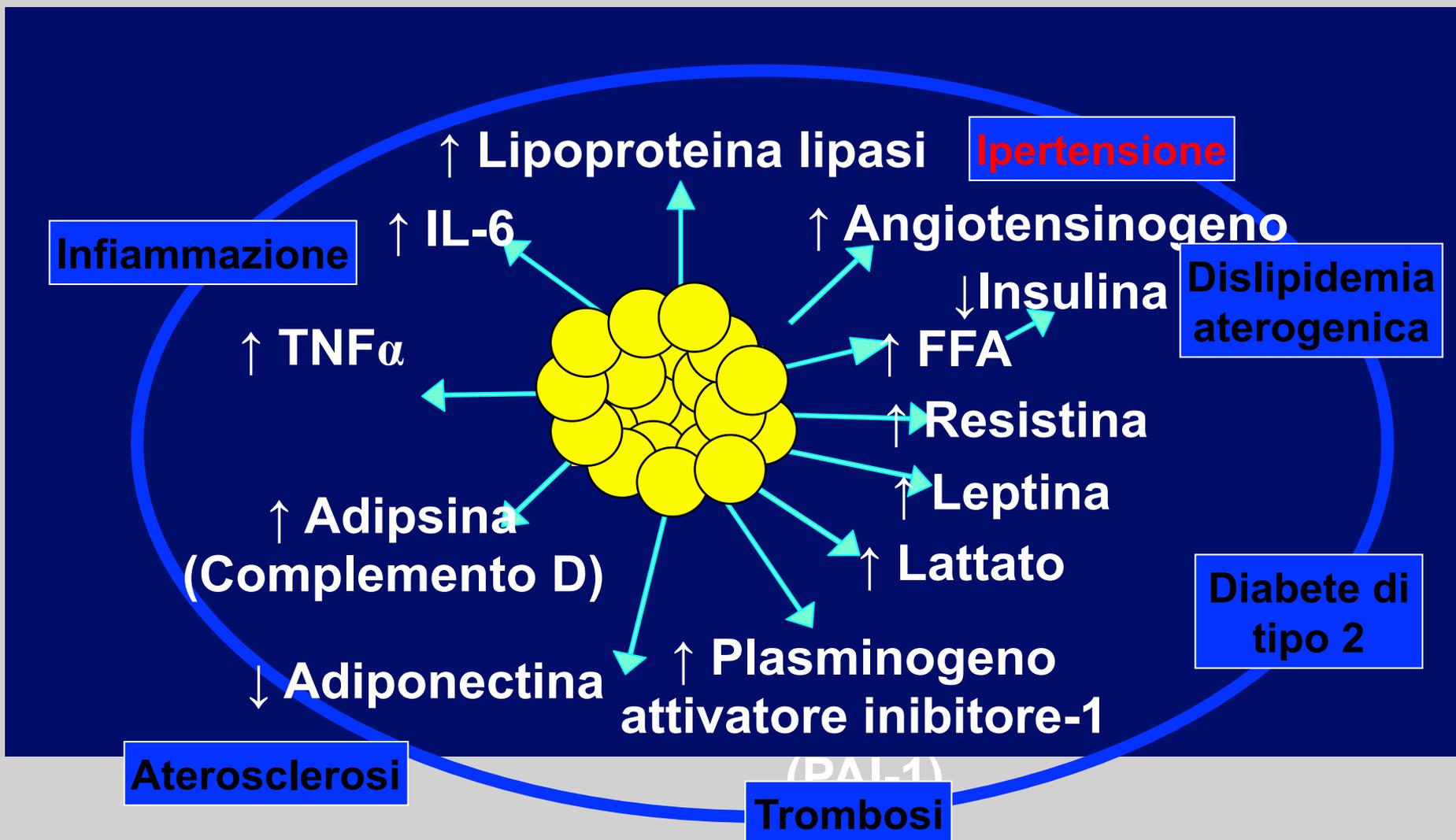
Attivando, sia attraverso meccanismi *centrali* che *periferici*, il **sistema adrenergico**

Potenziando la sintesi e la liberazione in circolo di **catecolamine** (*potenziamento della scarica nervosa simpatica*)

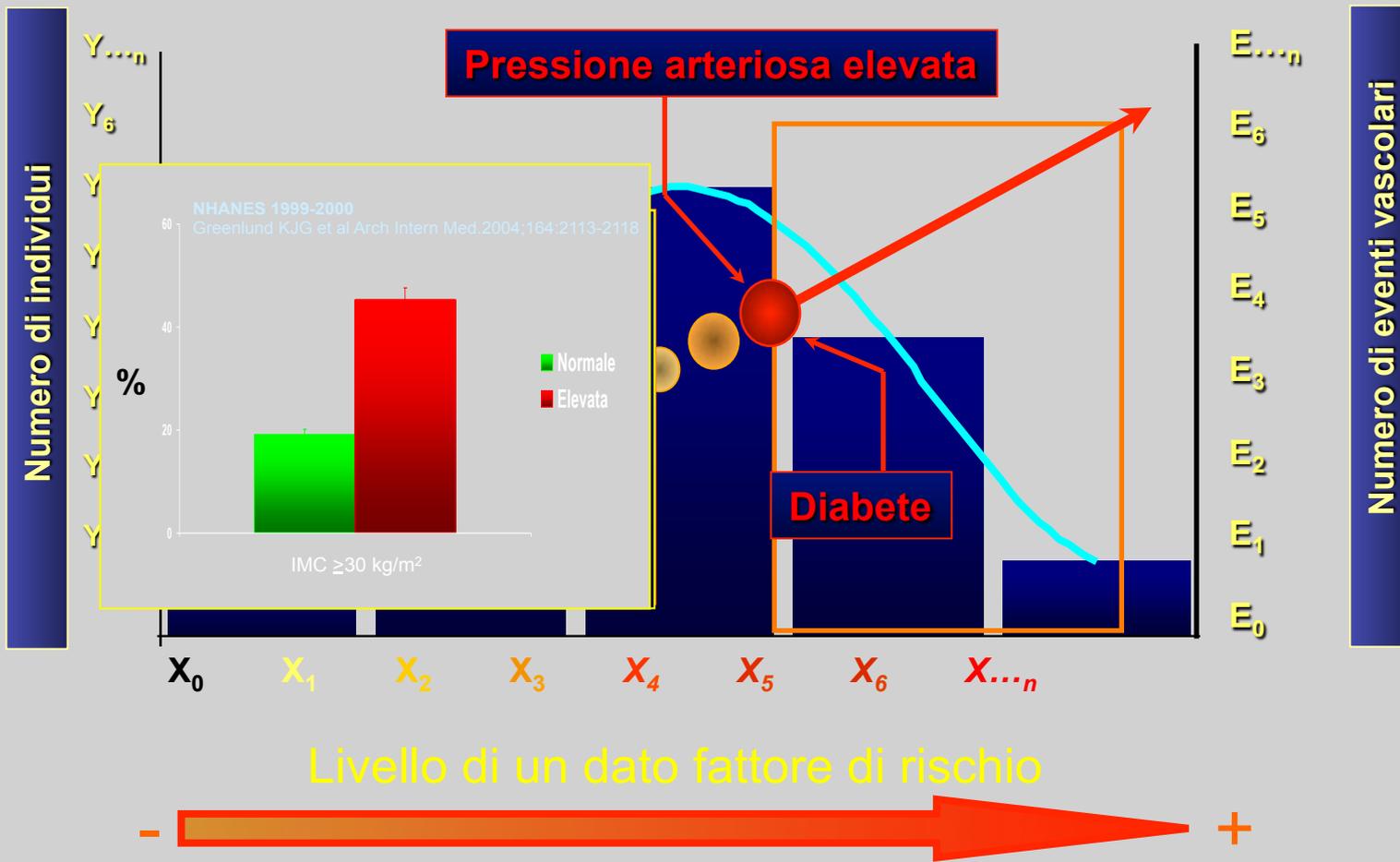
- Comuni esantemi dell'infanzia
- Appendicectomia a 14 aa
- **Obesita' «viscerale» da 33 aa**
- Ipertensione arteriosa da 30 aa
- Gravidanza extrauterina a 33 aa (annessiectomia monolaterale sn)
- Sindrome di Guillan-Barre' -Strohl a 55 aa
- Iperlipidemia mista a 56 aa
- Diabete Mellito tipo 2 a 65 aa



# Effetti cardiometabolici negativi dei prodotti degli adipociti



# La presenza di un fattore di rischio precede molto comunemente la comparsa di altri, costruendo nel tempo una costellazione di fattori di rischio



## **Generale: obesita' di III grado «viscerale»**

**Cute ed annessi: pannicolo aumentato (+ al tronco)**

**App. respiratorio: MV e FVT ridotti x pannicolo**

**App. cardiocircolatorio: toni validi, ritmici. Polsi palpabili. P.A. 180/100**

**App. muscolo-scheletrico: ridotto in tono muscolare**

**S.N.: ROT ridotti. Lieve tetraparesi flaccida. SV ridotta. No lesioni dei n. canici. Psiche integra.**

**Testa: protesi dentaria totale. Xantelasma palpebra sup. sn**

**Collo: Tiroide non ben valutabile. No noduli. No linfonodi.**

**Mammelle: non rif. Galattorrea**

**Addome: globoso, trattabile. Organi ipocondriaci non valutabili. Peristalsi normale.**

**Arti inferiori: edemi lievi bilat. Ipercheratosi dei talloni**

**App. riproduttivo: pregressa annessiectomia sn**



- **Ramipril 2,5 mg x 2 al dì**
- **Ac. Acetilsalicilico 100 mg/die**
- **Levoacetilcarnitina 500 mg x 2 (x os)**
- **Atorvastatina 20 mg/die**
- **Associazione precostituita di Glibenclamide + Metformina 2.5/400 mg ½ cp x 2 al dì**



*rischio nei successivi 10 anni di:*

Patologia Cardiovascolare      Patologia Cardiovascolare Fatale

**Rischio basso**



<15%

<4%

**Rischio moderato**



15 - 20%

4 - 5%

**Rischio elevato**



20 - 30%

5 - 8%

**Rischio molto elevato**



>30%

>8%

	PA normale	PA normale alta	Iperensione Grado 1	Iperensione Grado 2	Iperensione Grado 3
Nessun altro fattore di rischio	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1 - 2 fattori di rischio	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
3 o più fattori di rischio o danno d'organo o diabete	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Patologie associate	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

# Pressione arteriosa (mmHg)

Altri FR OD o Malattia	Normale	Normale elevata	Grado 1 HT	Grado 2 HT	Grado 3 HT
	PAS 120-139 o PAD 80-84	PAS 130-139 o PAD 85-89	PAS 140-159 o PAD 90-99	PAS 160-179 o PAD 100-109	PAS ≥180 o PAD ≥110
<b>Nessun altro FR</b>	Nessuna terapia	Nessuna terapia	Modificazione stile di vita per qualche mese poi t. farmacologica se PA non controllata	Modificazione stile di vita per qualche settimana poi t. farmacologica se PA non controllata	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata
<b>1-2 FR</b>	Modificazioni stile di vita	Modificazioni stile di vita	Modificazione stile di vita per qualche settimana poi t. farmacologica se PA non controllata	Modificazione stile di vita per qualche settimana poi t. farmacologica se PA non controllata	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata
<b>3 o più FR, MS, OD</b>	Modificazioni stile di vita	Modificazioni stile di vita e considera t. farmacologica	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata
<b>Diabete</b>	Modificazioni stile di vita	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata
<b>Presenza di malattia CV o renale</b>	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata	Modificazioni stile di vita + t. farmacologica immediata

# Trattamento non-farmacologico

Le modificazioni dello stile di vita che si sono dimostrate in grado di ridurre la pressione arteriosa o il rischio cardiovascolare, e che quindi dovrebbero essere prese in considerazione comprendono:

- abolizione del fumo;
- calo ponderale;
- riduzione dell'eccessivo consumo di bevande alcoliche;
- esercizio fisico;
- dieta iposodica;
- incremento dell'apporto alimentare di frutta e verdura e riduzione dell'assunzione di grassi totali e saturi.

# Iperensione: obiettivi

- ❑ Il trattamento anti-ipertensivo nei pazienti con diabete ha come **obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg.** (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)
- ❑ Il trattamento anti-ipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione **diastolica <80 mmHg.** (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

# Ipertensione: monitoraggio



Roma,  
9-11 novembre 2012

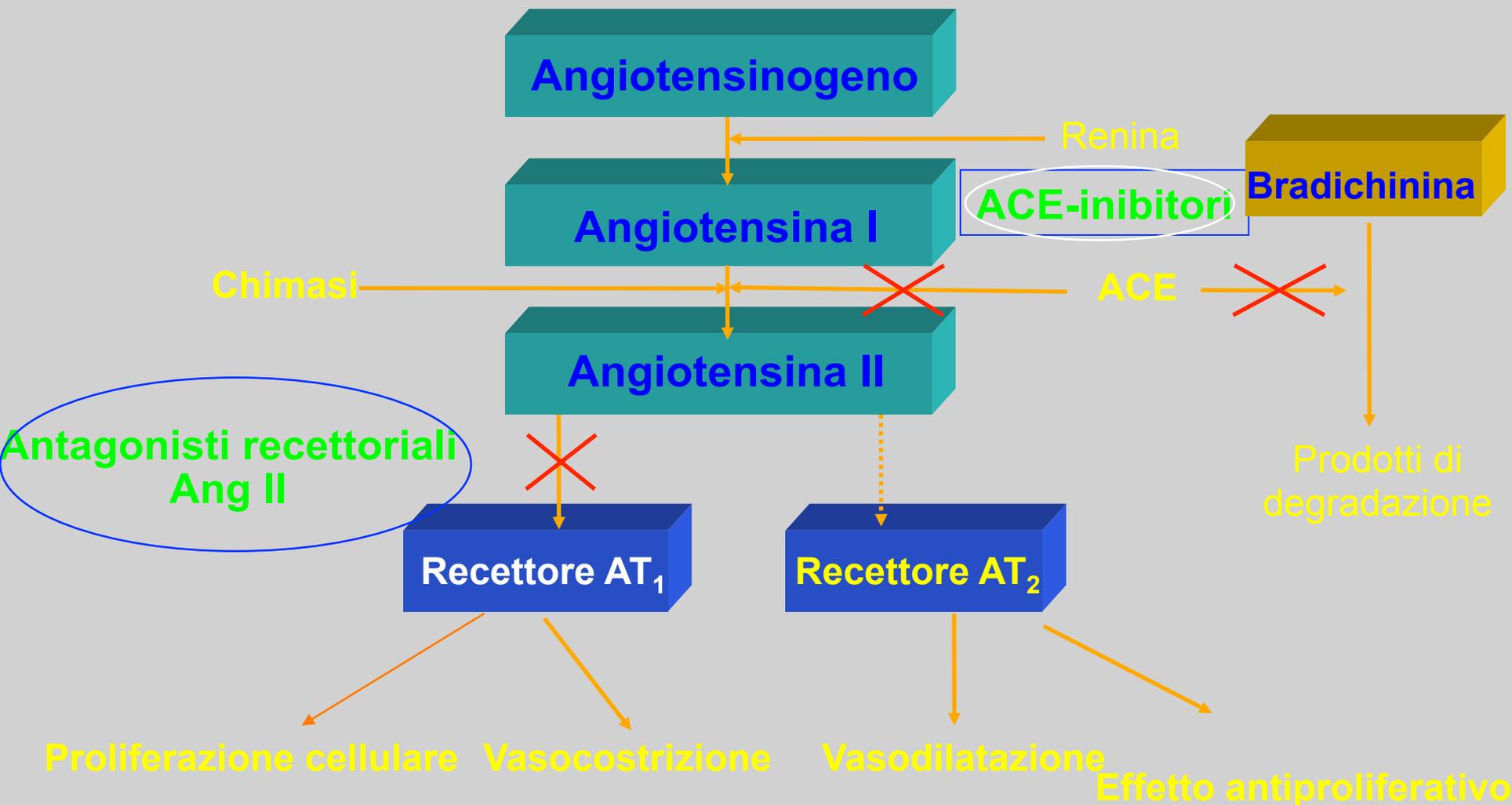
- ❑ La pressione arteriosa **deve essere misurata ad ogni visita.** Valori di pressione sistolica 130 mm Hg o diastolica 80 mm Hg devono essere confermati in un giorno differente nell' arco di un mese. **(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)**
- ❑ La pressione arteriosa **deve essere misurata ogni tre mesi nei pazienti in trattamento antiipertensivo ed ogni 4-8 settimane** durante la fase di ricerca della dose efficace sino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

- ❑ I pazienti ipertesi (sistolica 140 mmHg o diastolica 90 mmHg) devono ricevere, oltre a consigli relativi allo **stile di vita** ed una **terapia comportamentale, una terapia farmacologica intensiva** finalizzata al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
  
- ❑ Terapia farmacologica di prima linea:
  - Nella scelta della terapia farmacologica iniziale occorre considerare la presenza di **comorbidità** che pongano indicazione all' utilizzo/ esclusione di una particolare classe di farmaci. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
  - I **pazienti con nefropatia diabetica** (riduzione del filtrato stimato o micro/ macroalbuminuria) devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB, ad eccezione che in gravidanza. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
  - In assenza di comorbidità, la terapia farmacologica iniziale per i pazienti con una pressione >140/90 mm Hg deve essere attuata con **una classe di farmaci in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico** (ACE -inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e  $\beta$ -bloccanti). (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

# *I farmaci antiipertensivi disponibili*

- Diuretici
- Beta bloccanti
- Calcio antagonisti
- ACE inibitori
- Antagonisti recettoriali della angiotensina II
  
- Alfa1 bloccanti
- Bloccanti dei recettori adrenergici centrali

# Il Sistema Renina Angiotensina (SRA)





## Effetti collaterali

*Tosse secca*

*Ipotensione prima dose*

*Iperkaliemia*

*Angioedema*

*Eruzioni maculopapulose*

*Disgeusia*

*Leucopenia*

**NON PIU' PRESENTI CON GLI ATTUALI**

**Gli effetti metabolici sono assenti**

# Effetti dei farmaci antipertensivi sul profilo metabolico



Farmaco	C-Tot	C-HDL	TG	Glicemia	Insulino-sensibilità
Diuretici	↑	=	↑	↑	↓
β-bloccanti	=	=	↑	* ↑	* ↓
ACE-I	= / ↓	=	=	=	↑
Calcio-antagonisti	=	=	=	=	= / ↑
Sartani	=	=	=	=	↑
α-bloccanti	↓	↑	↓	=	↑

\* No carvedilolo,  
bisoprololo

# Effetti dei farmaci antipertensivi sul profilo metabolico



Roma,  
9-11 novembre 2012



Farmaco	C-Tot	C-HDL	TG	Glicemia	Insulino-sensibilità
Diuretici	↑	=	↑	↑	↓
β-bloccanti	=	=	↑	* ↑	* ↓
ACE-I	= / ↓	=	=	=	↑
Calcio-antagonisti	=	=	=	=	= / ↑
Sartani	=	=	=	=	↑
α-bloccanti	↓	↑	↓	=	↑

\* No carvedilolo, bisoprololo

# Effetti dei farmaci antipertensivi sul profilo metabolico

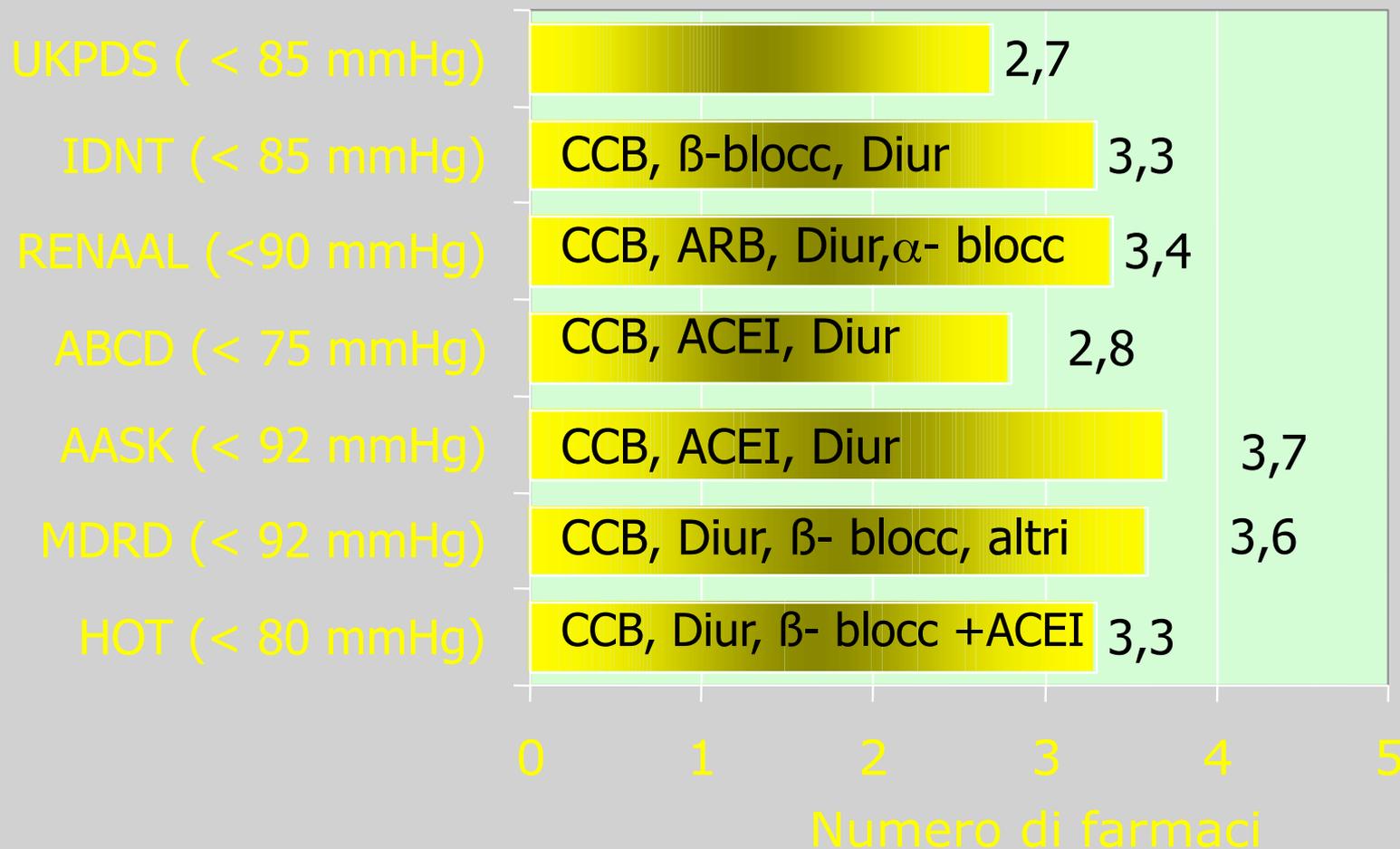


Roma,  
9-11 novembre 2012

Farmaco	C-Tot	C-HDL	TG	Glicemia	Insulino-sensibilità
Diuretici	↑	=	↑	↑	↓
β-bloccanti	=	=	↑	* ↑	* ↓
<b>ACE-I</b>	= / ↓	=	=	=	↑
Calcio-antagonisti	=	=	=	=	= / ↑
<b>Sartani</b>	=	=	=	=	↑
α-bloccanti	↓	↑	↓	=	↑

\* No carvedilolo, bisoprololo

# Numero e tipo di farmaci necessari per raggiungere l'obiettivo pressorio in alcuni studi clinici di trattamento antipertensivo





**14-12-2002: Ramipril 7.5 mg/die**

**17-03-2003: Telmisartan 80 mg/die**

**11-04-2007: Telmisartan 80 mg/die + Lacidipina 6 mg/die**

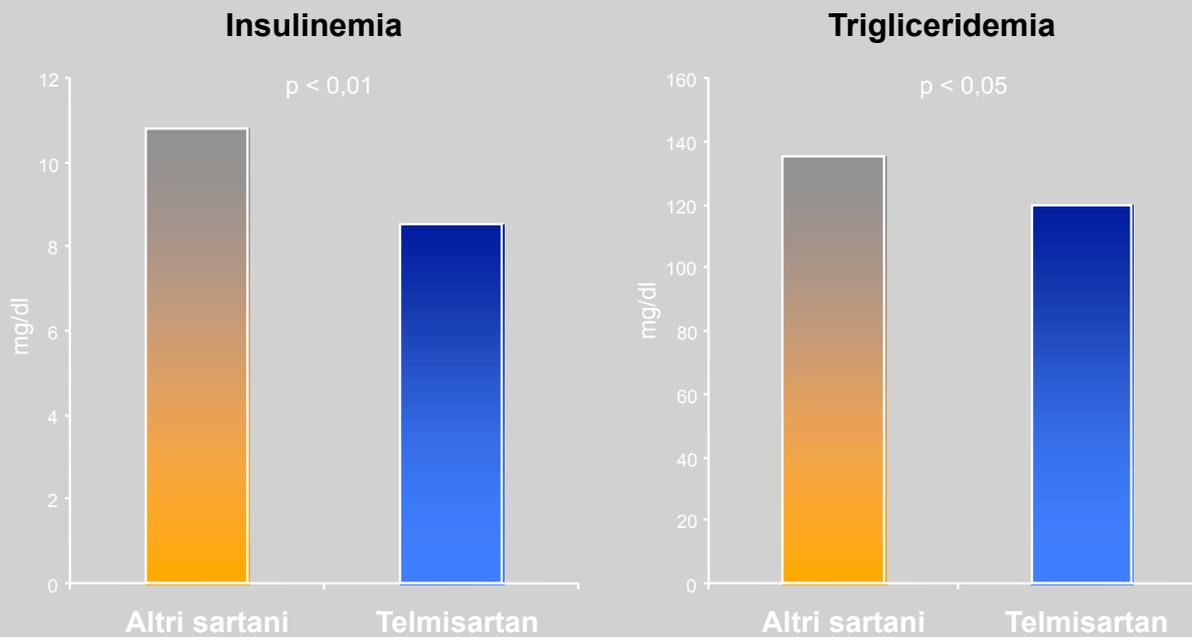
**16-10-2007: Irbesartan 300 mg/die + Lacidipina 6 mg/die**

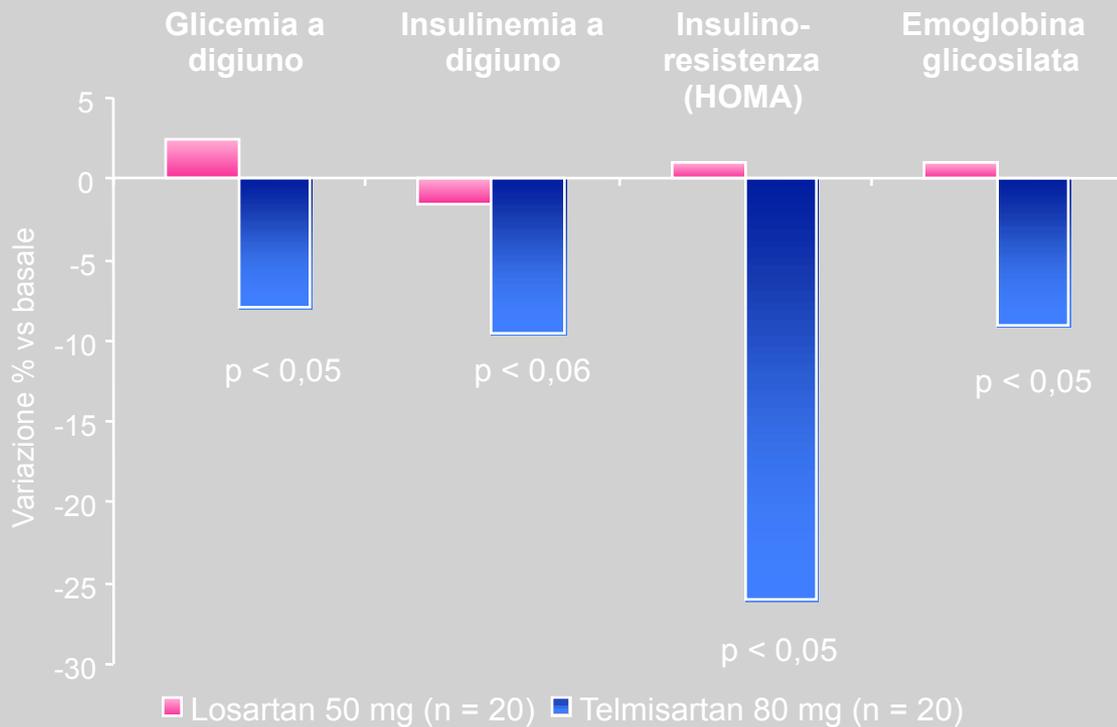
**21-07-2011: Olmesartan 20 mg/die + Lacidipina 6 mg/die**

**22-02-2012: Omesartan 20 mg/die + Amlodipina 5 mg/die**

**05-07-2012: Olmesartan 20 mg/die + Amlodipina 5 mg/die**

# Efficacia di telmisartan su insulinemia e trigliceridemia nei pazienti con ipertensione ed insulino-resistenza





# ANDAMENTO VALORI PRESSORI NEL TEMPO

**14-12-2002: 180/100**

**17-03-2003: 135/85**

**11-04-2007: 140/85**

**16-10-2007: 130/80**

**21-07-2011: 130/80**

**22-03-2012: 130/85**

**05-07-2012: 130/75**



**ECG HOLTER 13-11-2002: RS a frequenza compresa tra 55 e 1008/min. Rare ex sv con alcuni episodi ripetuti di max 5 batt/min e f.c. max di 178/min. Rare ex v polimorfe non ripetitive. Assenza di modificazioni di tipo ischemico transitorio del tratto ST-T**

**ECG 14-12-2002: RS a f.c 80 bpm. Nei limiti.**

**ECG 05-07-2012: RS a f.c. 80 bpm. Ingrandimento atriale sn. Q in D3 e AVF. Mancato incremento di R in V1-V4. Riserva x pregressa necrosi transettale.**



# FUNDUS OCULI

**FUNDUS 17-03-2003: vitreo disorganizzato.  
Note di sclerosi vasale**



**FUNDUS 17-06-2011: papille, vasi e macule  
nella norma**

**20-09-2003: cardiopatia ipertensiva. Lieve insufficienza mitralica**



**24-11-2008: ipertrofia concentrica del Vs con fuznine sistolica consevata. Cinesi segmentaria nella norma. Lieve insufficienza mitralica**

**01-12-2009: piccole placche calcifiche in corrispondenza del bulbo, non emodinamicamente significative; restanti struttura indenni da lesioni ed alterazioni velocimetriche. Funzionale il poligono di Willis**

**16-02-2011: vasi arteriosi cerebro-afferenti di calibro e decorso regolare, a pareti ispessite (IMT 1 mm). Bilat. Non evidenti stenosi emodinamicamente significative. AA vertebrali di calibro, decorso e flusso ortodromico bilat.**



# ANDAMENTO ALTRI PARAMETRI

**PESO: 92 → 77.5**  
**GLICEMIA: 250 → 119**  
**HBA1c: 11.37 → 5.9**  
**HB: 13.9 → 12.7**  
**CREATININA: 0.71 → 0.8**  
**Na+: 142 → 139**  
**K+: 5.3 → 4.5**  
**AST: 52 → 64**  
**ALT: 67 → 77**  
**COL. TOT.: 261 → 164**  
**COL. HDL: 32 → 20**  
**COL. LDL: 80 → 104**  
**TG: 204 → 199**



# Goal del trattamento

*In base alle correnti evidenze, desunte dai maggiori trials, si raccomanda che la pressione arteriosa venga energicamente ridotta al meno al di sotto di 140/90 mmHg ed anche meno, se tollerata, in tutti i soggetti ipertesi.*

*Nei diabetici e nefropatici i valori pressori devono stare stabilmente al di sotto di 130/80 mmHg*

# Goal del trattamento

*Il goal primario del trattamento è quello di raggiungere la massima riduzione del rischio cardiovascolare globale.*

*Questo obiettivo richiede il trattamento di tutti i fattori di rischio reversibili identificati, incluso fumo, dislipidemia e diabete e l'appropriato trattamento delle condizioni cliniche associate, oltre al trattamento degli elevati livelli pressori di per sé.*

# TERAPIA ATTUALE

- **Olmesartan 20 mg + Amlodipina 5 mg**
- **Sitagliptin 100 mg/die**
- **Metformina 850 mg x 3 al dì**
- **Vitamina D 25.000 U.I. ogni 2 settimane**
- **Ac. Poli-insaturi 100 mg/die**
- **Ac. Acetilsalicilico 100 mg/die**
- **Armolipid Plus 1 cp**



# GRAZIE PER LA CORTESE ATTENZIONE



L'insulino-resistenza è una riduzione della capacità dell'organismo di eliminare un carico di glucosio dal circolo in risposta all'azione esercitata dall'insulina.

L'insulina, stimolando il trasporto di glucosio dal sangue ai tessuti, come il muscolo scheletrico, regola la concentrazione di glucosio nel sangue.

L'insulina, un ormone chiave nella regolazione del metabolismo, stimola energeticamente il trasporto di glucosio dal sangue ai tessuti, come il muscolo scheletrico, che esprimono il GLUT4, il trasportatore del glucosio regolato dall'ormone. A causa della elevata reattività del muscolo scheletrico all'insulina e la grande massa complessiva muscolare, la maggior parte del glucosio che viene eliminato dal sangue in risposta all'insulina negli esseri umani è immagazzinato come glicogeno nel muscolo scheletrico. Quando il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina nel muscolo scheletrico diminuisce, come avviene nelle persone con diabete, il risultato è l'incapacità di mantenere la glicemia entro valori normali. Così, **il muscolo scheletrico gioca un ruolo primario nel mantenimento di normali concentrazioni di glucosio nel sangue.**

