- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

Diabete e ipertensione arteriosa

Cesare Dal Palù

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

Key words:
ACE-inhibitors; Antihypertensive drugs; Diabetes; Hypertension; Obesity; Syndrome X.

Type II diabetes and hypertension are two pathologies which are frequently associated in adults, especially in developed countries. All the more so when patients are also obese: obesity is today, and will be in the next future, a true epidemic in these countries. These three pathologies imply a risk for cardiovascular complications much higher than that due to an isolated arterial hypertension. This increased risk is probably due to many factors: hyperglycemia, a dismetabolic syndrome (hyperdislipidemia, hyperuricemia, thrombophilia, altered Na^+-H^+ membrane exchanges = syndrome X) and hyperinsulinemia which favor atherosclerosis and clinical events.

Consequently non-pharmacological and aggressive pharmacological therapy is necessary. Even if the trials done in the last years are questionable and not totally convincing, all researchers agree that lowering blood pressure to normality is the best way to improve prognosis of these patients. Usually for this purpose we need a therapy with more than one drug.

Among the antihypertensive drugs, ACE-inhibitors (and perhaps also angiotensin receptor blockers) are preferred, especially in those hypertensives with diabetes who have also microalbuminuria or a frank proteinuria.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1170-1180)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 12 luglio 2001; accettato il 9 agosto 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Cesare Dal Palù

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi Via Giustiniani, 2 35126 Padova

In questa breve rassegna concernente una delle associazioni morbose più frequenti e pericolose per la patologia cronica cardiovascolare (quella tra ipertensione arteriosa e diabete) si farà riferimento esclusivamente al diabete di tipo II o non insulino-dipendente.

La definizione nosologica di questa forma di diabete è facile nelle forme più conclamate, quelle cioè caratterizzate da una glicemia decisamente elevata, che richiedono comunque un trattamento dietetico rigoroso e una terapia medicamentosa che nei casi estremi può essere anche insulinica. Per le forme più lievi e per quelle al confine con la normalità, la discriminante è invece più difficile e discussa. Abbiamo infatti due diversi modi per definire chi è o non è diabetico[1-4].

Da un lato ci sono i criteri stabiliti dall'American Diabetes Association (ADA) che si basano sulla glicemia a digiuno: se questa è > 126 mg% il soggetto è diabetico; se invece è tra 110 e 125 mg% si parla di "impaired fasting glucose", una condizione intermedia tra la normalità (< 110 mg%) e il diabete. Dall'altro lato ci sono invece i criteri stabiliti nel 1987 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): è diabetico chi ha una glicemia ≥ 200 mg% a 2 ore dall'assunzione di un carico orale di 75 g di glucosio ("oral glucose tolerance test"); ha una ridotta tolleranza al glucosio (IGT) se, nelle stesse circostanze, i valori glicemici sono tra 140 e 199 mg%. Anche una glicemia "casuale" (trovata cioè in un momento qualsiasi della giornata) ≥ 200 mg% può essere utilizzata per etichettare un paziente come diabetico.

A complicare le cose c'è la constatazione di fatto che gli individui i quali soddisfano al criterio ADA non sono necessariamente gli stessi che soddisfano ai criteri OMS: il che può creare qualche imbarazzo quando, negli studi controllati, il diabete non venga definito in maniera univoca. Nei grandi studi, che prevedono un numero molto elevato di pazienti, è ovvio che prevalgano comunque i criteri ADA, più semplici da ottenere ed immediati: si deve però sapere che, secondo la maggior parte degli autori, i criteri ADA sottovalutano la prevalenza sia del diabete che dell'intolleranza glucidica, per cui escluderebbero dal novero dei diabetici un certo numero di pazienti che hanno invece un metabolismo glucidico in qualche modo alterato.

L'importanza di questa esclusione è sottolineata dall'osservazione che l'iperglicemia da carico di glucosio (o postprandiale), di cui si tiene conto nei criteri OMS, avrebbe un'importanza determinante nella genesi delle complicanze cardiovascolari del diabete: i "picchi" iperglicemici postprandiali comporterebbero infatti tutta una serie di modificazioni nella composizione del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

plasma tali da determinare un impatto negativo rilevante sulla parete arteriosa e in particolare sull'endotelio, come vedremo più avanti. Cosicché, anche adottando per comodità i criteri ADA, non si può in alcun modo prescindere dagli extra-aumenti glicemici postprandiali (e/o di quelli che si hanno in corso di "oral glucose tolerance test")[5].

Quanto all'ipertensione arteriosa, come è noto si definisce oggigiorno iperteso (in base ai criteri Joint National Committee e OMS-ISH) chiunque abbia una pressione arteriosa (PA) > 140 e/o 90 mmHg[6].

L'associazione tra le due condizioni, diabete di tipo II e ipertensione, è piuttosto frequente[4,7]. Secondo l'EURODIAB IDDM[8], nei maschi la prevalenza dell'ipertensione tra i pazienti diabetici è del 16% al di sotto dei 30 anni di età, del 30% tra i 30 e i 44 anni, del 55% al di sopra dei 45 anni. A 75 anni la percentuale salirebbe addirittura al 60%. Va sottolineato che la prevalenza di ipertensione aumenta quando il diabete è caratterizzato dalla presenza di microalbuminuria (73%) o di macroalbuminuria (82%).

Dal San Antonio Heart Study[9] risulta che a 50 anni di età l'85% dei diabetici sarebbe iperteso e/o obeso; l'80% degli obesi sarebbe iperteso e/o diabetico; il 67% degli ipertesi sarebbe diabetico e/o obeso.

Come si vede, nell'associazione tra diabete di tipo II e ipertensione si inserisce un terzo elemento, vale a dire l'obesità[10], o più precisamente l'obesità "centrale", caratterizzata da un accumulo di grasso nella parte superiore del corpo (distribuzione androide) con elevato rapporto tra circonferenza alla vita e circonferenza al bacino. Va sottolineato tuttavia che l'associazione non è sempre e necessariamente triplice, perché si può avere un'associazione di obesità e diabete senza ipertensione, di ipertensione e diabete senza obesità e così via: ciò significa che l'intreccio tra le tre patologie è estremamente variabile, probabilmente per un differente condizionamento sia genetico che ambientale.

Ciò che conta è che a queste associazioni si attribuisce oggigiorno notevole importanza nella patogenesi della malattia aterosclerotica; e che, quale ne sia la causa, esse comportano per chi ne è affetto un rischio "cumulativo" molto maggiore di quello attribuibile agli individui che ne sono esenti.

L'associazione tra diabete e ipertensione può avere patogenesi e significato differenti in condizioni diverse[11,12]. Così per esempio, poiché le due condizioni sono piuttosto frequenti nelle nostre popolazioni, il trovarle associate potrebbe essere dovuto in una parte dei casi ad una semplice coincidenza, vale a dire alla coesistenza di un'ipertensione arteriosa essenziale con un diabete di tipo II dell'età media. In altri casi invece l'ipertensione può essere una conseguenza non del diabete in senso stretto ma della nefropatia diabetica, essere cioè un'ipertensione nefrogena, come è quasi la regola nel diabete di tipo I: ciò può verificarsi anche quando la nefropatia è nella fase preclinica, contrassegnata da una semplice microalbuminuria. Nella fase proteinurica della nefropatia diabetica, anche quando si tratti di un diabete di tipo II, la prevalenza dell'ipertensione può raggiungere secondo Viberti ed Earle[13] l'83% dei casi. Infine in una parte dei casi, sia pure rari, l'associazione tra diabete e ipertensione può essere fittizia, in quanto si tratta di ipertensioni secondarie in pazienti con patologie che comportano anche iperglicemia, come per esempio nel feocromocitoma, nella sindrome di Cushing, nell'acromegalia o in certe forme iatrogene (da steroidoterapia).

Rimangono quegli altri casi, e sono quelli che maggiormente interessano in questa sede, in cui diabete e ipertensione sembrano più strettamente correlati, indipendentemente dall'esistenza di una nefropatia diabetica: ed è in questi casi che molto spesso troviamo associata anche l'obesità, realizzandosi così quella triade cui oggi si attribuisce grande importanza epidemiologica e clinica anche perché sembra destinata ad essere in forte crescita nei decenni a venire. La rilevanza della triplice associazione è anche dovuta alla coesistenza di una sindrome pluridismetabolica che ad essa si accompagna (sindrome X) e che condizionerebbe pesantemente la prognosi dei pazienti che ne sono affetti[4,11,12,14].

L'aumento del rischio per malattie cardiovascolari connesso all'associazione del diabete all'ipertensione e all'obesità si manifesta non soltanto in quei pazienti nei quali il diabete è già conclamato ma anche in quelli che sono ancora nella fase della ridotta tolleranza agli zuccheri (IGT o "impaired fasting glucose") detta anche fase prediabetica. Per quel che riguarda il sovrappeso, va sottolineato che l'obesità centrale comporta un rischio di diabete di tipo II pari a 30 volte il rischio del soggetto normopeso o con obesità ginoide. Il 46% degli obesi sono anche ipertesi.

Non è facile, allo stato attuale delle nostre conoscenze, comprendere perché queste tre condizioni, obesità, diabete e ipertensione, siano a volte indipendenti l'una dall'altra, altre volte variamente accoppiate (in alcune popolazioni, come per esempio negli indiani Pima, c'è obesità e diabete ma non ipertensione; e così via), altre volte, infine, associate in una triade che è tutt'altro che rara nelle popolazioni del mondo sviluppato. Si sa però che nella maggior parte dei casi queste associazioni sono caratterizzate, come si diceva sopra, da un'importante sindrome dismetabolica, costituita da un'iperdislipidemia (aumento della trigliceridemia, diminuzione delle HDL, iperlipidemia postprandiale, prevalenza di LDL piccole e dense), da iperuricemia, da alterazioni della trombogenesi [aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) e della fibrinogenemia] oltre che da squilibri cationici cellulari (aumento degli scambi di membrana Na^+-H^+) e da disfunzione endoteliale. Tutte queste anomalie sono rilevabili soprattutto negli individui con intolleranza al glucosio o francamente diabetici e/o obesi e con ipertensione, ma sono state anche osservate nei figli normotesi di pazienti ipertesi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

Al centro dei dismetabolismi della sindrome X vengono poste oggi due anomalie che sembrano caratterizzare le varie sindromi di cui si parla, e cioè la resistenza insulinica e l'iperinsulinemia[4,12,15].

Come è noto l'azione dell'insulina si esplica attraverso il recettore insulinico per stimolare il reclutamento dei trasportatori del glucosio (GLUT 4) al fine di aumentare l'utilizzazione del glucosio stesso. La presenza di un blocco o di un rallentamento in questa rete di segnali costituisce la cosiddetta "resistenza" insulinica, che si può avere in diversi tessuti tra cui, il più importante, il tessuto muscolare. Può avere una base genetica, ad esempio per il tipo di fibre muscolari prevalenti, e/o acquisita, ad esempio per aumento del calcio libero intracellulare, per riduzione della superficie capillare nel muscolo, per un'iperattività del sistema nervoso adrenergico o per una sua risposta abnorme a stimoli fisiologici, come si ha per esempio negli ipertesi, e così via.

Filogeneticamente, l'insulinoresistenza e l'iperinsulinemia che ne consegue potrebbero essere il frutto di una selezione naturale, in quanto avrebbero consentito agli uomini che ne erano provvisti una maggior sopravvivenza in epoca di carestie, favorendo una maggior efficienza metabolica (teoria del "gene del risparmio"). Naturalmente, nelle condizioni attuali, e cioè in società affluenti dove l'offerta di alimenti è anzi esuberante, l'insulinoresistenza perde il suo effetto positivo per evidenziare gli aspetti negativi della sindrome X. Oltre alla componente genetica, giocherebbe poi anche un ruolo nella sua patogenesi un fattore ambientale, quale una carente nutrizione materna in gravidanza: da cui la prevalenza di diabete di tipo II e della sindrome da insulinoresistenza nei neonati sottopeso, come è stato dimostrato in varie popolazioni e in studi su gemelli.

C'è una vastissima letteratura, per lo più uscita in questi ultimi anni, sul fenomeno insulinoresistenza-iperinsulinemia[4,12,16] e sulle sue correlazioni con il rischio cardiovascolare: letteratura a volte contraddittoria e talvolta oscura, tanto da lasciare ancor oggi giustificati dubbi e perplessità. Volendo riassumere, per quanto possibile, un argomento così vasto e complesso, si può dire: a) che il fenomeno esiste, che è tipico del diabete di tipo II, che si ritrova nei pazienti con obesità centrale e in una parte dei soggetti ipertesi; b) che un'insulinoresistenza con iperinsulinemia può essere presente anche nella popolazione generale senza che peraltro ad essa si associno quei disordini metabolici (sindrome X) cui si accennava sopra[16]; c) che d'altra parte sembra non esservi dubbio che la maggior parte degli individui con disordini metabolici multipli abbiano anche un'insulinoresistenza.

Tra i pazienti ipertesi, con ipertensione essenziale, l'insulinoresistenza sarebbe presente nel 50-58% dei casi; tra gli ipercolesterolemici nel 55%; molto più frequente tra i diabetici, ipertrigliceridemici e con bassi valori di colesterolo HDL, dove raggiungerebbe l'84%. L'iperinsulinemia, che è strettamente dipendente dall'insulinoresistenza, sarebbe tanto più elevata quanto maggiore è il numero dei dismetabolismi presenti in un dato individuo.

Abbiamo già detto che l'insulinoresistenza, che provoca una minor capacità dell'insulina a promuovere l'assunzione e l'utilizzazione del glucosio e che può avere cause genetiche e/o ambientali, è la causa principale dell'iperinsulinemia. A sua volta l'iperinsulinemia, provocando una down-regulation dei recettori per l'insulina, accentua l'insulinoresistenza stessa. Nel momento in cui le betacellule pancreatiche non sono più in grado di far fronte a questo circolo vizioso, si ha la comparsa dell'iperglicemia, e cioè del cosiddetto diabete di tipo II.

Vediamo allora di riassumere per quanto possibile questo argomento così intricato e cioè il rapporto tra la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e le componenti la sindrome dismetabolica che l'accompagna. La sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia verrà considerata unitariamente anche se le due anomalie possono essere in taluni casi dissociate (per esempio negli insulinomi).

Sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e dislipidemia

Sembra essere il legame più forte, molto più di quello tra sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e ipertensione. Secondo Ginsberg[15] sarebbe la presenza di un'aumentata resistenza insulinica nelle cellule adipose a favorire la dislipidemia. Si avrebbe infatti un aumento dell'idrolisi dei trigliceridi in esse contenuti, da cui maggior rilascio di acidi grassi. Questo eccesso di acidi grassi, che perviene al fegato, ne stimolerebbe la capacità di sintesi per le VLDL, da cui ipertrigliceridemia. Per azione della "cholesteryl ester transfer protein" si avrebbe poi una riduzione del colesterolo contenuto nelle HDL e un aumento di particelle LDL dense e piccole, che sono più facilmente ossidabili e più facilmente penetrano nella parete arteriosa favorendo la formazione del "core" lipidico della placca aterosclerotica.

Sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e trombogenesi

Nei pazienti con insulinoresistenza si trova frequentemente un aumento del fibrinogeno, dell'attività del fattore VII e del PAI-1. Questi fattori sono probabilmente coinvolti oltre che nell'aterogenesi anche nella trombogenesi che presiede allo scatenamento degli eventi.

Tanto più elevata l'insulinemia nei pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati, tanto più alti i livelli di PAI-1 e del fattore di von Willebrand. Secondo Ginsberg[15] l'aumento del fibrinogeno può essere riferito al-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

l'obesità; l'aumento di attività del fattore VII si avrebbe soprattutto durante l'iperlipemia postprandiale; un'aumentata sintesi e secrezione di PAI-1 si avrebbe sia per stimolazione insulinica che per l'elevata concentrazione di VLDL.

In sostanza la presenza della sindrome iperresistenza insulinica-iperinsulinemia favorirebbe in vario modo la prevalenza dei fattori della trombogenesi e della coagulazione.

Sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e ipertensione

I rapporti tra insulinoresistenza-iperinsulinemia e ipertensione sono complessi e biunivoci nel senso che la stessa ipertensione può favorire la comparsa di una resistenza insulinica o aggravarla[11]. Questa insulinoresistenza "secondaria" all'ipertensione potrebbe essere dovuta a diversi fattori connessi allo stato ipertensivo. In primo luogo va ricordato che nell'iperteso essenziale l'insulinoresistenza è localizzata quasi esclusivamente nel muscolo scheletrico ed è selettiva per il metabolismo del glucosio. Il muscolo scheletrico è composto da due tipi di fibre, di tipo I e II. Quanto più grave è l'ipertensione e quanto più alte sono le resistenze vascolari, tanto più sembrano prevalere le fibre di tipo IIb, la cui presenza sarebbe sia geneticamente determinata che favorita da fattori ambientali (aumento del peso, inattività fisica): le fibre del tipo IIb sono meno vascolarizzate e meno sensibili all'azione dell'insulina.

Un secondo motivo per cui l'insulinoresistenza può essere secondaria allo stato ipertensivo è dato da una rarefazione del microcircolo, con aumento delle resistenze vascolari dovuto ad un'ipertrofia della parete arteriolare indotta dall'ipertensione. Lo conferma il rilievo che i betabloccanti, che aumentano le resistenze periferiche, peggiorano anche la resistenza insulinica. Negli stati di insulinoresistenza viene poi anche ad essere ridotta l'azione vasodilatante dell'insulina, fisiologicamente mediata da un'aumentata produzione vascolare di ossido nitrico.

Un terzo motivo potrebbe essere ritrovato in alterazioni dell'attività adrenergica, che è stimolata negli stati ipertensivi e che antagonizza l'assorbimento del glucosio indotto dall'insulina nel muscolo scheletrico.

In conclusione, una parte dei casi di insulinoresistenza che si riscontrano in soggetti ipertesi potrebbe essere diretta conseguenza dell'ipertensione stessa e non la coincidenza di due fenomeni indipendenti o addirittura collegati tra loro da una correlazione inversa.

Ovviamente, è proprio di quest'ultima che ci dobbiamo qui occupare e cioè di quelle circostanze in cui la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia, preesistente, sembra in qualche modo favorire l'insorgenza di uno stato ipertensivo. Va sottolineato che quando si parla di un'ipertensione associata al diabete e all'obesità (e perciò alla sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia) è probabile che ci si riferisca ad un particolare sottogruppo di pazienti ipertesi nella cui patogenesi la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia assume un ruolo che in altri casi non ha. Soltanto in questo senso è possibile accettare quanto affermano DeFronzo e Ferrannini[17] e cioè che l'insulinoresistenza è un comune denominatore di patologie differenti come il diabete, l'obesità e l'ipertensione: ciò è vero ma solo quando per ipertensione si intenda un particolare sottogruppo di pazienti con ipertensione "essenziale". Si spiega così anche l'affermazione di Ginsberg[15], secondo cui il rapporto tra insulinoresistenza e ipertensione è meno forte di quello esistente tra insulinoresistenza e dislipidemia, in quanto sono molti i casi di ipertensione "essenziale" nei quali non c'è insulinoresistenza.

A conferma che gli ipertesi di cui si parla appartengono pur sempre ad un particolare sottogruppo, va ricordato che l'iperinsulinemia manca in gruppi etnici ad alta prevalenza di ipertensione; che all'opposto ci sono gruppi etnici caratterizzati da alta insulinoresistenza e poca ipertensione (per esempio gli indiani Pima); che nell'insulinoma non c'è ipertensione; che obesi con valori di indice di massa corporea > 40 kg/m^2 e iperinsulinemici possono rimanere a lungo normotesi[11].

Infine, che l'associazione tra la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e lo sviluppo di uno stato ipertensivo non debba essere considerata automatica è dimostrato dal fatto che l'insulina, di per sé, è un vasodilatatore, probabilmente perché stimola l'endotelio a produrre ossido nitrico: proprietà che viene inibita dalla coesistenza di una resistenza insulinica, come nel diabete di tipo II e nell'obesità.

Dunque l'iperinsulinemia associata a ridotta sensibilità insulinica può essere, almeno in un particolare sottogruppo di pazienti, causa di ipertensione: e ciò si ha soprattutto in quei casi nei quali all'ipertensione si associa l'obesità centrale e/o il diabete di tipo II.

I meccanismi che favoriscono in questi casi l'ipertensione sarebbero essenzialmente due. Da un lato un'aumentata attività del sistema nervoso simpatico[18], probabilmente dovuta ad una stimolazione centrale o barocettoriale indotta dall'insulina e documentata da un aumento della norepinefrina plasmatica e della frequenza del polso.

Va detto, per inciso, che l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico indotto dall'insulina sarebbe a sua volta uno sfortunato prodotto collaterale di un meccanismo fisiologico tendente a limitare l'aumento del peso corporeo indotto da un eccessivo introito alimentare.

Oltre a stimolare il rilascio di norepinefrina dalle terminazioni nervose, l'iperinsulinemia induce anche una sensibilizzazione dei vasi e quindi una maggior risposta vasocostrittiva alla norepinefrina stessa e all'angiotensina II. Non si sa se ciò avviene in conseguenza dell'aumento del sodio scambiabile, di cui si è detto, o

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

per alterazioni del trasporto ionico, in particolare il controtrasporto Na^+-H^+, che provoca un aumento del Ca^{++} intracellulare; oppure infine per un'alterazione strutturale delle pareti arteriose e cioè per un'ipertrofia della media favorita dall'effetto trofico dell'insulina.

L'iperattività adrenergica sarà ancora più evidente quando al binomio diabete-ipertensione con sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia si associ anche un'obesità centrale.

Il secondo meccanismo attraverso il quale l'iperinsulinemia può favorire l'aumento della PA è un maggior riassorbimento renale di sodio[14] provocato sia dall'insulina che dalla stessa iperattività adrenergica: l'eccessivo riassorbimento di sodio non viene in questi casi compensato, come accade fisiologicamente, dalla natriuresi provocata dall'aumento di pressione che ne consegue, proprio per una ridotta capacità del rene ad eliminare il sodio (handicap natriuretico). La ritenzione sodica indotta dall'insulina potrebbe anche essere mediata da un'iperincrezione di aldosterone.

Quando la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia si accompagna ad un diabete conclamato, l'aumento del sodio scambiabile può essere favorito anche dall'esistenza della nefropatia diabetica: in questi casi la coesistenza di un aumento del Na^+ scambiabile e di un'ipervolemia con un'attività reninica plasmatica inappropriatamente alta (cioè non ridotta, come dovrebbe essere) in presenza di una ritenzione sodica e di ipervolemia potrebbe giustificare l'aumento della PA.

Sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e diabete

La sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia può precedere anche di 10-20 anni l'insorgenza di un diabete conclamato. Non soltanto, ma può essere associata ad una sindrome X completa anche 10 anni prima che il diabete si manifesti[19]. Se è vero che lo sviluppo dell'aterosclerosi e l'eccesso di rischio vanno riferiti ai dismetabolismi della sindrome X dobbiamo chiederci che cosa aggiunga il diabete stesso allo sviluppo della patologia arteriosa ed al "rischio" cardiovascolare.

Nel diabete di tipo II ritroviamo molte di quelle condizioni che caratterizzano la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia[14]: un aumento del Na^+ scambiabile (che nel diabetico può essere più rilevante quando coesista una concomitante nefropatia diabetica), una sensibilizzazione delle arterie all'azione dell'angiotensina II e della norepinefrina, un'alterazione degli scambi cationici di membrana Na^+-H^+ con aumento del calcio intracellulare.

È molto discusso il ruolo che in questo contesto possono avere altre anomalie peculiari del diabete e che non si ritrovano nell'ipertensione essenziale: in particolare l'importanza che può avere l'iperglicemia nel determinare il rischio connesso al binomio diabete e ipertensione.

La constatazione che l'aumento del rischio si ha non soltanto nei pazienti con diabete conclamato ma anche in quelli con sola IGT ha indotto a dubitare dell'importanza della glicemia come fattore di rischio indipendente. E tuttavia, quando i valori dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) sono elevati, cioè > 7.5-8 mg%, la glicazione delle proteine di parete è cospicua e si ha, specie in soggetti anziani, un irrigidimento (perdita di elasticità) dell'aorta e dei grossi vasi elastici condizionante la comparsa di quell'ipertensione sistolica che viene oggi considerata come un fattore di rischio indipendente. Anche la progressione della nefropatia sembra connessa ai livelli di HbA_{1c}, oltre che all'entità dell'aumento della PA. Infine, gli stessi valori pressori sarebbero correlati ai livelli di HbA_{1c} (indirettamente, per aumento dell'insulinemia?): tant'è vero che il controllo metabolico del diabete indurrebbe di per sé un calo della PA.

Possiamo quindi dire che il diabete, sia per le peculiari alterazioni metaboliche che comporta, sia per l'associazione con l'ipertensione e con l'obesità, sia infine per la frequente associazione con la sindrome X, è uno dei principali fattori di rischio per la patologia cardiovascolare degenerativa (aterosclerosi). Non soltanto, ma implica anche una maggiore mortalità in caso di eventi (infarto miocardico, ictus, vasculopatia periferica) sia nell'immediato che nell'evoluzione più tardiva. È anche possibile che la maggiore mortalità nel postinfarto sia in parte imputabile al fatto che in molti casi l'infarto stesso è silente, a causa della neuropatia diabetica, e quindi ignorato dal paziente e dal medico e perciò non trattato convenientemente. Il diabete comporta inoltre una più elevata incidenza di scompenso cardiaco e di mortalità per scompenso, probabilmente per la coesistenza di una miocardiopatia diabetica.

Se è vero che la presenza del diabete conferisce al quadro clinico una connotazione di maggior rischio per la sopravvenienza di cardiovasculopatie, non va tuttavia dimenticato che l'entità del rischio dipende anche da altri fattori, come per esempio quelli riconducibili alla genetica. Così per esempio si spiega come mai in alcune popolazioni il diabete condiziona bensì un aumento del rischio relativo di coronaropatia, ma il rischio assoluto rimane basso. Questa considerazione, pur non togliendo nulla alla rilevanza del diabete come fattore di rischio cardiovascolare, ridimensiona tuttavia per quelle popolazioni l'importanza dell'intervento terapeutico-preventivo di cui parleremo in seguito.

Obesità, ipertensione e diabete

Quando c'è obesità, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa è dal 30 al 50% più frequente che nel soggetto normopeso. Tra i soggetti con cospicua obesità centrale, si calcola che il 46% siano ipertesi. L'ipertensione dell'obeso è di solito sodio-sensibile e associata ad iperinsulinismo[14].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

Nell'obeso, indipendentemente dalla coesistenza di un'ipertensione arteriosa, si può ritrovare un'ipertrofia del ventricolo sinistro, di tipo per lo più eccentrico, da aumento della gittata e da ipervolemia.

D'altra parte, come si è già detto, l'obesità è anche correlata al diabete di tipo II: si calcola che in pazienti con obesità centrale il rischio di sviluppare un diabete sia 30 volte maggiore che nei normopeso.

L'importanza epidemiologica dell'obesità è dovuta al fatto che nei paesi occidentali, di pari passo con il maggior benessere, si è avuto un incremento impressionante dei casi di obesità e perciò del diabete di tipo II ad essa associato. Secondo l'OMS nel 2025 avremo circa 300 milioni di obesi, per cui "l'obesità sta diventando uno dei più importanti fattori che contribuiscono a peggiorare la salute".

In alcuni gruppi etnici il rischio del diabete correlato all'obesità cresce rapidamente anche per valori di massa corporea che nei paesi occidentali sarebbero ancora considerati accettabili, per cui queste etnie daranno negli anni a venire il maggior contributo alla crescita dei casi di diabete tipo II nel mondo. India e Cina, oltre agli Stati Uniti, saranno i paesi che nel 2025 daranno il maggior contributo alla crescita del numero di casi di diabete di tipo II correlati all'obesità.

Ricordiamo che nel San Antonio Heart Study[9] intolleranza al glucosio e ipertensione si avevano nell'80% dei soggetti obesi, in particolare quelli con obesità centrale, androide, con circonferenza alla vita maggiore di quella al bacino: e che questi soggetti obesi presentavano anche un'insulinoresistenza la cui importanza per lo sviluppo delle complicanze è stata illustrata più sopra.

Sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e aterosclerosi

L'ipotesi che insulinoresistenza ed iperinsulinemia possano favorire lo sviluppo di placche aterosclerotiche sulla parete arteriosa è tutt'altro che peregrina, tanto più se teniamo conto del fatto che la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia si associa quasi sempre con la sindrome X e quindi con dislipidemia, iperglicemia, ipercoagulabilità ematica e con l'ipertensione arteriosa, che sono tutti fattori di rischio ben conosciuti e universalmente accettati. Del resto, che l'iperinsulinemia si accompagni ad un aumento del danno arterioso è documentato sia dalla comparsa di una microalbuminuria che dal riscontro di un aumentato spessore dell'intima-media carotidea nei soggetti iperinsulinemici[15,20]. L'aumento di spessore della parete arteriosa sarebbe giustificato in questi casi dall'effetto trofico che l'insulina esercita, attraverso il recettore IGF-1, sulle cellule muscolari lisce della media, stimolandone la divisione e la migrazione nello strato sottoendoteliale: come è noto questo è uno dei processi fondamentali per la formazione della placca aterosclerotica. Anche la proliferazione dei fibroblasti sarebbe stimolata dall'insulina attraverso questo ed altri fattori di crescita (PDGF, IGF-1): da cui una maggiore rigidità della parete arteriosa e, quando è interessato il cuore, una ridotta compliance della parete ventricolare sinistra.

L'insulinoresistenza potrebbe a sua volta favorire il danno endoteliale della parete arteriosa riducendo l'azione di stimolo che fisiologicamente l'insulina esercita sulla produzione di ossido nitrico da parte dell'endotelio: e come si sa il danno endoteliale è alla base della formazione della placca aterosclerotica in quanto favorisce l'ingresso di macrofagi nel sottoendotelio e l'insudazione lipidica della parete. A determinare una sofferenza dell'endotelio contribuiscono anche l'iperglicemia (nel diabete di tipo II), l'ipertensione, l'iperdislipidemia, così spesso associati alla sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia, e forse anche fattori di alterata immunità.

Malgrado queste premesse fisiopatologiche, il rapporto tra insulinoresistenza-iperinsulinemia e aterosclerosi sarebbe meno evidente di quanto non si possa pensare. Così ad esempio secondo Warram et al.[19] il rapporto tra sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e aterosclerosi clinica sarebbe "elusivo" e non sarebbe confermato dagli studi prospettici. Va sottolineato a questo proposito che negli studi epidemiologici, sul rapporto tra sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e patologia cardiovascolare è stato detto di tutto e il contrario di tutto. C'è chi ha giudicato l'iperinsulinemia un fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari; chi ha visto limitata questa relazione ai soli individui di genere maschile; chi ai maschi ma escludendo gli individui di razza nera; chi addirittura ha negato qualsiasi correlazione tra insulinemia e rischio quando si intenda per correlazione l'attribuzione all'insulinemia del ruolo di fattore di rischio indipendente[4]. Altri infine hanno fatto notare che l'ipotesi dell'insulinemia come fattore di rischio contrasta con l'osservazione che quando i pazienti diabetici vengono trattati con insulina l'incidenza di eventi coronarici risulta inferiore a quella dei pazienti non trattati (studio UKPDS[21]).

È evidente che la complessità fisiopatologica e clinica che sottende ai rapporti tra la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia e la patologia aterosclerotica non consente semplificazioni né affermazioni conclusive. D'altra parte, un conto è ipotizzare che la sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia possa in qualche modo favorire lo sviluppo della placca aterosclerotica, un conto è stabilire una correlazione con gli eventi clinici che ne possono conseguire (fattore di rischio in senso epidemiologico). Infatti è molto probabile che insulinoresistenza e iperinsulinemia possano in qualche modo concorrere alla formazione delle placche, per tutti i motivi elencati nelle pagine precedenti, meno probabile che possano essere direttamente ricollegabili agli eventi clinici. Motivo per cui tutti i tentati-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

vi di etichettare l'insulinemia come fattore di rischio per le cardiovasculopatie, epidemiologicamente inteso, appaiono quanto meno velleitari.

Da quanto detto finora, appare evidente la complessità della materia trattata e la difficoltà di riassumerla in poche pagine, senza apparire sommari e lacunosi. Possiamo dire che:

• ipertensione e diabete di tipo II sono spesso associati e molte volte ad essi si accompagna anche l'obesità, specie se di tipo androide, centrale;

• il diabete può precedere l'insorgenza dell'ipertensione, ma altre volte è l'ipertensione a precedere la comparsa del diabete;

• non è soltanto il diabete conclamato ad avere importanza come fattore di rischio aggiunto all'ipertensione e all'obesità ma anche la semplice intolleranza al glucosio, meglio documentata dalla glicemia dopo carico orale di glucosio (IGT, criterio OMS) che dalla glicemia e digiuno ("impaired fasting glucose", criterio ADA). Sarebbero infatti deleteri per la parete arteriosa quei picchi iperglicemici che si hanno in fase postprandiale e che sono particolarmente elevati nel paziente diabetico o con IGT: tant'è vero che il valore della glicemia postprandiale sarebbe un importante predittore di mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici. L'aumento acuto della glicemia genera infatti uno stress ossidativo, per un maggior consumo delle difese antiossidanti, che attiva i processi trombogeni (aumento di fattore VII attivato, maggior sintesi di fibrinogeno, attivazione della trombina), aumenta l'ossidabilità delle LDL in quanto ricche in trigliceridi (maggiore suscettibilità all'azione della lipoproteinlipasi e formazione di LDL piccole e dense, più facilmente ossidabili), aumenta la trigliceridemia che fornisce il substrato per la formazione di lipoperossidi. Da qui l'importanza di ridurre, con la dieta e la terapia, gli extra-aumenti glicemici che si hanno in questi pazienti in fase postprandiale;

• le tre condizioni di cui si parla, ipertensione, diabete e obesità sembrano avere un momento unificante nella coesistenza di una sindrome da insulinoresistenza-iperinsulinemia: ad essa si fanno risalire sia il nesso, non sempre così chiaro, tra ipertensione e diabete e/o obesità, che l'elevata frequenza con cui si manifesta la complicanza aterosclerotica in presenza di queste tre anomalie. Non soltanto, ma diabete, obesità, ipertensione, insulinoresistenza e iperinsulinemia hanno anche in comune la cosiddetta sindrome X, una sindrome dismetabolica che comprende iperdislipidemia, iperuricemia, alterazioni dei fattori della coagulazione;

• questa costellazione di patologie, di disfunzioni fisiopatologiche e di dismetabolismi non è tuttavia sempre così uniforme come l'enunciato può far pensare: alcune componenti possono mancare, la loro entità è variabile e il loro intreccio è molto più variegato e complesso di quanto la semplificazione, che spesso viene utilizzata nella letteratura, non possa far pensare. Questa complessità, che qui si è cercato di rendere evidente e comprensibile per quanto le nostre conoscenze lo consentono, è dovuta a motivazioni che ancor oggi in parte non comprendiamo e che rendono molto difficile l'analisi delle casistiche relative a queste patologie, tra loro variamente associate, e una corretta valutazione del rischio per cardiovasculopatie che esse comportano;

• per quel che riguarda il diabete e il rischio aggiuntivo che la sua presenza comporta, va ricordato che diabete vuole anche dire iperglicemia, il cui ruolo nel condizionare la prognosi è ancora mal definito[9,22], specie nella fase precoce della IGT. È invece più facilmente comprensibile l'impatto che l'iperglicemia cronica, quando sia particolarmente elevata, può avere sullo stato della parete arteriosa: in questi casi infatti si può avere un'importante glicazione delle proteine (dall'emoglobina, alle LDL, al collagene della parete arteriosa, alle membrane basali dell'endotelio) che contribuiscono ad aggravare il danno della parete arteriosa provocato dagli altri fattori di rischio. Diabete vuole anche dire nefropatia, che può condizionare, anche quando è nelle fasi iniziali di sviluppo contrassegnate tutt'al più da una microalbuminuria, la comparsa di un'ipertensione e di alterazioni della parete arteriosa: ciò perché la microalbuminuria può essere espressione di una sofferenza funzionale dell'endotelio che non si limita ai soli vasi renali e che è la premessa di tutte quelle alterazioni della parete arteriosa che conducono infine all'aterosclerosi[23];

• a sua volta l'ipertensione arteriosa, indipendentemente o meno dall'esistenza di un'insulinoresistenza-iperinsulinemia e dalla presenza di altri fattori di rischio, è un elemento importante nella genesi, nella localizzazione e nello sviluppo della placca aterosclerotica, come è ormai universalmente e da molto tempo riconosciuto sia da tutta la medicina sperimentale che dall'osservazione clinica ed epidemiologica. E quando si parla di PA si intende sia il livello pressorio vigente nelle grosse arterie, che i fattori emodinamici (pressione di parete, "shear stress") ed umorali (renina, angiotensina, aldosterone, catecolamine) ad essa correlati.

Diabete e ipertensione: la terapia

Se è vero che i benefici attesi da un intervento terapeutico sono sempre proporzionali all'entità del rischio, non c'è alcun dubbio che dal trattamento dell'associazione di diabete e ipertensione ci si attenda un beneficio particolarmente elevato. Tutti gli studi epidemiologici confermano infatti che l'iperteso diabetico ha un rischio di complicanze cardiovascolari nettamente maggiore rispetto a quello dell'iperteso non diabetico[11]. Ciò vale soprattutto per il sesso femminile, il cui rischio complessivo in assenza di diabete è minore di quello del maschio e si avvicina invece a quello nel caso della donna diabetica: il che dimostra quanto il diabete possa aggravare il rischio connesso agli altri fattori codificati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

Nelle linee guida WHO-ISH 1999[24], relative alla classificazione e all'approccio terapeutico all'ipertensione, è scritto che la presenza di un diabete va assimilata a quella di tre o più fattori di rischio tradizionali oppure alla presenza di danno d'organo. Questo significa che l'associazione tra ipertensione e diabete comporta un rischio da definire comunque come "alto" o "molto alto" e richiede quindi l'inizio immediato di una terapia farmacologica. Reciprocamente, si è constatato che per un paziente diabetico il valore della pressione sistolica è il fattore che meglio predice sia la sopravvenienza di complicanze, che notoriamente sono per il 70-80% cardiovascolari, sia la mortalità.

Quanto ai motivi per cui il diabete conferisce all'ipertensione questo eccesso di rischio, ne abbiamo già parlato sopra. Ricordiamo che è sempre discusso il ruolo dell'iperglicemia cronica anche se, in base ai risultati dell'UKPDS[21,25], valori elevati di HbA_{1c} (> 8%) comportano, se associati ad una PA sistolica > 150 mmHg (quarto quartile), un'incidenza di complicanze macrovascolari 6 volte più elevata e una mortalità 4 volte più alta rispetto ai pazienti che sono nel quartile più basso di HbA_{1c} (< 6%) e di PA sistolica (< 130 mmHg).

Quale che sia l'importanza del valore glicemico, si calcola che l'eccesso di rischio sia riferibile al diabete o a fattori ad esso collegati per una percentuale che viene calcolata dal 50 al 75-90%.

Da queste constatazioni e considerazioni sono derivati quegli indirizzi terapeutico-preventivi, che sono stati testati in numerosi trial portati a termine negli ultimi anni. Naturalmente questi indirizzi, di cui si parlerà, valgono soprattutto per quelle popolazioni del mondo occidentale nelle quali il rischio di queste patologie cardiovascolari è maggiore. Abbiamo già detto infatti che ci sono popolazioni per le quali il rischio, per esempio di coronaropatia è molto più basso, per cui l'approccio terapeutico potrebbe anche essere differente: così in Giappone, in Francia, in Messico, nei paesi emergenti, dove il diabete fa aumentare il rischio relativo di coronaropatia ma il rischio assoluto rimane comunque inferiore a quello dei soggetti non diabetici delle popolazioni più a rischio, come quelle dei paesi del Nord Europa e degli Stati Uniti, forse per ragioni genetiche e/o ambientali ancora poco note.

Terapia non farmacologica. Abbiamo già ampiamente detto come ipertensione e diabete di tipo II si associano spesso ad obesità. Dallo studio inglese denominato UKPDS risulta che il 52% dei soggetti diabetici avevano un indice di massa corporea > 27.5 kg/m^2. Da una casistica nostrana, studiata a Verona da Muggeo et al.[26], il 60-80% dei diabetici era in sovrappeso. Secondo Bianchi et al.[20], il 65-75% dei casi di diabete di tipo II sarebbero evitati se l'indice di massa corporea venisse mantenuto al di sotto dei 25 kg/m^2.

È allora evidente l'importanza che può avere l'alimentazione (e l'attività fisica) nell'approccio terapeutico a questi pazienti. La dieta oggigiorno consigliata al paziente diabetico è relativamente ricca in carboidrati, moderatamente limitata in proteine, povera di grassi e di sale. Se il paziente è anche obeso la dieta consigliata sarà molto simile, ma con un apporto calorico nettamente ridotto. Una dieta cosiffatta, e tanto più se il paziente verrà tenuto a digiuno, comporta anche una cospicua natriuresi, con acidosi, ridotta secrezione insulinica, ridotta sensibilità all'aldosterone, ridotta attività del sistema nervoso simpatico. Si riducono conseguentemente anche la portata cardiaca, la frequenza del polso, i segni dell'ipertrofia ventricolare sinistra, l'attività reninica plasmatica, la trigliceridemia e, naturalmente, il peso corporeo. Anche la resistenza insulinica ne risulta sensibilmente ridotta. Diminuisce anche la PA, il cui calo può addirittura precedere la riduzione del peso corporeo.

È quindi evidente la rilevanza della terapia non farmacologica, come primo approccio al paziente iperteso il quale abbia anche un diabete di tipo II e/o un'obesità. Particolarmente importante potrebbe essere la riduzione dell'introito di sale nel paziente obeso, dato che la sua ipertensione sarebbe sodio-sensibile, più di quanto non lo sia l'ipertensione essenziale del normopeso. Prescindere dalla dieta per ricorrere, in via prioritaria od esclusiva, ai farmaci rischia senz'altro di vanificare ogni tentativo terapeutico (e preventivo) degno di questo nome.

La terapia non farmacologica può non essere sufficiente ad abbassare convenientemente PA e glicemia, per cui nella maggior parte dei casi è necessario associare anche una terapia farmacologica.

Terapia farmacologica. *Il diabete tipo II.* Per quel che riguarda il diabete, l'indicatore più fedele e più largamente usato per valutare il successo o l'insuccesso di una terapia è la determinazione dell'HbA_{1c} che riflette il valore glicemico medio dei giorni precedenti la determinazione.

Ricordiamo che la glicazione dell'emoglobina altera il rilascio di ossigeno ai tessuti e quindi anche ai vasi; che la glicazione delle LDL le rende più suscettibili all'ossidazione e quindi alla captazione da parte dei macrofagi, favorendo la formazione del "core" lipidico della placca aterosclerotica; che la glicazione del collageno stimola il legame con le LDL; che la glicazione delle membrane basali dell'endotelio ne favorisce l'ispessimento e la permeabilità, e così via. Si considera generalmente soddisfacente un valore di HbA_{1c} < 7-7.5%.

In letteratura c'è un certo scetticismo sui benefici che si possono ottenere con il solo controllo metabolico del diabete, che tra l'altro sarebbe molto più difficile da raggiungere che un buon controllo della PA[14] soprattutto nei trattamenti a lungo termine.

In Muggeo e Tosi[27] troviamo l'affermazione secondo la quale il calo dell'HbA_{1c} non comporta un calo significativo degli eventi cardiovascolari. Anche dallo studio UKPDS[21,25,28] traspare un certo scetticismo sugli

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

eventuali benefici che si possono avere da un abbassamento del valore di HbA_{1c}: si avrebbe infatti una riduzione degli endpoint riferiti al diabete (morte improvvisa + scompenso + ictus + insufficienza renale + amputazioni + angor + infarto miocardico) ma di entità assolutamente modesta (-12%) e ai limiti della significatività (p = 0.29). Soltanto in diabetici obesi, con l'uso della metformina in dosi tali da ridurre il valore di HbA_{1c} sotto il 7.4%, vengono segnalati risultati decisamente più soddisfacenti: riduzione del 36% dei casi di morte, del 32% degli eventi riferiti al diabete, del 30% delle macroangiopatie in genere, del 39% degli infarti miocardici. Risultati che meritano di sicuro ulteriori conferme.

L'ipertensione arteriosa. Tutti gli autori sembrano concordi nell'affermare l'importanza preminente di un buon controllo della pressione in tutti quei pazienti nei quali si trovano associati diabete, ipertensione arteriosa, e/o obesità, ai fini di un miglioramento significativo della prognosi[29,30]. Come e di quanto debba essere abbassata la pressione e con quali farmaci, è questione ancora da risolvere[31]. Purtroppo gli studi concernenti il trattamento dell'ipertensione in pazienti diabetici sono ancora molto disparati, sia per il tipo di popolazione studiata che per i farmaci usati e gli obiettivi posti, per cui sono malamente paragonabili tra loro. Tanto per fare un esempio, tre degli studi più largamente citati, lo studio SHEP[32], il Syst-Eur[33] e il Syst-China[34] concernono soltanto pazienti anziani (> 60 anni) con ipertensione prevalentemente sistolica: si tratta di casistiche assolutamente particolari che è difficile raffrontare con altre dove l'età media è più bassa e l'ipertensione è sistodiastolica.

Ma anche i risultati di questi studi sono poco comparabili tra loro e a volte sorprendenti: così per esempio si ha una riduzione di mortalità totale del 26% nello SHEP ma del 55-60% nel Syst-Eur e Syst-China; una riduzione degli ictus del 22% nello SHEP ma del 73% nel Syst-Eur; una riduzione degli infarti miocardici del 54% nello SHEP e del 69% nel Syst-Eur, un risultato inatteso se si pensa che dalla metanalisi di Collins et al.[35] su pazienti in età media la riduzione degli infarti miocardici a seguito di un trattamento antipertensivo è solo del 12% e statisticamente non significativa (!). Tanto più stupefacenti i risultati dello SHEP se si tiene conto del fatto che al calo della PA faceva riscontro un aumento, sia pur lieve, della glicemia e della colesterolemia.

Altri studi hanno invece analizzato le differenze nell'incidenza di eventi tra gruppi di pazienti ipertesi e diabetici la cui pressione era trattata in modo più o meno intensivo. Ma anche qui i paragoni tra uno studio e l'altro sono estremamente difficili.

Così per esempio nello studio HOT[36], dove si è tenuto conto della sola pressione diastolica, si è confrontata l'incidenza di eventi tra quei pazienti il cui target era una pressione di 90 mmHg con quelli il cui target era di 80 mmHg; in pratica, tuttavia, alla fine dello studio (3.8 anni) la differenza tra i due gruppi era di soli 4 mmHg sia per la pressione diastolica (81 vs 85 mmHg) che per la sistolica.

Nonostante questa piccola differenza pressoria si è avuta una riduzione degli eventi cardiovascolari superiore al 51%: ma la mortalità totale e l'incidenza di infarti miocardici e di ictus si riducevano molto meno e soprattutto in modo statisticamente non significativo. Per cui sembra difficile trarre dallo studio HOT qualche indicazione utile sul livello pressorio ottimale da raggiungere: se non quella, peraltro molto importante, che un abbassamento deciso e anche cospicuo della PA non sembra provocare alcun danno ai pazienti ipertesi, contrariamente a quanto era stato affermato da Cruickshank et al.[37], almeno quando l'abbassamento della pressione avvenga gradualmente.

Anche nello studio UKPDS[38], eseguito in Gran Bretagna su pazienti con ipertensione sisto-diastolica (> 160/90 mmHg) e in età media (53.4 anni) protratto per 8 anni, sono stati confrontati gli effetti di un trattamento intensivo (dopo 9 anni: PA media 144/82 mmHg) con quelli di uno meno intensivo (PA media 154/87 mmHg). Nei primi, sono risultati significativamente più basse l'incidenza di ictus (-44%) e di scompenso (-56%) mentre mortalità totale e infarto miocardico si abbassavano ma in modo non significativo.

Va anche detto che il numero di pazienti arruolati nei diversi studi è tutt'altro che uniforme e mai cospicuo: si va infatti dai 1548 dell'UKPDS, ai 1501 dell'HOT, ai 583 dello SHEP, ai 492 del Syst-Eur, ai 98 del Syst-China.

Qualsiasi valutazione quantitativa sugli effetti della terapia antipertensiva in pazienti diabetici ed ipertesi sembra perciò, allo stato attuale, arbitraria ed azzardata. Si può solo dire che il trattamento antipertensivo ha, nei pazienti diabetici ed ipertesi, effetti nel complesso favorevoli; e che poiché lo studio HOT ha dimostrato che abbassare la pressione anche di molto, purché gradualmente, non è nocivo, si dovrà cercare di farla scendere quanto più possibile, compatibilmente con la cenestesi dei pazienti e con l'insorgenza di effetti collaterali.

Quanto al farmaco da preferire, nei vari trial sono stati usati i farmaci più svariati, dai diuretici ai betabloccanti, ai calcioantagonisti e agli ACE-inibitori[32,33,38-41]. Nel complesso non sono emerse grandi differenze di risultati tra un gruppo di farmaci e l'altro, anche se le metodologie utilizzate per il confronto lasciano non poche perplessità: sia per la numerosità dei campioni, in molti casi decisamente insufficienti; sia perché nella maggior parte dei casi non si è trattato di monoterapie contrapposte ma piuttosto di politerapie, dato che un singolo farmaco non era sufficiente ad abbassare convenientemente la PA; sia infine perché sono stati trattati individui in età avanzata o medio-avanzata nei quali la complicanza aterosclerotica aveva già avuto tutto il tempo per svilupparsi nel corso degli anni precedenti la terapia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

Tralasceremo perciò un'analisi dettagliata di tutti gli studi concernenti questo argomento (FACET[39], ABCD[42], CAPPP[41], STOP-2[43], UKPDS[21], ecc.) perché non ci porterebbe da nessuna parte. Tanto più che sembra ancora irrisolto il problema se per ridurre l'incidenza di complicanze e la mortalità sia sufficiente abbassare la PA a valori più vicini possibile alla normalità oppure se gli effetti "ancillari" di questo o quel farmaco antipertensivo non consentano, a parità di pressione raggiunta, un risultato migliore. Preferiamo perciò limitarci a sottolineare quel che sembra incontrovertibile in base alla vastità della letteratura pubblicata in argomento e alle spiegazioni fisiopatologiche date, e cioè la preferenza che sembra doversi attribuire agli ACE-inibitori laddove ci sia una compromissione renale[44] anche iniziale, contrassegnata da una semplice microalbuminuria. Questa constatazione sembra molto importante, se si tiene conto della rilevanza che ha la microalbuminuria nel decorso della malattia ipertensiva e diabetica, non solo come segno di danno glomerulare, ma più generalmente di danno endoteliale e di indicatore prognostico negativo. Probabilmente, ma non ne abbiamo ancora la dimostrazione, i bloccanti i recettori AT_1 dell'angiotensina II dovrebbero avere gli stessi vantaggi degli ACE-inibitori.

Se vogliamo allora riassumere quanto detto sulla terapia, crediamo che nella valutazione dell'approccio al paziente iperteso e diabetico si debba tener conto più del rischio e cioè del fatto che questi pazienti sono ad alto rischio (e su questo punto pare non ci siano dubbi), che dei risultati dei trial terapeutici, molto citati ma, come abbiamo visto, discutibili quanto a impostazione, risultati e confronti. E poiché non c'è alcun dubbio che i pazienti ad alto rischio vadano trattati, e con un approccio più aggressivo di quello che si adotta per i pazienti a basso rischio, e poiché sembra altresì dimostrato che in questi pazienti i risultati migliori si ottengono abbassando decisamente la PA piuttosto che con il controllo della glicemia (UKPDS), l'ipotesi di prefiggersi un obiettivo pressorio ambizioso (≤ 130/85 mmHg) sembra senz'altro giustificata[29,30]. La presenza di una microalbuminuria o addirittura di una proteinuria franca dovrà indurre ad accentuare questo atteggiamento terapeutico.

Quanto alla scelta del farmaco, sembra indubbio che di fronte ad un paziente con microalbuminuria gli ACE-inibitori (e probabilmente anche i bloccanti i recettori AT_1 dell'angiotensina II)[44,45] si facciano preferire. Senza dimenticare tuttavia che il vero scopo da raggiungere è un abbassamento deciso della PA; e che questo risultato nella maggior parte dei casi si ottiene soltanto utilizzando una terapia di associazione, purché razionale.

Riassunto

Diabete di tipo II e ipertensione sono due condizioni frequentemente associate negli adulti, soprattutto nei paesi sviluppati. Tanto più quando ad essi si associa l'obesità che rappresenta oggi e per il prossimo futuro una vera e propria condizione epidemica. Questo complesso di patologie implica un rischio per malattie cardiovascolari molto più elevato di quello insito nell'ipertensione arteriosa isolata. Probabilmente questo maggior rischio è dovuto ad un insieme di fattori: l'iperglicemia e la glicazione proteica, la coesistenza di una sindrome dismetabolica comprendente iperdislipidemia, iperuricemia, trombofilia, alterazione degli equilibri ionici di membrana (sindrome X) e la compresenza di un'iperresistenza insulinica con iperinsulinemia che contribuisce a provocare quelle alterazioni fisiopatologiche che favoriscono lo sviluppo della placca aterosclerotica e il verificarsi degli eventi clinici. Ne consegue la necessità di una terapia, non farmacologica e farmacologica, particolarmente aggressiva. Anche se i trial fino ad oggi condotti su gruppi di ipertesi diabetici hanno dato risultati discutibili e poco convincenti, è opinione generale che un abbassamento deciso della pressione arteriosa sia la *conditio sine qua non* per una riduzione degli eventi: ciò si ottiene per lo più con una terapia antipertensiva comprendente più farmaci. Tra questi, gli ACE-inibitori (e forse i bloccanti i recettori AT_1 dell'angiotensina II) sono oggi considerati indispensabili, specie in quei pazienti ipertesi diabetici che abbiano anche una microalbuminuria o addirittura una nefropatia diabetica con proteinuria conclamata.

Parole chiave: ACE-inibitori; Diabete; Ipertensione; Obesità; Sindrome X; Terapia antipertensiva.

Bibliografia

1. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999; 354: 617-21.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1997.
4. Penna G, Bandinelli S. Diabete, ipertensione e rischio cardiovascolare. Milano: Editrice Kurtis, 2000.
5. Ceriello A. Iperglicemia post-prandiale e complicazioni cardiovascolari. Metabolismo 2000; 17: 71-5.
6. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
7. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving H. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. Diabetes Care 1994; 17: 1247-51.
8. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care 1996; 19: 689-97.
9. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.189.247 Sun, 28 Apr 2024, 12:35:16

mortality. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1998; 21: 1167-75.
10. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes, a worldwide epidemic. Br J Nutr 2000; 83 (Suppl 1): S5-S8.
11. Cerasola G, Semplicini A. Ipertensione e diabete. In: Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, ed. Ipertensione arteriosa: il contributo della ricerca italiana. Milano: Editrice Kurtis, 2000: 411-29.
12. Vecchione C, Argenziano L, Marino G, Trimarco B. I fattori metabolici. In: Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, ed. Ipertensione arteriosa: il contributo della ricerca italiana. Milano: Editrice Kurtis, 2000: 103-16.
13. Viberti GC, Earle K. Predisposition to essential hypertension and the development of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 1992; 3 (Suppl): S27-S33.
14. Laragh JH, Brenner BM. Hypertension. Vol 1. New York, NY: Raven Press, 1990.
15. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000; 106: 453-8.
16. Bonora E, Willeit J, Kiechl S, et al. Relationship between insulin and carotid atherosclerosis in the general population. The Brunneck Study. Stroke 1997; 28: 1147-52.
17. DeFronzo RA, Ferrannini L. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-94.
18. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996; 334: 374-81.
19. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose-removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in offspring of diabetic parents. Ann Intern Med 1990; 113: 909-15.
20. Bianchi S, Bigazzi R, Nenci R, Campese VM. Hyperinsulinemia, circadian variation of blood pressure and end-organ damage in hypertension. J Nephrol 1997; 10: 325-33.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-52.
22. Documento di Consenso. Compenso glicemico e malattia cardiovascolare nel diabete mellito di tipo 2: oltre la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata. Diabete 2000; 12: 215-9.
23. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systemic overview of the literature. Arch Intern Med 1997; 157: 1413-8.
24. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
25. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854-65.
26. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. The Verona Diabetes Study. Diabetologia 1995; 38: 318-25.
27. Muggeo M, Tosi F. La lezione dell'UKPDS. Metabolismo 2000; 17: 122-9.
28. Del Prato S, Purrello F. A due anni di distanza dai risultati dello studio UKPDS: quesiti e risposte. Diabete 2000; 12: 39-65.
29. White WB, Prisant LM, Wright JT. Management of patients with hypertension and diabetes mellitus: advances in the evidence for intensive treatment. Am J Med 2000; 108: 238-45.
30. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-12.
31. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus. Are all antihypertensive drug created equal? Arch Intern Med 2000; 160: 2447-52.
32. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996; 276: 1886-92.
33. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 677-84.
34. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med 2000; 160: 211-20.
35. Collins R, Peto R, McMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
36. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. 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: 1755-62.
37. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. Lancet 1987; 350: 581-4.
38. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 713-20.
39. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.
40. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998; 338: 645-52.
41. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611-6.
42. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998; 338: 645-52.
43. Scheen AJ. Clinical study of the month. The STOP-2 study of arterial hypertension in the elderly. Rev Med Liege 2000; 55: 64-6.
44. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am J Kidney Dis 2000; 36: 646-53.
45. Deedwania PC. Hypertension and diabetes. New therapeutic options. Arch Intern Med 2000; 160: 1585-94.