- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

Condizioni particolari. Ipertensione arteriosa nei diabetici

Gianpaolo Reboldi, Diego Vanuzzo*

*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Perugia, *Centro per la Lotta contro le Malattie Cardiovascolari, ASS 4 Medio Friuli, Agenzia Regionale della Sanità Friuli-Venezia Giulia, Udine*

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 5): 99-107)

Per la corrispondenza:

Dr. Gianpaolo Reboldi

Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi Via Enrico dal Pozzo 06126 Perugia

Epidemiologia e storia naturale

In tutti gli stati di alterata tolleranza glucidica è di comune riscontro la presenza di ipertensione arteriosa. Numerosi studi epidemiologici[1-3] hanno chiaramente dimostrato che l'associazione tra questi due fattori di rischio determina un significativo aumento dell'incidenza di malattia coronarica ed un severo peggioramento delle patologie cardiovascolari e renali che sono le principali cause di morte accertate nei pazienti affetti da diabete mellito (Tab. I)[4].

La prevalenza dell'ipertensione nella popolazione affetta da diabete mellito, definita in base ai criteri proposti dalle più recenti linee guida, JNC VI[5] e WHO-ISH[6] internazionali, è circa doppia rispetto alla popolazione generale ed aumenta in funzione dell'età, della durata di malattia diabetica, della presenza di complicanze micro e macroangiopatiche e di obesità. Nel diabete di tipo 1 la prevalenza varia tra il 25 ed il 50% in funzione della presenza di nefropatia, mentre nel diabete di tipo 2 una larga maggioranza dei pazienti, oltre il 70%, presenta valori pressori superiori alla norma. Indipendentemente dal tipo di diabete, la prevalenza di ipertensione è maggiore nei maschi rispetto alle femmine fino ai 50 anni di età, mentre successivamente il rapporto di prevalenza si inverte[7].

La storia naturale dell'ipertensione è sostanzialmente diversa nei due tipi di diabete (Tab. II). Nel tipo 1, la pressione arteriosa è generalmente normale al momento della diagnosi di diabete e spesso si mantiene entro i limiti per molti anni a seguire. La diagnosi di ipertensione si accompagna spesso ed indipendentemente dall'età, all'esordio della nefropatia diabetica, di cui ne accelera la progressione secondo una precisa relazione tra valori pressori ed aumento dell'escrezione urinaria di albumina. In questi pazienti, l'evoluzione nel tempo della pressione arteriosa è caratterizzata da un aumento progressivo sia dei valori sistolici che diastolici. Nel tipo 2, l'ipertensione è spesso presente al momento della diagnosi di diabete ed è caratterizzata sia dall'espansione del volume che da un aumento delle resistenze vascolari probabilmente secondario alla condizione di accelerata aterosclerosi tipica di questi pazienti. Oltre al diabete ed all'ipertensione sono di comune riscontro l'obesità centrale, l'insulino-resistenza, la dislipidemia e l'iperuricemia, ovvero tutti i principali fattori che compongono il quadro della sindrome plurimetabolica[8]. In questi pazienti, si assiste ad un progressivo incremento della pressione sistolica che non è proporzionale all'andamento della pressione diastolica. Questo spiega, oltre l'età avanzata di questa popolazione, l'elevata prevalenza di ipertensione sistolica isolata nel diabete di tipo 2. In analogia con il diabete di tipo 1, anche in questi pazienti si riscontra frequentemente un aumento dell'escrezione urinaria di albumina, ma contrariamente a quanto si osserva nel diabete di tipo 1, l'associazione tra progressione della nefropatia diabetica ed ipertensione non è altrettanto ben definita. Il diabete di tipo 2 peggiora significativamente il rischio coronarico globale a parità di altri fattori di rischio, come sottolineato anche dalle linee guida intersocietarie europee[9] dove la carta del rischio coronarico prevede una specifica sezione per diabetici. Ad esempio un uomo di 50 anni con una lieve ipertensione sistolica (160 mmHg), non fumatore, con un colesterolo totale di 220 mg/dl ha, secondo la carta, un rischio decennale dal 10 al 20%, ma se alle stesse condizioni si associa il diabete, il rischio raddoppia dal 20 al 40%.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

Tabella I. Distribuzione delle cause di morte in pazienti affetti da diabete mellito.

Cause di morte	Diabete mellito (%)	
	Tipo 1	Tipo 2
Cardiopatia coronarica	27	34
Ictus	10	9
Altre malattie cardiovascolari	7	7
Insufficienza renale	18	11
Diabete	4	3
Neoplasie maligne	10	14
Malattie gastroenteriche	4	7
Malattie infettive	3	2
Malattie respiratorie	3	2
Altre	14	11

Da Stephenson et al.[4], modificata.

Tabella II. Caratteristiche dell'ipertensione nel diabete.

Tipo 1
- Generalmente assente al momento della diagnosi di diabete
- Lo sviluppo di ipertensione è spesso associato all'esordio della nefropatia
- L'ipertensione accelera marcatamente la progressione della nefropatia
- I valori pressori sistolici e diastolici aumentano in modo proporzionale

Tipo 2
- Generalmente presente al momento della diagnosi di diabete
- L'ipertensione si associa quasi costantemente all'obesità ed è strettamente correlata all'età
- L'ipertensione è presente indipendentemente dalla nefropatia
- I valori pressori sistolici e diastolici non aumentano in modo proporzionale

Fisiopatologia dell'ipertensione nel diabete

Non esiste ad oggi un'evidenza definitiva circa i meccanismi eziopatogenetici dell'ipertensione associata al diabete mellito. Molto probabilmente si tratta di una complessa interrelazione tra fattori genetici predisponenti all'ipertensione e le alterazioni metaboliche tipiche del diabete. Una serie di fattori contribuiscono alla genesi ed al mantenimento dell'ipertensione in corso di diabete mellito, riassunti nella tabella III. L'iperglicemia determina un aumento dell'osmolarità dei fluidi extracellulari che si associa ad un'espansione del volume plasmatico. Inoltre, la condizione di iperglicemia di per sé inibisce il rilassamento endotelio-dipendente, aumenta il calcio libero intracellulare e stimola la trascrizione dei geni per i fattori di crescita che agiscono sulle cellule muscolari lisce dei vasi. All'espansione del volume plasmatico contribuisce anche un aumento del *pool* di sodio scambiabile, frequente nei soggetti diabetici, ma non peculiare poiché questa alterazione è stata descritta anche in soggetti con normale tolleranza glucidica. Oltre al sodio, possono contribuire all'aumento del volume plasmatico una serie di alterazioni della secrezione e della regolazione di alcuni ormoni, tra i quali il peptide natriuretico atriale, che peraltro regrediscono con il ripristino della normoglicemia. Il sistema renina-angiotensina è stato estensivamente studiato nei pazienti con diabete ed ipertensione. Molti studi[10] hanno dimostrato una riduzione dell'attività reninica plasmatica che trova la sua giustificazione in alcuni fattori tra i quali ricordiamo: un'espansione del volume extracellulare, una ridotta sintesi e secrezione di renina nelle cellule iuxtaglomerulari, una ridotta conversione di prorenina in renina[11]. Tuttavia a questa situazione si oppongono una maggior autonomizzazione della renina[12], che risulta meno regolabile[13], un aumento dell'attività dell'ACE[14] ed un'attivazione del sistema renina-angiotensina intrarenale[15,16] che spiegherebbero gli effetti protettivi degli ACE-inibitori (vedi oltre), ed infine la possibilità che a livello renale la conversione da angiotensina I in angiotensina II sia mediata da enzimi non ACE[17], fatto che apre interessanti prospettive ai nuovi farmaci inibitori dei recettori AII dell'angiotensina. All'aumento dei valori pressori nei pazienti diabetici potrebbero inoltre contribuire un aumento della sensibilità vascolare alla noradrenalina ed all'angiotensina ed una riduzione dell'effetto vasodilatatore mediato dalla bradichinina[18].

Tabella III. Fisiopatologia dell'ipertensione nel diabete mellito.

Volume plasmatico	Aumentato
Pool del sodio	Aumentato
Trasporto ionico di membrana	Alterato
Insulino-resistenza	Presente nel tipo 2 (anche nel tipo 1 con microalbuminuria)
Attività reninica plasmatica	Normale o bassa
Resistenze vascolari periferiche	Aumentate
Risposta agli stimoli pressori	Aumentata
Sensibilità barorecettoriale	Ridotta
Compliance vascolare	Ridotta
Aumento escrezione urinaria di albumina	Frequente

Oltre ai fattori precedentemente esposti, negli ultimi anni numerosi studi hanno indagato il possibile ruolo dell'insulino-resistenza e della ridotta clearance metabolica dell'insulina nella patogenesi dell'ipertensione[19,20]. L'associarsi di questi due fattori conduce ad un aumento dei livelli plasmatici di insulina (iperinsulinemia) riscontrabile in una serie di condizioni cliniche tra le quali l'ipertensione essenziale, l'obesità, il diabete di tipo 2 e l'intolleranza ai carboidrati. Anche nel diabete di tipo 1, caratterizzato dalla ridotta o assente secrezione beta-cellulare, l'iperinsulinemia può essere presente come conseguenza della non fisiologica via di somministrazione dell'ormone e/o di un inadeguato modello terapeutico. Recenti studi epidemiologici hanno evidenziato un possibile ruolo causale dell'iperinsulinemia nella patogenesi dell'ipertensione. Sia nel San Antonio Heart Study[21] che nello studio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

di Gothenburg[22] il rischio relativo per lo sviluppo di ipertensione è risultato significativamente più elevato (tra 2 e 3 volte) nei pazienti con livelli di insulinemia a digiuno nel terzile o nel quartile superiori della distribuzione. L'iperinsulinemia può determinare, o quantomeno aggravare, l'ipertensione attraverso diversi meccanismi. Tra questi sembra essere particolarmente importante una riduzione della vasodilatazione endotelio-dipendente. In condizioni normali, l'insulina aumenta il tono simpatico a sua volta responsabile di un incremento dei valori pressori, ma allo stesso tempo induce vasodilatazione con una conseguente riduzione della pressione. Il risultato netto di queste due opposte tendenze è una pressione arteriosa sostanzialmente invariata o solo modestamente ridotta. In presenza di ipertensione l'effetto vasodilatatore dell'insulina è ridotto e a causa del potenziamento dell'attivazione del sistema simpatico indotto dall'ormone si determina un incremento dei valori pressori. Ad ulteriore spiegazione del possibile ruolo patogenetico dell'iperinsulinemia contribuiscono altri fattori. L'insulina favorisce la ritenzione di sodio che a sua volta si rende responsabile di un'espansione del volume plasmatico. Inoltre, l'insulina stimola l'attività di alcuni sistemi di trasporto ionico di membrana tra i quali la Na^+-K^+-ATPasi ed il sistema di controtrasporto Na^+-H^+. L'effetto dell'insulina su questi sistemi di trasporto potrebbe condurre sia ad un'alterazione delle concentrazioni ioniche nelle cellule muscolari lisce delle parete vasale (con una conseguente alterata risposta agli stimoli vasomotori) che ad un aumento del riassorbimento di sodio ed altri cationi da parte delle cellule tubulari renali. L'insulina sembra essere inoltre un determinante indipendente della massa ventricolare sinistra e della sua geometria nell'ipertensione essenziale[23]. Infine, a favore del ruolo dell'iperinsulinemia nella patogenesi dell'ipertensione depongono alcuni studi condotti con farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazonici). Infatti, la riduzione dei livelli insulinemici associata all'uso di questi farmaci determina una significativa riduzione dei valori pressori indipendente dal trattamento antipertensivo.

Valutazione diagnostica del paziente diabetico ed iperteso

Quando in un paziente diabetico si riscontrano valori pressori elevati, oltre alle abituali valutazioni da eseguire in tutti i casi di nuova diagnosi di ipertensione, il *work-up* diagnostico dovrebbe includere:
- misurazione della pressione in clino ed ortostatismo e valutazione dell'eventuale ipotensione posturale;
- valutazione del grado di controllo metabolico;
- determinazione dell'escrezione urinaria di albumina o del rapporto albuminuria/creatininuria (Fig. 1);
- esame del fondo dell'occhio ed eventuale fluorangiografia;
- ricerca dei segni di malattia vascolare periferica;
- ricerca dei segni di neuropatia diabetica autonomica.

Prima dell'inizio della terapia antipertensiva, può risultare utile l'esecuzione di un monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nelle 24 ore[24]. Va anche segnalata l'utilità clinica dell'ecocardiogramma standard e dell'eco-Doppler dei tronchi epiaortici.

Trattamento

Il trattamento precoce dell'ipertensione nel paziente diabetico è fondamentale ed irrinunciabile. Le principali linee guida internazionali per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione[5,6] includono il diabete tra i fattori di rischio principali e raccomandano un tempestivo, se non immediato, inizio del trattamento farmacologico dell'ipertensione accompagnato da un opportuno intervento sui fattori di rischio modificabili e sullo stile di vita. È infatti noto che un precoce ed efficace controllo pressorio determina una

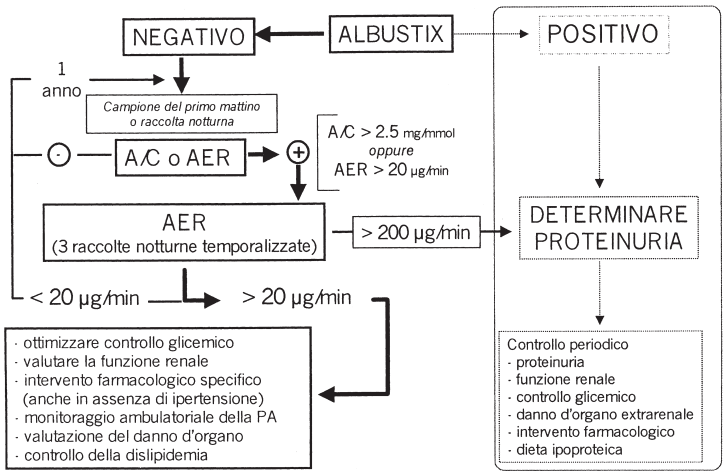

Figura 1. *Modello operativo per lo screening della nefropatia diabetica. PA = pressione arteriosa.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

significativa riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare e rallenta la progressione della nefropatia e della retinopatia diabetica. In particolare, nel diabete di tipo 2 un'efficace terapia antipertensiva riduce significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari indipendentemente dal grado di controllo metabolico. Tuttavia, in assenza di complicanze renali, retiniche o di altri segni di danno d'organo, è assolutamente consigliabile attuare un piano di intervento terapeutico fondato inizialmente solo sulle modifiche dello stile di vita e sull'ottimizzazione del controllo glicemico. Sono di particolare rilevanza il controllo dell'apporto calorico ed il contenuto di sodio nella dieta, l'esercizio fisico, l'abolizione del fumo e la riduzione dell'alcool. Per quanto riguarda il controllo metabolico, il paziente diabetico di tipo 1 deve essere inserito in un programma di terapia insulinica intensificata secondo lo schema presentato in figura 2. L'ottimizzazione del controllo metabolico è un obiettivo prioritario anche nel diabete di tipo 2 e deve essere conseguito sia con misure dietetiche che farmacologiche, in particolare con farmaci insulino-sensibilizzanti. Tra gli interventi terapeutici assume oggi particolare rilevanza un intervento mirato alla correzione delle alterazioni tipiche della sindrome plurimetabolica ed in particolare della dislipidemia[25]. La dieta, l'attività fisica, la correzione anche farmacologica della dislipidemia e dell'iperuricemia possono essere utilmente associate all'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti. Di questi farmaci è attualmente disponibile la metformina, che ha un effetto di miglioramento della resistenza insulinica soprattutto a livello epatico. Ne deriva una diminuzione della glicemia e dell'iperinsulinemia, che si associa ad una riduzione delle VLDL e delle LDL, con effetti positivi sul rischio cardiovascolare. Recentemente è stata sviluppata una nuova classe di farmaci, i tiazolidinedioni, che migliorano la sensibilità insulinica a livello di tutti gli organi bersaglio, quali fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo. È utile infine ricordare che alcuni farmaci comunemente impiegati nel trattamento dell'ipertensione possono peggiorare l'insulino-resistenza e la dislipidemia e quindi sarebbe opportuno preferire, se non sussistono precise indicazioni, farmaci ad azione positiva o "neutra" dal punto di vista metabolico (Fig. 3).

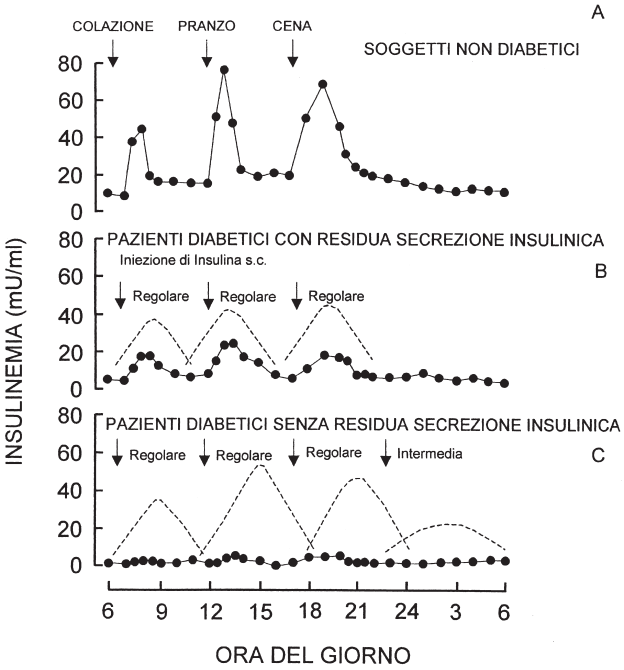

Figura 2. *Modelli di terapia insulinica nel diabete di tipo 1. Rispetto alla dinamica della secrezione insulinica dei soggetti con normale tolleranza glucidica* (A)*, nei pazienti diabetici con residua secrezione insulinica* (B) *è sufficiente somministrare insulina regolare prima di ogni pasto principale* (frecce)*. Nei pazienti diabetici con perdita totale della secrezione endogena di insulina* (C) *è necessaria un'ulteriore somministrazione serale di insulina intermedia per la copertura del fabbisogno insulinico notturno.*

Obiettivi pressori nel paziente diabetico iperteso

Il problema dell'obiettivo pressorio ottimale nei pazienti diabetici ipertesi è oggetto di una vivace discussione scientifica e merita alcune considerazioni specifiche. Recentemente l'American Diabetes Association in un *Position Statement* in merito agli standard di cura da applicare nel trattamento del diabete ha proposto alcuni obiettivi pressori da conseguire nel paziente iperteso[26,27], ripresi anche da un comitato intersocietario italiano[28]. In particolare, secondo questi documenti, l'obiettivo primario è una riduzione dei valori pressori al di sotto di 130/85 mmHg sia in presenza che in assenza di nefropatia diabetica. Per i pazienti con ipertensione sistolica isolata con valori > 180 mmHg l'obiettivo è una pressione < 160 mmHg, mentre per i pazienti con valori di pressione sistolica compresi tra 160 e 179 mmHg si deve puntare ad una riduzione di 20 mmHg. Se questi obietti-

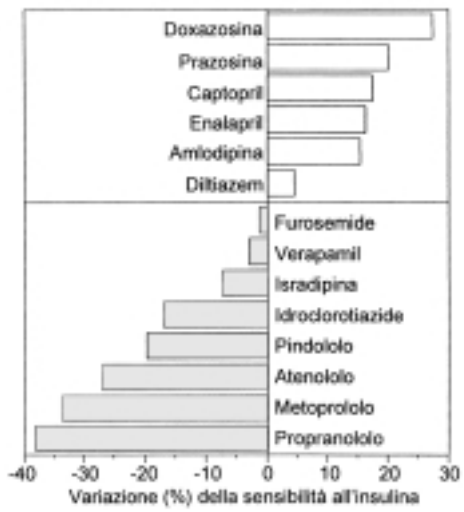

Figura 3. *Modificazione (%) della sensibilità insulinica in pazienti ipertesi trattati con diverse classi di farmaci antipertensivi.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

vi sono ben tollerati potrebbe essere utile ridurre ulteriormente la pressione sistolica fino a raggiungere valori < 140 mmHg. Il raggiungimento degli obiettivi pressori sopraindicati potrebbe tuttavia risultare particolarmente difficoltoso nella pratica clinica soprattutto nel diabete di tipo 2. In questi pazienti è ragionevole e di sicuro beneficio, come dimostrato dallo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), adottare inizialmente un target di valori pressori < 150/85 mmHg (con valori in corso di trattamento pari a 144/82 mmHg). In caso di nefropatia conclamata, con una proteinuria > 1 o 2 g/die, andrebbe attentamente valutata, sia in termini di tollerabilità che di possibile beneficio, una riduzione dei valori pressori fino a 120/75 mmHg[29].

Terapia farmacologica dell'ipertensione

Il trattamento farmacologico dell'ipertensione nei pazienti diabetici deve essere iniziato quando le modifiche dello stile di vita e l'ottimizzazione del controllo metabolico non consentano un adeguato controllo dei valori pressori. In pazienti con valori pressori < 179/109 mmHg, in assenza di microalbuminuria o di altri fattori di rischio, tali misure possono essere protratte fino a 3 mesi prima di iniziare il trattamento farmacologico, che invece deve essere iniziato contestualmente alla diagnosi in pazienti con micro o macroangiopatia, segni di danno d'organo o valori pressori ≥ 180/110 mmHg. La scelta del farmaco con il quale iniziare la terapia deve essere operata in primo luogo in funzione della presenza o dell'assenza di nefropatia diabetica[30] e sono da privilegiare, salvo specifiche indicazioni, i farmaci privi di effetti negativi sul metabolismo glucidico e lipidico. Inoltre, possono risultare particolarmente efficaci per l'ottimizzazione del controllo pressorio i farmaci in grado di garantire una copertura costante nell'arco delle 24 ore. Infatti, un fenomeno che non di rado si osserva nei pazienti diabetici è l'assenza del fisiologico ritmo giorno-notte della pressione arteriosa che determina un ulteriore, ed assai significativo incremento del rischio di eventi cardiovascolari. La tabella IV riporta vantaggi ed effetti indesiderati di alcuni farmaci antipertensivi di cui descriveremo in seguito i principali.

Diuretici. La riduzione del contenuto di sodio nella dieta e l'impiego di diuretici a bassa dose sono misure terapeutiche di sicura efficacia nel trattamento dell'iperteso diabetico. Questi pazienti presentano spesso una tendenza all'espansione del volume plasmatico e quindi la restrizione del sodio e l'impiego di un diuretico a bassa dose consentono un'efficace riduzione della pressione arteriosa. L'impiego di diuretici a dosi elevate ed in monoterapia dovrebbe essere invece evitato per gli effetti metabolici avversi (ipopotassiemia, iperlipidemia, peggioramento dell'insulino-resistenza ed iperglicemia) ed il possibile aumento del rischio cardiovascolare descritto nei pazienti diabetici ipertesi trattati con 50 mg di idroclorotiazide. D'altro canto è altresì noto che l'impiego di tiazidici a bassa dose, ad esempio 12.5-25 mg/die di idroclorotiazide o farmaci equivalenti, previene, o quantomeno riduce significativamente, l'ipopotassiemia, l'iperglicemia, l'aumento dei trigliceridi e dell'acido urico e non ha effetti negativi sulla sensibilità all'insulina. Inoltre, l'impiego di diuretici tiazidici a bassa dose non aumenta il rischio cardiovascolare. I risultati dello studio SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Patients)[31] condotto in pazienti con ipertensione sistolica isolata (condizione di assai frequente riscontro nei pazienti con diabete di tipo 2) hanno evidenziato un significativo miglioramento degli *outcomes* cardiovascolari nei pazienti trattati con clortalidone ad un dosaggio di 12.5-25 mg/die. In particolare, il beneficio assoluto, in termini di numero di eventi evitati, è risultato circa doppio per i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici.

Infine, l'impiego di questi farmaci risulta particolarmente vantaggioso quando associato ad un ACE-inibitore. Infatti, l'aumento della renina e dell'angiotensina II causato dall'ipovolemia farmaco-indotta che normalmente limita l'efficacia dei diuretici, viene ad essere controllato dal concomitante uso dell'ACE-inibitore. L'associazione con un ACE-inibitore consente inoltre di minimizzare, se non di annullare, gli effetti metabolici negativi dei diuretici sulla base di meccanismi che non sono ad oggi completamente chiariti.

Betabloccanti. I betabloccanti senza attività simpaticomimetica intrinseca si sono da anni dimostrati in grado di ridurre nei pazienti ipertesi la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Inoltre, il loro impiego è in grado di prevenire il reinfarto e la morte improvvisa e riduce la mortalità complessiva nel periodo successivo all'infarto miocardico. In pazienti ipertesi con diabete di tipo 1 e nefropatia trattati con metoprololo è stata osservata in alcuni studi una riduzione significativa della velocità di progressione del danno renale.

Anche se sussistono alcune limitazioni circa l'impiego di questi farmaci nel paziente diabetico (soprattutto di tipo 1) dovute ai ben noti effetti negativi sul metabolismo glucidico e lipidico e al possibile peggioramento della malattia vascolare periferica, i betabloccanti sono efficaci per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti diabetici. Come ben documentato dallo studio UKPDS[29], condotto in pazienti con diabete di tipo 2, l'atenololo è risultato efficace quanto il captopril sia in termini di controllo dei valori pressori che di riduzione del rischio di ictus, scompenso cardiaco e complicanze microvascolari.

ACE-inibitori. Questi farmaci hanno alcuni peculiari vantaggi nel trattamento dell'ipertensione nel paziente diabetico. L'impiego degli ACE-inibitori determina una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina e rallenta la progressione della nefropatia diabetica in qualsiasi stadio sia in pazienti ipertesi che in soggetti normo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

Tabella IV. Vantaggi ed effetti indesiderati di alcuni farmaci antipertensivi comunemente impiegati nei pazienti diabetici.

Classe farmacologica	Vantaggi	Effetti indesiderati
ACE-inibitori	↓ escrezione urinaria di albumina e rallentano la progressione della nefropatia Effetto neutro su lipidi Possono migliorare l'insulino-resistenza Minimizzano gli effetti metabolici negativi dei diuretici	Iperpotassiemia (ipoaldosteronismo) Deterioramento della funzione renale nella malattia nefrovascolare (bilaterale)
Calcioantagonisti	Terapia della cardiopatia coronarica (verapamil, diltiazem) ↓ escrezione urinaria di albumina Essenzialmente neutri sui lipidi, non hanno effetti negativi sulla glicemia e sulla secrezione insulinica	Brusca riduzione pressoria con farmaci a breve durata d'azione
Antagonisti adrenergici		
β-bloccanti cardioselettivi	Efficaci nella cardiopatia coronarica	↑ insulino-resistenza Mascheramento dell'ipoglicemia, ↑ trigliceridi e ↓ HDL Come i non cardioselettivi a dosi elevate
β-bloccanti non cardioselettivi	Efficaci nella cardiopatia coronarica e nell'ipertensione	Come i cardioselettivi e inoltre: Prolungano il recupero dall'ipoglicemia Aggravano la malattia vascolare periferica Iperpotassiemia
α- e β-bloccanti		Come i non cardioselettivi
Inibitori adrenergici periferici		Ipotensione ortostatica Ritenzione di sodio
Inibitori adrenergici centrali	Non hanno effetti avversi su lipidi e glicemia	Sedazione
α_1-bloccanti	Migliorano il quadro lipidico e l'insulino-resistenza Utili nell'ipertrofia prostatica	Ipotensione posturale
Diuretici		
Tiazidici	Aumentano l'efficacia di altri farmaci Minimizzano la ritenzione di sodio quando associati a farmaci che la determinano	Iperglicemia (diabete tipo 2) Ipercolesterolemia
Diuretici dell'ansa	Efficaci nell'insufficienza renale	Come i tiazidici
Vasodilatatori ad azione diretta	Non hanno effetti avversi su lipidi e glicemia	Possono aggravare la malattia coronarica Ritenzione di sodio

tesi. Numerose società scientifiche internazionali[5,6,26,27] concordano nel porre una precisa indicazione al tempestivo inizio del trattamento con ACE-inibitori nei pazienti con nefropatia diabetica incipiente (microalbuminuria) anche se clinicamente normotesi. L'effetto protettivo degli ACE-inibitori è solo in parte riconducibile ad una riduzione della pressione intraglomerulare e dipende principalmente da uno specifico effetto di renoprotezione indipendente dalla riduzione dei valori pressori. Il meccanismo alla base della renoprotezione è da ricondurre, oltre che alla riduzione degli effetti negativi emodinamici, all'inibizione dell'azione trofica sulle cellule mesangiali esercitata dall'angiotensina II a livello renale. Molto interessante, nel recente studio HOPE[32], la marcata riduzione conferita dal ramipril a livello delle complicanze del diabete e di nuovi casi di diabete.

Oltre all'effetto positivo sulla nefropatia, gli ACE-inibitori sembrano rallentare anche la progressione della retinopatia diabetica, ma i risultati in tal senso sono da considerarsi ancora preliminari. L'impiego degli ACE-inibitori peraltro può migliorare la funzione endoteliale in assenza di effetti negativi sul metabolismo lipidico e glucidico. Infatti, alcune molecole di questa classe sembrano migliorare la sensibilità all'insulina ed aumentare l'utilizzazione del glucosio anche se i meccanismi alla base di questo effetto non sono completamente noti. È stato ipotizzato che la formazione di chi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

nine possa determinare un aumento del flusso ematico muscolare e quindi una migliore insulinizzazione periferica con conseguente aumento dell'utilizzazione di glucosio.

I vantaggi che derivano dall'impiego degli ACE-inibitori sono di assoluto rilievo clinico e debbono pertanto essere considerati farmaci di primo impiego per il trattamento dell'ipertensione nel paziente diabetico soprattutto quando sia presente nefropatia o retinopatia. A tal proposito, abbiamo a disposizione chiare evidenze cliniche e sperimentali circa il loro specifico effetto protettivo solo in minima parte condiviso da altri farmaci comunemente impiegati nel trattamento dell'ipertensione. Una precauzione che è consigliabile adottare durante la terapia con ACE-inibitori è rappresentata da un attento monitoraggio del controllo glicemico poiché l'impiego di questi farmaci potrebbe determinare un incremento degli episodi di ipoglicemia.

Antagonisti dell'angiotensina II. Questi farmaci hanno un'efficacia antipertensiva sovrapponibile a quella degli ACE-inibitori. Studi recenti, sia clinici che sperimentali, hanno dimostrato un effetto renoprotettivo diretto di questi farmaci paragonabile a quanto osservabile con gli ACE-inibitori. Pur in assenza di studi clinici di lunga durata, è ipotizzabile un preciso ruolo per questi composti come farmaci di primo impiego nei pazienti diabetici con nefropatia. Attualmente, il loro impiego clinico potrebbe essere raccomandabile in due situazioni: in monoterapia o in associazione con altri farmaci nei pazienti con intolleranza agli ACE-inibitori; in associazione con gli ACE-inibitori nei pazienti con rapida progressione del danno renale.

Calcioantagonisti. I composti diidropiridinici sono potenti vasodilatatori in grado di ridurre assai significativamente le resistenze totali periferiche. Uno degli aspetti ancora controversi circa la possibilità di impiego di queste molecole nel paziente diabetico è l'effetto negativo sulla proteinuria riscontrato in corso di trattamento con preparazioni a breve durata d'azione a base di nifedipina. Nel corso di questi studi, nonostante una significativa riduzione dei valori pressori, si è osservato un importante aumento dell'escrezione urinaria di albumina[33]. Tuttavia, questo effetto non solo non è stato confermato in corso di studi con calcioantagonisti a lunga durata d'azione, ma addirittura per queste ultime molecole è stato osservato un effetto antiproteinurico. Va comunque ricordato che l'effetto protettivo dei calcioantagonisti a lunga durata d'azione sull'escrezione di albumina è minore di quello degli ACE-inibitori ed è probabilmente mediato da un effetto emodinamico piuttosto che da un'azione renoprotettiva diretta.

Dal punto di vista metabolico i calcioantagonisti diidropiridinici possono essere considerati neutri. Durante trattamento con questi farmaci non è stato osservato alcun peggioramento del metabolismo glucidico e lipidico in pazienti diabetici.

Alla classe dei calcioantagonisti appartengono inoltre i composti benzodiazepinici (diltiazem) ed i papaverino-derivati (verapamil). Queste molecole uniscono ad una buona efficacia antipertensiva l'assenza di effetti metabolici negativi. Inoltre, il diltiazem sembra in grado, sulla base di esperienze preliminari, di ridurre significativamente la proteinuria nel paziente diabetico con nefropatia.

Nel complesso quindi i calcioantagonisti sono dei farmaci efficaci per il controllo della pressione arteriosa, sono privi di effetti metabolici negativi e possono ridurre la proteinuria anche se in misura minore rispetto agli ACE-inibitori[34]. Tuttavia, studi recenti hanno posto severe ombre circa il possibile impiego dei composti diidropiridinici nei pazienti con diabete di tipo 2. In particolare, lo studio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)[35] e lo studio FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Event Trial)[36], entrambi condotti in pazienti con ipertensione e diabete di tipo 2, hanno evidenziato un notevole aumento del rischio di eventi cardiaci associato all'uso di nisoldipina (ABCD) ed amlodipina (FACET) rispetto a enalapril (ABCD) e fosinopril (FACET). L'aumento del rischio nei pazienti diabetici trattati con calcioantagonisti è stato spiegato sulla base di alcune evidenze sperimentali. La composizione lipidica, in particolare il rapporto tra colesterolo e fosfolipidi, delle membrane cellulari sarebbe profondamente alterata nei diabetici e ciò potrebbe condurre ad un accumulo di molecole lipofile, come l'amlodipina, con effetti deleteri sulla proprietà della molecola ed un conseguente aumento dell'effetto farmacologico. Questa ipotesi, pur suggestiva, non è stata confermata poiché nessuno degli studi condotti specificamente per valutare il contenuto relativo di colesterolo delle membrane cellulari di pazienti diabetici ha dimostrato significative alterazioni. Inoltre, a tutt'oggi, nessuno studio ha permesso di documentare che un accumulo di calcioantagonisti a livello delle membrane cellulari determini una così evidente alterazione delle proprietà farmacologiche. Dal punto di vista clinico, i risultati di due recentissimi studi, HOT[37] e Syst-Eur[38,39], hanno chiaramente dimostrato che il trattamento con calcioantagonisti riduce la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici ipertesi. Nello studio HOT, dove i pazienti erano trattati con felodipina come primo farmaco, è stato osservato che il minor target di pressione diastolica (< 80 mmHg) era associato ad una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari solo nei pazienti con diabete di tipo 2, mentre non è stato rilevato un beneficio altrettanto significativo nel gruppo di ipertesi non diabetici che hanno raggiunto lo stesso target di pressione diastolica.

Analogamente, lo studio Syst-Eur ha dimostrato che un trattamento basato su nitrendipina era in grado di ridurre nei pazienti con diabete di tipo 2 ed ipertensione gli eventi cardiovascolari totali di ben il 69% (rispetto al 26% nei non diabetici) e gli ictus non fatali del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

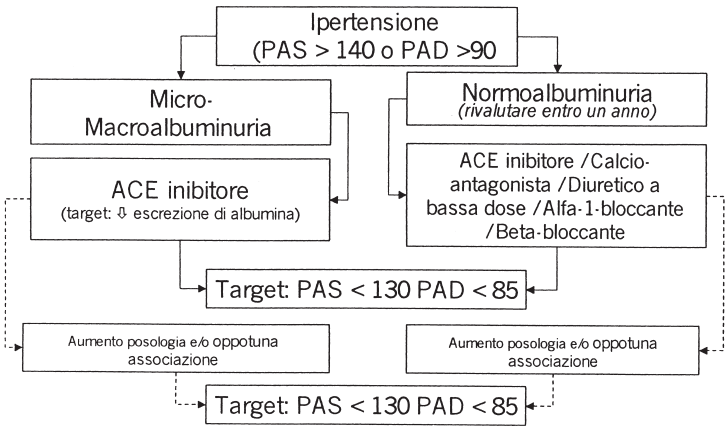

Figura 4. *Modalità di intervento farmacologico nel diabetico iperteso di nuova diagnosi in funzione della presenza o assenza di microalbuminuria. PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.*

73% (rispetto al 38% nei non diabetici). Quindi, i risultati di questi due ultimi studi suggeriscono che strategie di trattamento dell'ipertensione basate sull'impiego dei calcioantagonisti sono addirittura più efficaci, in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari, nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici.

In conclusione, un'analisi oggettiva dei dati scientifici disponibili conferisce un ruolo di primo piano ai calcioantagonisti nella terapia dell'ipertensione in pazienti con diabete mellito, anche se appare limitata la loro possibilità di impiego come farmaci di prima scelta nel paziente con nefropatia vista la superiorità in tal senso degli ACE-inibitori ai quali tuttavia i calcioantagonisti possono essere efficacemente associati.

Alfabloccanti. Gli antagonisti alfa-adrenergici periferici (prazosina, doxazosina) sono efficaci nel ridurre i valori pressori ed hanno un profilo metabolico assai favorevole. Infatti, poiché il loro impiego determina un aumento della sensibilità all'insulina ed il miglioramento della dislipidemia, potrebbero essere considerati farmaci di utile impiego nei pazienti con sindrome plurimetabolica. Inoltre, sono farmaci di prima scelta nei pazienti con ipertrofia prostatica, patologia che, data l'età, è di frequente riscontro nei pazienti con diabete di tipo 2. Ciononostante, l'impiego di questi farmaci risulta limitato perché è spesso gravato da effetti collaterali, quali l'ipotensione posturale, che potrebbero risultare particolarmente gravi nei pazienti diabetici con neuropatia autonomica.

Conclusioni

Secondo le raccomandazioni di molte società scientifiche esiste oggi sufficiente evidenza, soprattutto nel diabete di tipo 1, per consigliare come farmaco di primo impiego nel paziente diabetico iperteso e microalbuminurico un ACE-inibitore (Fig. 4). Nel diabete di tipo 2 l'effetto di renoprotezione dell'ACE-inibitore è globalmente meno documentato e spesso coesistono in questi pazienti condizioni cliniche, ad esempio la cardiopatia ischemica, che possono trarre sicuro beneficio dall'impiego di altri farmaci quali calcioantagonisti o betabloccanti. Inoltre, gli ACE-inibitori potrebbero essere controindicati in alcuni pazienti con diabete di tipo 2 per la presenza di stenosi significative dell'arteria renale su base aterosclerotica. Quindi, è consigliabile che la scelta del farmaco di primo impiego nel diabetico di tipo 2 iperteso sia guidata dal quadro clinico globale del paziente privilegiando i farmaci di sicura efficacia alla luce delle condizioni cliniche associate.

Bibliografia

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-44.
2. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension 1992; 19: 403-18.
3. The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. Hypertension 1994; 23: 145-58.
4. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabet Med 1995; 12: 149-55.
5. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 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.
6. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
7. Fuller JH. Hypertension and diabetes: epidemiologic aspects as a guide to management. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21 (Suppl 2): S63-S66.
8. Reaven GM. The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X. Am J Kidney Dis 1997; 30: 928-31.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:11:22

9. Wood D, De Backer G, Faegerman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, for the Members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
10. Nicholls MG, Richards AM, Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. J Hum Hypertens 1998; 12: 295-9.
11. Deinum J, Ronn B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia 1999; 42: 1006-10.
12. De'Oliveira JM, Price DA, Fisher ND, et al. Autonomy of the renin system in type II diabetes mellitus: dietary sodium and renal hemodynamic responses to ACE inhibition. Kidney Int 1997; 52: 771-7.
13. Price DA, De'Oliveira JM, Fisher ND, Williams GH, Hollenberg NK. The state and responsiveness of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type II diabetes mellitus. Am J Hypertens 1999; 12 (Part 1): 348-55.
14. Ustundag B, Canatan H, Cinkilinc N, Halifeoglu I, Bahcecioglu IH. Angiotensin converting enzyme (ACE) activity levels in insulin-independent diabetes mellitus and effect of ACE levels on diabetic patients with nephropathy. Cell Biochem Funct 2000; 18: 23-8.
15. Anderson S, Vora JP. Current concepts of renal hemodynamics in diabetes. J Diabetes Complications 1995; 9: 304-7.
16. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms. Am J Kidney Dis 1997; 29: 153-63.
17. Hollenberg NK. Impact of angiotensin II on the kidney: does an angiotensin II receptor blocker make sense? Am J Kidney Dis 2000; 36 (Suppl 1): S18-S23.
18. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy (Position Statement). Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 1): S66-S69.
19. Ferrannini E. The phenomenon of insulin resistance: its possible relevance to hypertensive disease. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1995: 2281-300.
20. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
21. Haffner SM. The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. J Diabetes Complications 1997; 11: 69-76.
22. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. Hypertension 1992; 20: 797-801.
23. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, et al. Circulating insulin and insulin-growth-factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. Circulation 1999; 100: 1802-7.
24. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure and risk of cardiovascular disease in type II diabetes mellitus. Diab Nutr Metab 1994; 7: 223-31.
25. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 1): S56-S59.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 1): S32-S41.
27. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in diabetes (Consensus Statement). Diabetes Care 1993; 16: 1394-401.
28. Ceriello A, Boemi M, Cucinotta P, et al. Raccomandazioni per la valutazione e riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete "1999". In: Vanuzzo D, Valagussa F, eds. Linee guida nazionali e internazionali sulla prevenzione della cardiopatia ischemica. Torino: Centro Scientifico Editore, 1999: 343-52.
29. UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713-5.
30. Kasiske BL, Kalikl RSN, Ma JZ. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. Ann Intern Med 1993; 118: 129-38.
31. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.
32. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
33. Mason RP, Mason PE. Critique of a biologic mechanism linking calcium antagonists to increased risk for cardiovascular events in diabetes. Am J Cardiol 1998; 82: 29R-31R.
34. Parving HH. Calcium antagonists and cardiovascular risk in diabetes. Am J Cardiol 1998; 82: 42R-44R.
35. 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.
36. Tatti P, Pahor M, Byington RB, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events in Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.
37. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
38. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999; 340: 677-84.
39. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757-64.