

Ipertensione e terapia antiaggregante nel paziente diabetico



C. Rostagno
carlo.rostagno@unifi.it

Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; SOD Medicina Interna e post-chirurgica, AOU Careggi, Firenze

Parole chiave: Ipertensione, Diabete, Aspirina, Clopidogrel, ACE-inibitori, Inibitori recettori ATII
Keywords: Hypertension, Diabetes, Aspirin, Clopidogrel, ACE-inhibitors, ATII receptor inhibitors

Il Giornale di AMD, 2015;18:32-35

Riassunto

Il paziente diabetico presenta un rischio cardiovascolare significativamente più elevato e con esordio delle manifestazioni cliniche più precoce rispetto alla popolazione con normali valori glicemici. La coesistenza di un'ipertensione amplifica sensibilmente il rischio cardiovascolare. Inoltre i due fattori concorrono nel determinare un danno renale che di per sé può ulteriormente aggravare l'ipertensione. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento antiipertensivo nel ridurre gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico. L'efficacia della profilassi è strettamente correlata con un ottimale controllo dei valori pressori che secondo la maggior parte delle linee guida deve essere mantenuta al di sotto di 130/80 mmHg. Nei diabetici l'impiego di antiaggreganti piastrinici sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria oltre che in corso di sindrome coronarica acuta si associa ad una riduzione del rischio di infarto miocardico fatale e non fatale e di morte per cause cardiovascolari significativamente superiore a quella dei pazienti con normali valori glicemici.

Summary

Diabetics have a significantly higher cardiovascular risk with an earlier clinical presentation in comparison to non diabetics. Associated arterial hypertension cause at least a two-fold increase of cardiovascular risk. Both conditions concur to worsen kidney function, which may itself increase blood pressure. Several studies showed the efficacy of antihypertensive treatment to reduce cardiovascular events in diabetic patients. The tighter the control of blood pressure, target below 130/80 mmHg, the better the results on prevention of cardiovascular events. The effects of antiplatelet agents are more relevant in diabetic patients than in non diabetics. on the risk of fatal and non fatal myocardial infarction and cardiovascular death both in primary and secondary prevention. Similarly the effects of antiplatelet agents are more evident patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous revascularization.

Nei soggetti diabetici, il cui numero attuale nel mondo è stimato dalla WHO in 346 milioni e che le stime indicano destinato a raddoppiare entro il 2030, la prevalenza dell'ipertensione è circa doppia in confronto alla popolazione generale. Circa il 40% dei pazienti con dia-

bete tipo 1 ed il 60% di quelli con diabete tipo 2 sviluppano una ipertensione nel corso della vita⁽¹⁾. Nei pazienti ipertesi invece è stata osservata una più elevata prevalenza, doppia negli uomini e quasi tre volte nelle donne, di diabete rispetto ai soggetti normotesi⁽²⁾. Il diabetico ha un elevato rischio cardiovascolare con comparsa di lesioni aterosclerotiche più precoci e più gravi rispetto ai non diabetici. La coesistenza di un'ipertensione arteriosa amplifica gli effetti aterogeni del diabete. I risultati dello studio UKPDS dimostrano chiaramente che ipertensione e iperglicemia concorrono ad amplificare il rischio: nei pazienti con valori pressori sistolici >150mmHg e HbA1c > 8% il rischio di eventi risulta anche 6 volte superiore rispetto ai soggetti con PAS <130 mmHg e HbA1c < 6%.

La interazione assai variabile fra diversi fattori di rischio, modificabili e non, ha portato nel corso degli anni 90 da parte delle società scientifiche internazionali alla introduzione del concetto di **Rischio Cardiovascolare Globale**, termine con cui viene indicato il risultato della interazione dei diversi fattori nel condizionare la comparsa di malattia aterosclerotica ed eventi clinici ad essa connessi. La valutazione mediante specifiche carte di rischio ha permesso di migliorare l'approccio clinico nel singolo paziente non solo a fini prognostici ma soprattutto di stabilire l'intervento terapeutico più adeguato, agendo sui fattori di rischio potenzialmente modificabili, per prevenire l'insorgenza o rallentare l'evoluzione delle complicanze ed ottenere tangibili risultati clinici.

Nei pazienti diabetici in cui, già dalle fasi precoci di malattia, oltre a un adeguato controllo glicemico è stato perseguito e ottenuto un altrettanto adeguato controllo dei livelli pressori e colesterolemici, è stata dimostrata una significativa riduzione di mortalità⁽³⁾.

Target dei valori pressori nel paziente diabetico

Diverse linee guida internazionali suggeriscono che i livelli di pressione arteriosa da raggiungere in un soggetto diabetico devono essere inferiori a 130/80 mmHg⁽⁴⁻⁶⁾. Un'ulteriore riduzione, al disotto di 125/75 mmHg, dovrebbe essere perseguita in pazienti con nefropatia diabetica, specie se la proteinuria supera di 1 g/

Basato su una relazione tenuta in occasione del VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

die. È stato infatti chiaramente dimostrato che in questi pazienti la progressione del danno renale è proporzionale ai valori pressori.

Trattamento dell'ipertensione nel paziente diabetico: indicazioni e problematiche

Numerosi studi epidemiologici dimostrano una correlazione positiva indipendente e continua tra valori pressori ed eventi cardiovascolari. Sebbene la relazione tra elevati valori pressori e rischio cardiovascolare segua un andamento parallelo tra pazienti diabetici e non, tuttavia il diabetico parte da un livello basale di rischio più elevato.

Con maggiore attenzione rispetto a qualsiasi soggetto in cui vengano rilevati elevati valori pressori, nel paziente diabetico devono essere perseguiti quei provvedimenti "comportamentali" che 1) comportino **la cessazione del fumo, la restrizione del consumo di sale, caffè e alcolici**. In particolare anche una dieta solo moderatamente iposodica è in grado di ridurre la pressione sistolica fino a 5 mmHg. 2) permettano di ottenere, **in caso di sovrappeso, un adeguato calo ponderale** sia mediante l'incremento dell'attività fisica che, soprattutto, l'adozione di una dieta ipocalorica. In presenza di ipercolesterolemia questa deve essere trattata possibilmente con statine. Uno studio di matanalisi ha mostrato che le misure non farmacologiche favoriscono una riduzione della pressione arteriosa. La stretta aderenza a tali misure tuttavia nella pratica clinica risulta relativamente limitata, negli anziani per l'esistenza di abitudini consolidate e spesso di una ridotta capacità motoria, nei più giovani per la difficoltà di conciliare modificazioni dello stile di vita con i problemi derivanti dalla vita quotidiana (lavoro, famiglia etc...). Pertanto per potere ottenere un adeguato controllo della pressione arteriosa nel diabetico è quasi costantemente necessaria l'introduzione di una terapia farmacologica. In accordo alle linee guida dell'ESH/European Society of Cardiology i diuretici tiazidici, i β -bloccanti, i calcio antagonisti, gli ACE inibitori e gli inibitori del recettore per l'angiotensina II (ARBs) sono i farmaci di scelta per il trattamento dell'ipertensione in mono terapia o in varia associazione. Le raccomandazioni del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure report hanno declassato β -bloccanti a un secondo livello⁽⁶⁾. Una metanalisi di 27 trials randomizzati nei quali sono stati inclusi 33.395 diabetici ipertesi non ha mostrato differenze significative nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori tra diuretici tiazidici, β -bloccanti, calcio antagonisti, ACE inibitori e gli inibitori del recettore per l'angiotensina II⁽⁷⁾. Numerosi studi hanno chiaramente dimostrato la efficacia della terapia antiipertensiva nel paziente diabetico (Tabella 1) nel ridurre il rischio di infarto miocardico acuto e di morte. Lo studio UKPDS, nei pazienti diabetici arruolati nel braccio di intervento HDS (Hypertension in Diabetes Study) in cui il trattamento farmacologico sia con ACE-inibitori sia con beta-bloccanti consentiva

un "ottimale controllo pressorio" (valori medi 144/82 mmHg), ha mostrato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari del 34% (riduzione del 21% del rischio di infarto, del 44% di ictus) in confronto al gruppo in cui non era raggiunto un risultato ottimale (valori medi 154/87 mmHg). Il beneficio era significativamente più elevato rispetto a quello rilevato ottenendo un migliore controllo metabolico⁽⁸⁾. Una riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici è stato riportato negli studi Sys-Eur-Trial e SHEP (Systolic Hypertension in the Eldery Programme)⁽⁹⁻¹⁰⁾. L'importanza dell'entità della riduzione dei valori pressori è sottolineato dai risultati dello studio HOT (il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg comportava una riduzione da 24 a 12 eventi /1000 pazienti⁽¹¹⁾).

La monoterapia difficilmente permette di ottenere un adeguato controllo pressorio nel paziente diabetico per cui è frequente necessaria una terapia di associazione, talora anche dalle prime fasi del trattamento specie quando i valori pressori sono particolarmente elevati (30 mmHg o più rispetto ai valori desiderati) o coesistono ulteriori fattori di rischio. Lo studio VALUE ha mostrato come un più precoce raggiungimento dei valori desiderati si associ a un minor rischio di eventi cardiovascolari rispetto a pazienti in cui il controllo viene ottenuto più tardivamente. L'inizio diretto del trattamento con una terapia di combinazione, in uno studio condotto su oltre 200.000 pazienti, si è dimostrata più efficace di una monoterapia o di una terapia di associazione iniziata più tardivamente. Sia in trattamento con monoterapia che nei trattamenti di associazione dovrebbe essere comunque incluso un inibitore del sistema renina angiotensina di cui è stata chiaramente dimostrata la superiore efficacia nel ridurre la progressione della nefropatia diabetica verso una "end

Tabella 1. Indicazioni per l'inizio del trattamento antiipertensivo nel paziente diabetico.

La terapia antiipertensiva di prima linea dovrebbe essere un ACE inibitore in singola somministrazione

Eccezioni sono

- La terapia antiipertensiva di prima linea in soggetti di discendenza Africana-Caraibica dovrebbe includere un ACE inibitore associato a un diuretico tiazidico o un calcio-antagonista
- In una donna in cui esista la possibilità di una gravidanza il farmaco di prima scelta dovrebbe essere un calcio-antagonista
- In caso di intolleranza ad ACE inibitori (esclusa insufficienza renale o iperkaliemia) sostituire l'ACE inibitore con inibitore recettore per angiotensina II
- Se la terapia non consente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati aggiungere al farmaco di prima scelta aggiungere un diuretico tiazidico o un calcio-antagonista. Aggiungere il terzo farmaco in caso di insuccesso della duplice terapia
- Se la triplice terapia non consente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati un alfa-bloccante, un beta-bloccante o un diuretico risparmiatore di potassio. Quest'ultimo deve essere usato con cautela se il paziente è in trattamento con ACE inibitori o inibitore recettore per angiotensina II.
- Monitorizzare il comportamento della pressione arteriosa in pazienti che hanno raggiunto il target terapeutico e controllare i possibili eventi avversi di valori pressori inappropriatamente bassi.

stage renal disease” così come una minore incidenza di scompenso cardiaco.

A fronte dei favorevoli risultati dimostrati con l'impiego della terapia farmacologica, deve essere sottolineato tuttavia il fatto che a tutt'ora in oltre il 50% dei pazienti diabetici ipertesi non viene adottato alcun provvedimento terapeutico e che nei soggetti trattati solo nel 30% viene raggiunto il target previsto (PA <130/80 mmHg).

Effetti metabolici dei farmaci antiipertensivi

Nella scelta della terapia farmacologica non deve essere trascurata la possibile potenzialità “diabetogena” delle diverse molecole⁽¹²⁾. È stato riportato in letteratura che il rischio relativo associato all'insorgenza di diabete di nuova diagnosi in pazienti ipertesi confrontato con i diuretici tiazidici come farmaco di riferimento (OR=1) è 0.62 (0.51-0.77) per gli ARBs, 0.67 (0.57-0.79) per gli ACE inibitori, 0.75 (0.63-0.89) per il placebo, 0.79 (0.67-0.92) per i calcio antagonisti e 0.93 (0.78-1.11) per i β-bloccanti. L'impiego di diuretici e di β-bloccanti, specie in associazione, si associa sfavorevoli e ad un aumento del rischio di sviluppare diabete in soggetti predisposti. Le linee guida dell'ESC suggeriscono di evitare la loro associazione in prevenzione primaria nel paziente diabetico.

Controllo della pressione arteriosa e progressione della nefropatia diabetica

Esiste una stretta correlazione fra prevalenza di ipertensione e progressivo incremento dell'albuminuria. I valori pressori tendono ad aumentare entro pochi anni dopo il rilievo di una modesta albuminuria, quella che veniva in passato definita microalbuminuria, ed aumenta con l'aggravamento della nefropatia. Nella nefropatia diabetica, inclusa la microalbuminuria, deve essere prescritta la massima dose tollerata di ACE inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina per ottenere il massimo grado di nefroprotezione. È comunque necessario monitorizzare gli indici di funzione renale e gli elettroliti sierici in corso di trattamento con inibitori del sistema renina angiotensina, specie dopo un incremento di dosaggio.

Terapia antiaggregante

La malattia aterosclerotica ed in particolare la cardiopatia ischemica hanno elevata prevalenza nella malattia diabetica essendo la principale causa di morte.

Il rischio di infarto miocardico nel diabetico a 7 anni dalla diagnosi è circa il 20% analogo quello di recidiva in popolazione non diabetica già colpita da un infarto miocardico. L'importanza della attivazione piastrinica nella patogenesi degli eventi acuti è ampiamente nota. Una aumentata aggregabilità piastrinica è stata dimostrata nel diabetico e nell'iperteso. Le piastrine dei diabetici in particolare affetti da diabete di tipo II mostrano una aumentata reattività. Fattori che possono contribuire includono le alterazioni metaboliche, la resistenza insulinica, lo stress ossidativo, lo stato flogistico ed una disfunzione endoteliale⁽¹³⁾.

Inoltre un eccessivo aumento della aggregabilità piastrinica durante esercizio fisico intenso è stata dimostrata nel paziente iperteso non trattato rispetto ai soggetti di controllo. Il trattamento con valsartan, un inibitore del recettore per l'angiotensina, con adeguato controllo della pressione arteriosa riduce significativamente l'attivazione piastrinica indotta dall'esercizio⁽¹⁴⁾. Oltre alla facilitazione di eventi trombotici recenti studi sperimentali hanno inoltre dimostrato che un'attivazione piastrinica precoce si manifesta nell'ipertensione indotta dall'infusione di angiotensina II nell'animale sperimentale. La produzione di citochine infiammatorie (IL-1β a TGF-β) risultato dell'interazione fra piastrine e leucociti facilita la comparsa di fibrosi miocardica. L'inibizione dell'attivazione piastrinica mediante la somministrazione di clopidogrel è in grado di limitare i fenomeni flogistici e la fibrosi in risposta all'ipertensione indotta dalla angiotensina II⁽¹⁵⁾.

L'inibizione della aggregazione piastrinica in prevenzione primaria, nel trattamento delle sindromi coronariche acute con o senza trattamento di rivascolarizzazione percutanea ed infine in prevenzione secondaria trova ampi riscontri nei risultati di numerosi studi clinici randomizzati.

Prevenzione primaria

Gli effetti clinici dell'aspirina nella profilassi di eventi cardiovascolari in popolazioni ad elevato rischio sono state oggetto di numerosi studi e di meticolose metanalisi⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. L'aspirina è efficace nella prevenzione primaria di infarto miocardico fatale e non fatale nei pazienti diabetici e, in assenza di controindicazioni, dovrebbe essere somministrata in tutti i pazienti diabetici e elevato rischio vascolare (età >40 anni, storia familiare di malattie cardiovascolari, fumo di sigaretta, dislipidemia, albuminuria o comunque con rischio di eventi superiore al 5% nei 10 anni successivi). La American Diabetic Association (ADA) e la American Heart Association (AHA) raccomandano basse dosi di aspirina (75-162 mg/day) in prevenzione primaria nei pazienti ad alto rischio. Il recente Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial è stato il primo studio prospettico che ha valutato l'uso di aspirina (81 or 100 mg) in prevenzione primaria di eventi ischemici in paziente con diabete di tipo II. L'effetto protettivo dell'aspirina è stato dimostrato solo nella popolazione più anziana, oltre i 65 anni ($P = .047$ per pazienti >65 anni⁽¹⁸⁾). Dati derivanti da studi osservazionali suggeriscono che il clopidogrel possa avere un'efficacia superiore all'aspirina nei pazienti diabetici.

Prevenzione secondaria

I soggetti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari sono ad elevato rischio di recidive e in assenza di controindicazioni dovrebbero essere trattati con aspirina. Lo studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin at Risk of Ischemic Events) ha mostrato una superiorità del clopidogrel (75 mg al di) sull'aspirina (325 mg al di) nel ridurre il rischio di infarto miocardico, stroke o

morte cardiovascolare con effetti più marcati nei pazienti diabetici⁽¹⁹⁾.

Nelle sindromi coronariche acute senza soprassollamento del tratto ST trattati mediante angioplastica con impianto di stent medicati o metallici una duplice antiaggregazione è necessaria per un periodo non inferiore ai 12 mesi per gli stent medicati e di 3 mesi per quelli non medicati. Il rischio di trombosi intrastent è più elevato nei soggetti diabetici, I nuovi inibitori del recettore P2Y₁ prasugrel e ticagrelor hanno dimostrato, in particolare quest'ultimo, una superiorità rispetto al clopidogrel nei pazienti diabetici. Un fenomeno di upregulation della via del recettore P2Y₁ nelle piastrine dei pazienti diabetici come conseguenza della resistenza insulinica può essere in parte responsabile del fenomeno di "resistenza al clopidogrel"⁽²⁰⁾.

Effetti della sospensione della terapia antiaggregante

Un recente studio condotto su pazienti seguiti da medici di medicina generale nel regno unito ha esaminato gli effetti della sospensione della terapia con aspirina in prevenzione secondaria (alla dose di 75-300 mg/day). Sono stati arruolati 39 513 pazienti seguiti per più di 3 anni. La sospensione del trattamento si associava ad un aumento statisticamente significativo di infarto miocardico non fatale (OR 1.63, 95% CI 1.23 to 2.14) e di end point combinato di morte per coronaropatia e infarto miocardico non fatale (OR 1.43, CI 1.12 to 1.84).

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
2. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 55:3556-3565, 2006.
3. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 23;7:169-83. doi: 10.2147/DMSO.S61438. eCollection 2014.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Journal of Hypertension* 31:1281-1357, 2013.
5. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD; *Eur Heart J* 34(39):3035-87, 2013.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 28:2375-241, 2007.
7. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 3:162-172, 2007.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317:703-713, 1998.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadze GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 13;350(9080):757-64, Sep 1997.
10. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 1;95(1):29-35, Jan 2005.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S 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. HOT Study Group. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
12. Rizo CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 6:517-30, 2014.
13. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 23:89-94, 2009.
14. Platelet activation in essential hypertension during exercise: pre- and post-treatment changes with an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 27(4):571-8, Apr 2014.
15. Inhibition of platelet activation by clopidogrel prevents Hypertension-induced cardiac inflammation and fibrosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 27:521-530, 2013.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 324:71-86, 2002.
17. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal*; 339: article b4531, 2009.
18. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose Aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 300: 2134-2141, 2008.
19. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) *The Lancet* 348:1329-1339, 1996.
20. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26:417-422, 2006.