

Rischio Cardiovascolare: Novità nella terapia antiipertensiva ed antidislipidemica

Dr. Sergio Torre



***A . O . U . San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona - Salerno
Ospedale Amico "G. Fucito" Mercato San Severino
Unità Operativa Complessa di UTIC e Cardiologia***



ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

**The Task Force for the management of dyslipidaemias of the
European Society of Cardiology (ESC) and the European
Atherosclerosis Society (EAS)**

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of deaths in Europe and in the European Union (EU).

Figure: Deaths by cause, men, latest available year, Europe

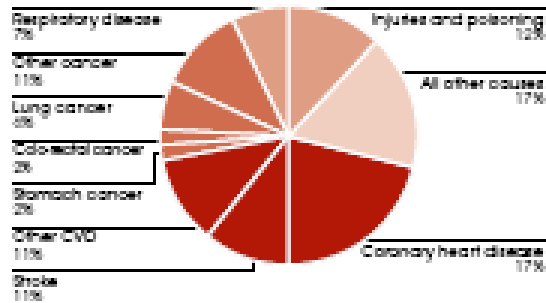
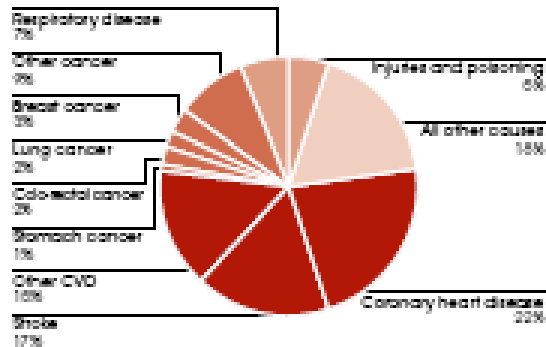


Figure: Deaths by cause, women, latest available year, Europe



Cardiovascular disease is estimated to cost the EU economy over 192€ billion/year

Rischio Cardiovascolare Totale

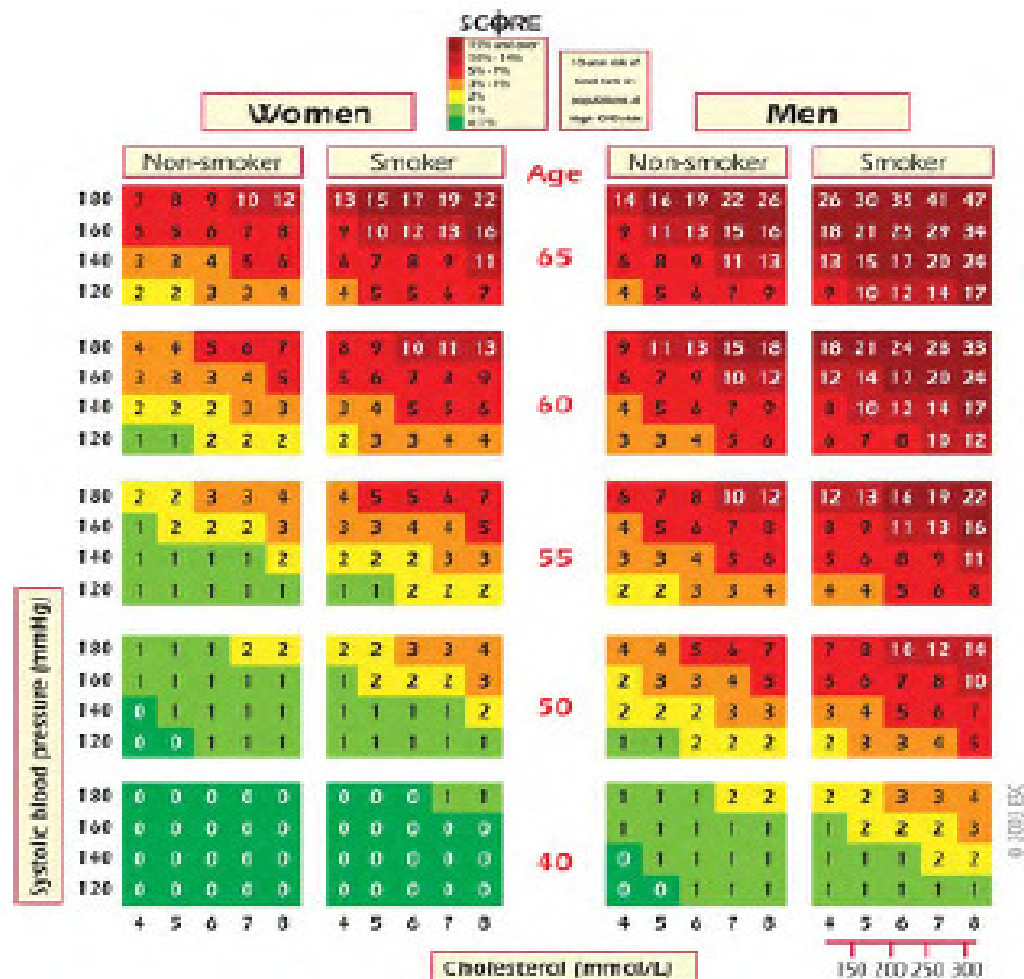
SCORE system

Stima del rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico
fatale

Fattore di conversione 3x

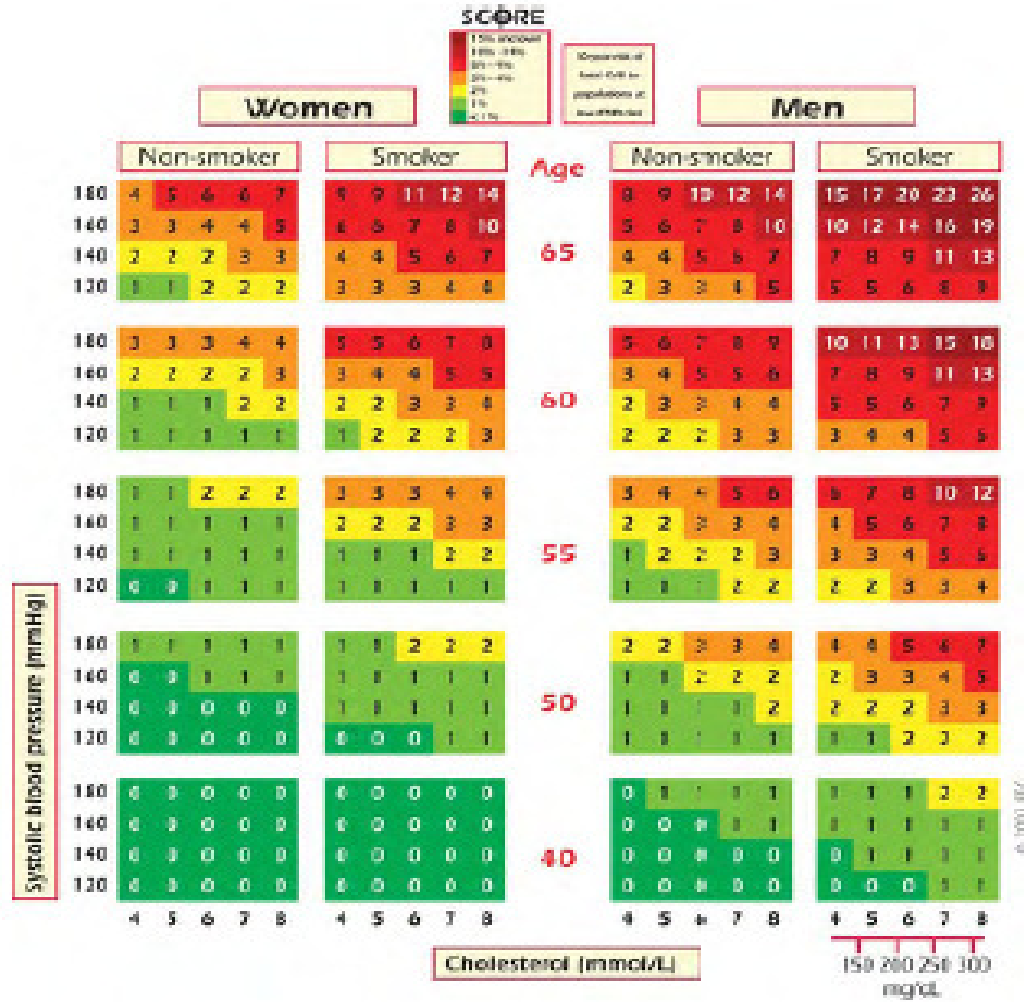
*Punteggio Score 5% = 15% rischio di eventi cardiovascolari
(fatali e non fatali) a 10 anni negli uomini*

“CARTE DEL RISCHIO”



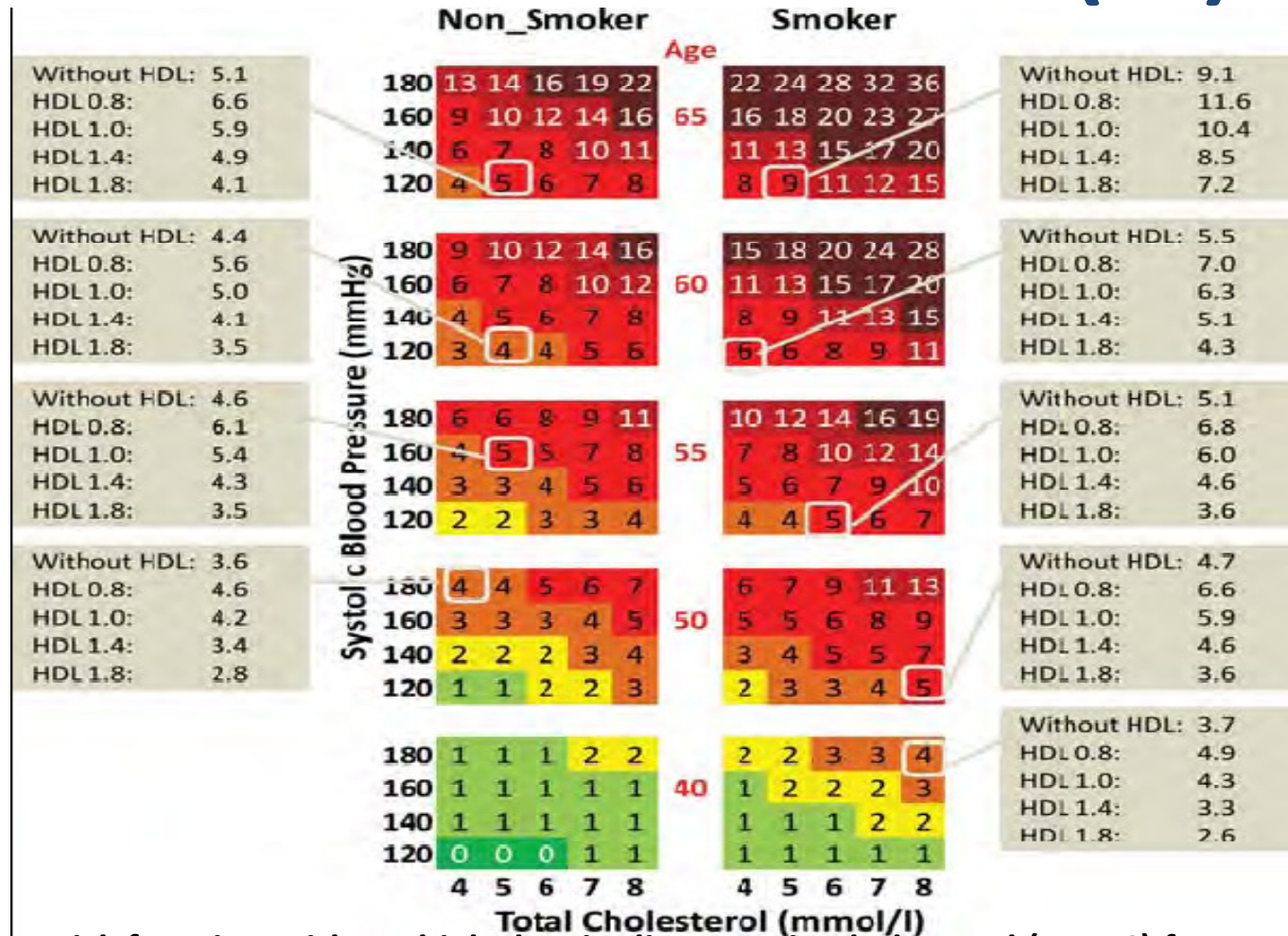
SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at high CVD risk

“CARTE DEL RISCHIO”



SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at **low CVD risk**

SCORE CON HDL (M)



Risk function without high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) for men in populations at high cardiovascular disease risk, with examples of the corresponding estimated risk when different levels of HDL-C are included.

RISCHIO MODERATO

SCORE $\geq 1\%$ e $< 5\%$

TARGET TERAPEUTICO

LDL-C: < 115 mg/dL

BASSO RISCHIO

SCORE $< 1\%$



RISCHIO ALTO

Almeno 1 tra

**-Singoli fattori di R marcatamente elevati come
dislipidemia familiare o severa ipertensione arteriosa.**

-SCORE $\geq 5\%$ e $< 10\%$

-TARGET TERAPEUTICO : LDL-C < 100 mg/dl

-TARGET APOB : < 100 mg/dl

**-TARGET COLESTEROLO non-HDL target LDL+30
mg/dl (< 130 mg/dl)**



RISCHIO MOLTO ALTO

Almeno 1 tra:

- CAD documentata , pregresso IMA, SCA, PTCA, CABG,Stroke, AOP.
- DM2 o DM1 con danno d'organo
- Insufficienza renale da moderata a severa (GFR 60 ml/min) o R- SCORE \geq 10%

- TARGET TERAPETICO LDL-C <70 mg/dl**
- TARGET APO B < 80 mg/dl
- TARGET COLESTEROLO non-HDL target LDL+30 mg/dl (< 100 mg/dl)

CATEGORIE DI RISCHIO

CATEGORIA DI RISCHIO	PUNTEGGIO (SCORE)	CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI
Molto alta	≥10%	Soggetti con: <ul style="list-style-type: none"> • malattia CV documentata mediante test invasivi e non invasivi; • precedente infarto del miocardio; • sindrome coronarica acuta; • rivascolarizzazione coronarica; • stroke ischemico; • arteriopatia periferica; • diabete di tipo II, diabete di tipo I con markers di danno d'organo; • patologia renale cronica moderata-severa (FG <60 ml/min/1.73m²).
Alta	≥5% e <10%	Soggetti con: <ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≥5% e <10% • singoli fattori di rischio marcatamente elevati come dislipidemie familiari e ipertensione severa.
Moderata	≥1% e <5%	Soggetti con: <ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≥1% e <5% Il rischio è ulteriormente influenzato da: <ul style="list-style-type: none"> • storia familiare di patologia coronarica precoce; • obesità addominale; • attività fisica; • Col-HDL, TG, CRP ad alta sensibilità, Lp(a), fibrinogeno, omocisteina, Apo B; • classe sociale.
Bassa	<1%	

CV = cardiovascolare
 FG = filtrato glomerulare
 Col-HDL = colesterolo a lipoproteine ad alta densità
 TG = trigliceridi
 CRP = proteina C reattiva
 Lp = lipoproteina
 Apo = apolipoproteina

Tabella 1. Categorie di rischio cardiovascolare secondo il punteggio SCORE.

NOTA 13

Livello di R del paziente	Stratificazione del R CV	Target LDL-C	Farmaci utilizzabili
R moderato	<p>≥ 2 fattori di R tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Età > 50 nei M e 60 nelle F - Fumo - PAS > 135 e PAD >85 o terapia antipertensivo in atto - HDL <40 mg/dl nei M e <50 nelle F - Familiarità per CAD 	>130 mg/dl	<p>1° scelta: Statine di I livello</p> <p>2° scelta: Statine di II livello</p> <p>3° scelta : Ezetimibe</p>
R alto	<ul style="list-style-type: none"> - Malattia coronarica - R equivalente (AOC, AAA, DM, vasculopatia cerebrale) 	< 100 mg/dl	
R molto elevato	<ul style="list-style-type: none"> - Malattia coronarica + - Multipli fattori di R (vedi R moderato) - Fattori di R scarsamente controllati - SM - Diabete Mellito 	<70 mg/dl	<p>1° scelta: Statine di II livello</p> <p>2° scelta : Ezetimibe</p>

STRATEGIE DI INTERVENTO

Rischio CV totale (SCORE) %	Livelli di Col-LDL				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70-100 mg/dL 1.8-2.5 mmol/L	100-155 mg/dL 2.5-4.0 mmol/L	155-190 mg/dL 4.0-4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	Nessun intervento	Nessun intervento	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia
≥1 a <5	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia	Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia	Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia
>5 a <10, o alto rischio	Intervento sullo stile di vita; considerare farmacoterapia*	Intervento sullo stile di vita; considerare farmacoterapia*	Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia	Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia	Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia
≥10, o rischio molto alto	Intervento sullo stile di vita; considerare farmacoterapia*	Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia*	Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia	Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia	Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia

*In pazienti con infarto del miocardio, la terapia con statine dovrebbe essere considerata indipendentemente dai livelli di Col-LDL

CV = Cardiovascolare

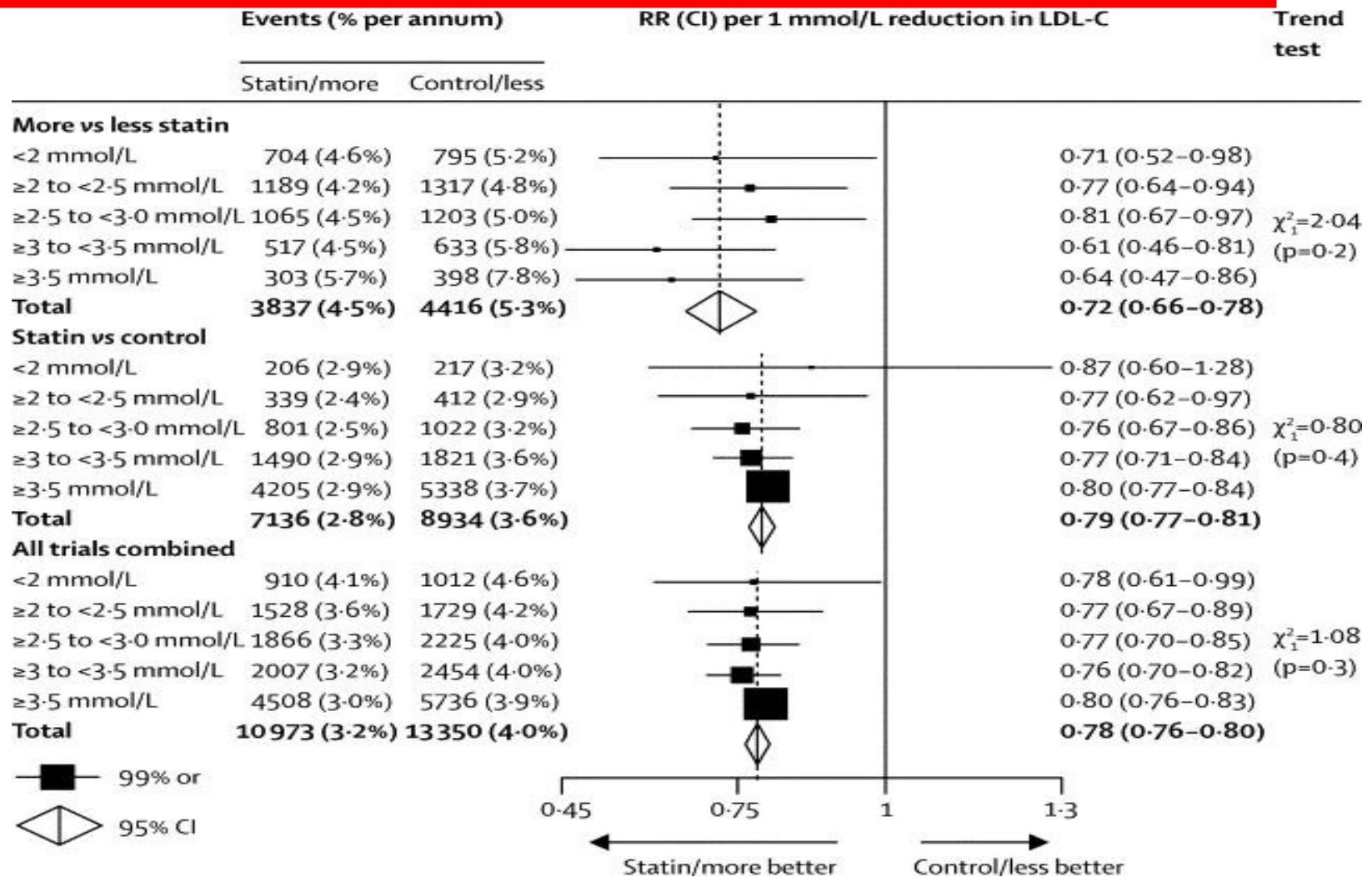
Col-LDL= colesterolo a lipoproteine a bassa densità.

Tabella 3. Strategie d'intervento in funzione del rischio CV totale e dei livelli di Col-LDL.

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

Lancet 2010; 376: 1670-81

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*





European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq370

European Heart Journal Advance Access published October 22, 2010

CLINICAL RESEARCH

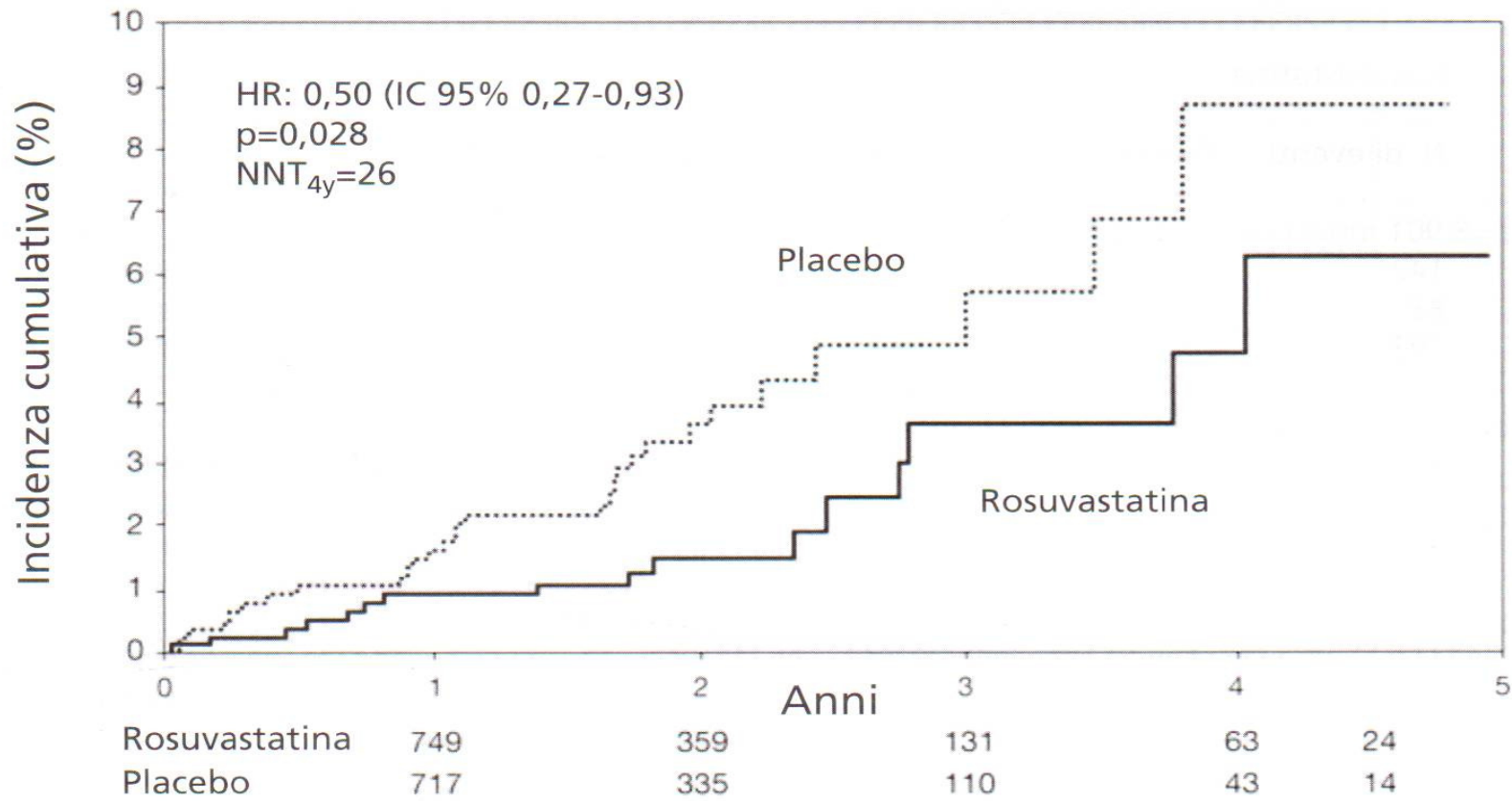
Rosuvastatina nella prevenzione primaria di pazienti con calcolo sistematico del rischio coronarico europeo $\geq 5\%$ oppure con rischio Framingham $> 20\%$: analisi post-hoc dello studio clinico JUPITER su richiesta dalle autorità sanitarie europee

Wolfgang Koenig^{1*} and Paul M Ridker²

¹Dipartimento di Medicina Interna II - Cardiologia, Università di Ulm, Facoltà di Medicina, Albert-Einstein-Allee 23, D-89081 Ulm, Germania e ²Centro per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e Divisione di medicina cardiovascolare, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Ricevuto in data 1 Giugno 2010; revisionato in data 16 Agosto 2010; accettato in data 9 Settembre 2010

Incidenza cumulativa di IM, ICTUS e morte cardiovascolare



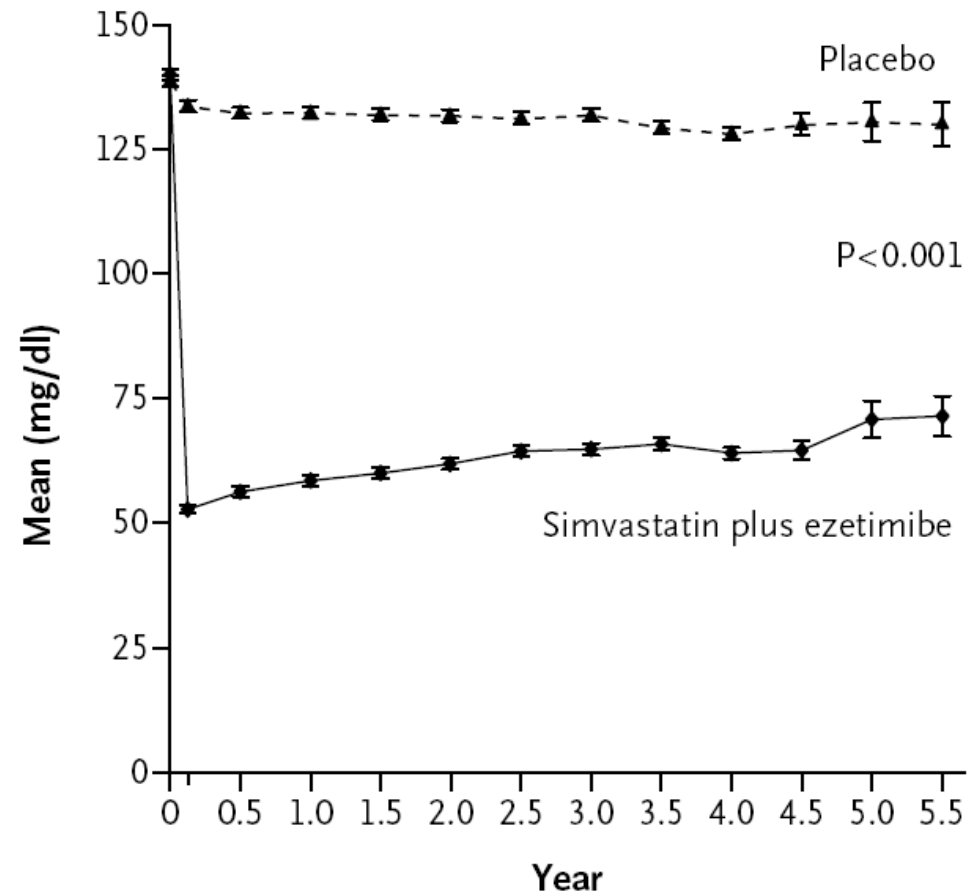
Cardiovascular Event Reduction and Adverse Events Among Subjects Attaining Low-Density Lipoprotein Cholesterol <50 mg/dl With Rosuvastatin

The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)

Judith Hsia, MD,* Jean G. MacFadyen, BA,† John Monyak, PhD,* Paul M. Ridker, MD, MPH†
Wilmington, Delaware; and Boston, Massachusetts

STUDIO SEAS

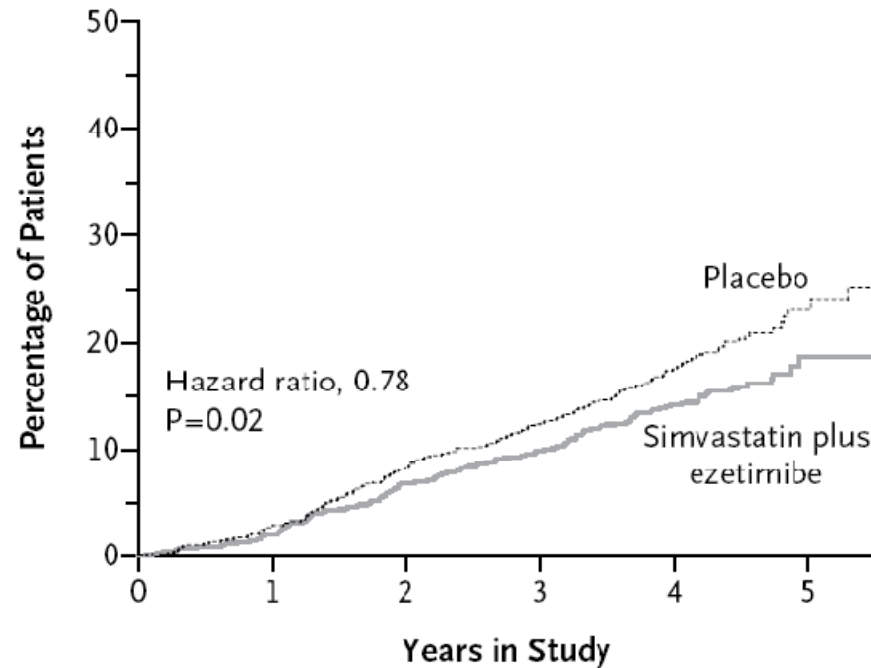
A Serum LDL Cholesterol



Rossebø AB et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359 (10.1056/NEJMoa0804602)

STUDIO SEAS

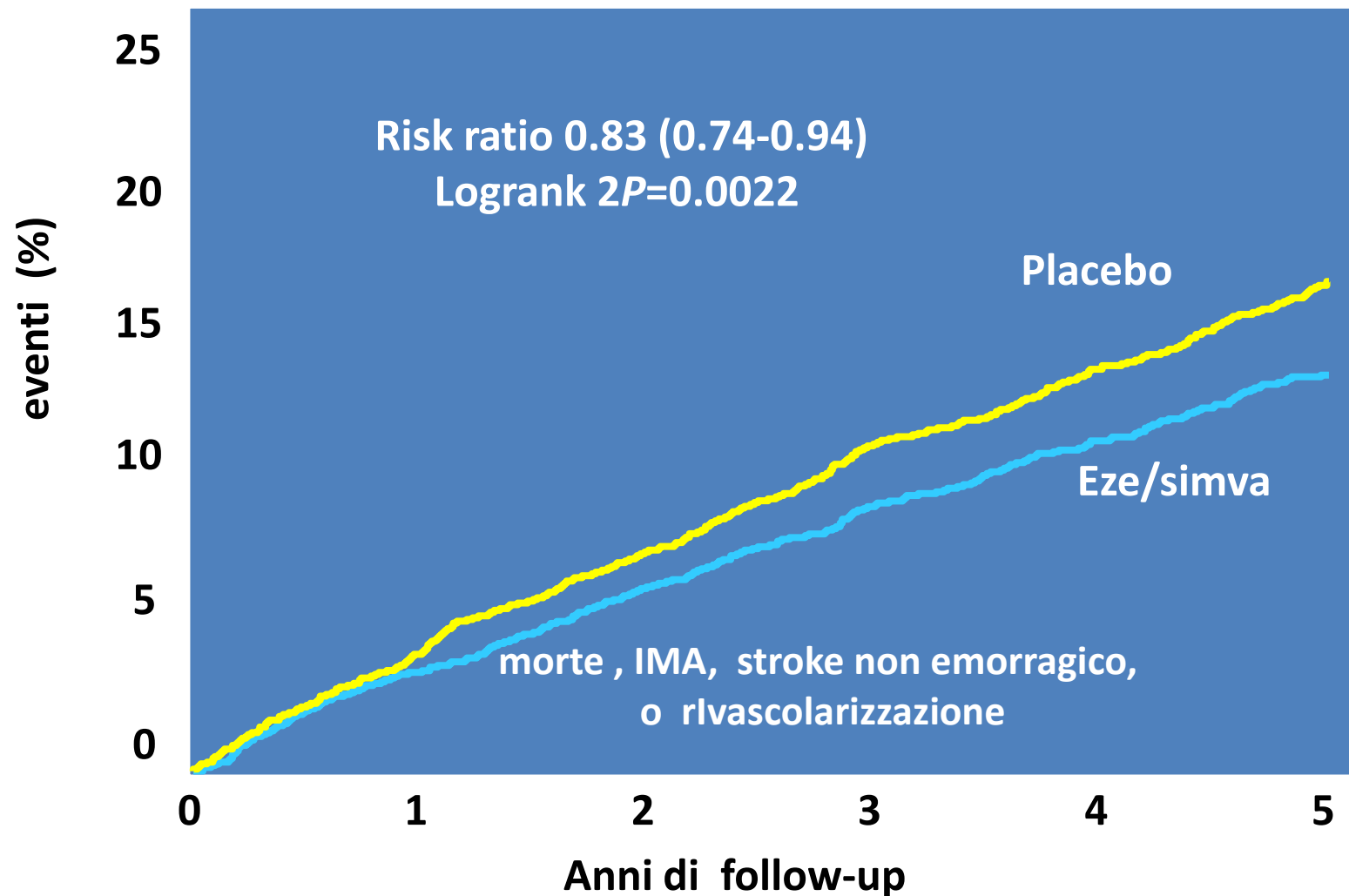
C Ischemic Cardiovascular Events



No. at Risk

Simvastatin plus ezetimibe	917	867	823	769	76
Placebo	898	838	788	729	76

SHARP: EVENTI ATEROSCLEROTICI MAGGIORI (9438 stage III-V CKD patients)





ALTRI FARMACI

Resine: - 15-20% LDL-C

Inibitori assorbimento intestinale

(Ezetimibe) -15-22% LDL-C

Acido nicotinico: -15-18% LDL-C

+ 25% HDL-C

-20-40% TG

Statine + Resine : -10-20% LDL

Statine + Ezetimibe: - 15-20% LDL

Statine + Fitosteroli: -5-10% LDL

Omega 3 : - 30% TG (-45% se TG basali \geq 500 mg/dl)

FDA

R aumentato di sviluppare elevati livelli di glucosio e problemi transitori di memoria e cognitivi

Rimozione dell'indicazione di controllare i valori di funzionalità epatica nei pazienti in terapia con statina

Studio JUPITER: aumento del 27% di diabete di nuova insorgenza.

Iperglicemia è stata osservata anche nei pazienti trattati con atorvastatina 40 mg/die in un sottogruppo dello studio PROVE-IT TIMI 22, e una recente metanalisi di 13 trial sulle statine ha confermato un rischio del 9% d'incidenza di diabete.



STATINE e R DIABETE MELLITO

WOSCOPS (2001), Freeman et al

- **Primo studio che valutava associazione tra statine (pravastatina 40 mg) e DM 2**

- **Conclusioni:**

 - **riduzione dell'incidenza di DM del 30%.**

... Tuttavia i criteri diagnostici per DM non erano standardizzati

Gli studi successivi – HPS, LIPID, ASCOT, JUPITER, CORONA- hanno mostrato un'associazione inversa...



STATINE e R di DIABETE MELLITO

DIABETES (ottobre 2009) *Swapnil N. et al:*

- **Metanalisi di questi 5 trials (totale di 57593 pz ; follow-up di circa 3,9 anni)**

- ***Risultati:***

- **Piccolo ma statisticamente significativo incremento dell'incidenza di DM (RR 1,13) , senza grosse differenze tra i vari trials, che non sembra né farmaco né dose specifica.**

- **La potenza dell'associazione si riduce, ma non in maniera determinante, quando i dati includono quelli dello studio WOSCOPS.**



STATINE e R di DIABETE MELLITO

LANCET (febbraio 2010), *Sattar N et al.*

Metanalisi di 13 trials su statine dal 1994 al 2009 (91.140 partecipanti)

• Risultati:

- **4278 pazienti (2226 trattati e 2052 controlli), hanno sviluppato diabete in un periodo di osservazione di 4 anni.**

- ***La terapia con statine è stata associata ad un incremento del R di DM del 9%, con una piccola eterogeneità tra i 13 trials.***

- **Rischio più alto nei trials con pz anziani.**



STATINE e R di DIABETE MELLITO

JAMA (giugno 2011) Press D et al.

- **Metanalisi di 5 grandi trials (PROVE-IT, A to Z, TNT, IDEAL, SEARCH)**
- **R di DM → terapia ad alte dosi VS terapia a dosi moderate**
- **32.752 pazienti**



STATINE e R di DIABETE MELLITO

JAMA (Giugno 2011)

DIABETE MELLITO

- *1449 casi nel gruppo ALTE DOSI*
- *1300 casi nel gruppo DOSI MODERATE*

EVENTI CARDIOVASCOLARI

- *3134 nel gruppo ALTE DOSI*
- *3550 nel gruppo DOSI MODERATE*



Risultati

- ***Aumento del R DM del 12% nel gruppo trattato con alte dosi***

- ***Riduzione del 16% di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato al alte dosi***



CONCLUSIONI

- **Non è ancora noto l'effetto di tale aumento dei livelli di glucosio nel sangue a lungo termine;**
- **Allo stato attuale dei fatti il beneficio legato all'effetto di alte dosi di statine rimane ancora a favore dell'utilizzo delle stesse.**
- **Il numero di pazienti sottoposti a terapia con statine ad alte dosi necessari per impedire un evento cardiovascolare (NNT) era pari a 155 mentre il numero minimo di pazienti trattati con statine ad alte dosi necessario per l'insorgenza di un nuovo caso di diabete mellito era 498**



FDA

Nonostante questo warning, *l'FDA ha comunicato che i benefici legati all'uso di statina continuano a superare i rischi*

ALISKIREN

Studio ALTITUDE

Studio di fase III, controllato, contro placebo, che aveva arruolato soggetti con diabete di tipo 2 e insufficienza renale e/o malattia cardiovascolare ma con livelli pressori che nella maggior parte dei pazienti erano sotto controllo.

I pazienti dell'ALTITUDE assumevano aliskiren associato o ad un ACE-inibitore o ad un ARB

ALISKIREN

I dati rilevati dallo studio hanno mostrato un rischio di eventi avversi quali: ipotensione, sincope, stroke, iperkaliemia e variazioni della funzione renale, inclusa l'insufficienza renale acuta, quando aliskiren era associato ad ACE-inibitori o ARBs, specialmente nei soggetti con diabete e con funzione renale alterata



ALISKIREN

EMA (European Medicines Agency) ha raccomandato l'interruzione della prescrizione di medicinali a base di aliskiren in pazienti con diabete (di tipo 1 o di tipo 2) o con insufficienza renale da moderata a grave che assumono anche un ACE-inibitore o un ARB, dopo essere stata informata da Novartis

L'EMA ha anche raccomandato l'inclusione in scheda tecnica di un warning sul fatto che aliskiren non debba mai essere associato ad ACE-inibitori o ARBs anche in tutti gli altri pazienti ipertesi in quanto non si possono escludere eventi avversi

IL RUOLO DEL DM COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE È BEN NOTO

*LANCET 2010**

- Metanalisi di 102 studi prospettici (698.782 pazienti: Follow-up = 8.49 mil. anni)
- Conclusioni: DM conferisce un R 2 volte maggiore di cardiopatia ischemica, stroke e morte per altre cause vascolari

**... CIRCA IL 70% DEI PAZIENTI DIABETICI VA
INCONTRO A MORTE PER CAUSE CV**

*Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N et al. *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metanalysis of 102 prospectives study*

L'IPERTENSIONE È UN FATTORE DI RISCHIO BEN NOTO PER TUTTI GLI EVENTI CV MAGGIORI

*CARDIOL. CLIN. 2005 **

La presenza dell'ipertensione nei pazienti con DM aumenta significativamente il rischio di infarto del miocardio, stroke e mortalità per tutte le cause

... la coesistenza delle due condizioni aumenta il rischio di insufficienza cardiaca, nefropatia e altri eventi microvascolari

OBIETTIVI PER LA PRESSIONE ARTERIOSA

	JNC VII 2003	ESC/ESH 2007	WHO/ISH	BHS 2004
Generale	<140/90	<140/90	PAS<140	<140/85
Popolazioni Speciali	Diabete Mellito Nefropatia <130/80	Diabete Mellito <130/80 (↓ se tollerato)	Diabete Mellito Nefropatia Patologia CV <130/80	Diabete Mellito Nefropatia Patologia CV <130/80

The ESH statement in the “Reappraisal of European Guidelines” (Mancia et al., 2009) of an SBP treatment target in patients with type 2 diabetes “well below” 140 mmHg points is currently widely debated



Bangalore et al

(Circulation 2011)

- **Metanalisi di 13 trials clinici randomizzati**
- **37.736 pazienti diabete mellito/intolleranza glucidica + ipertensione arteriosa**
- **Follow-up di almeno 1 anno**
- **Gruppo con controllo pressorio intensivo**
PAS \leq 135 mmHg
- **Gruppo con controllo pressorio standard**
PAS \leq 140 mmHg
- **Outcomes: eventi macro e microvascolari**



BANGALORE et al

Risultati

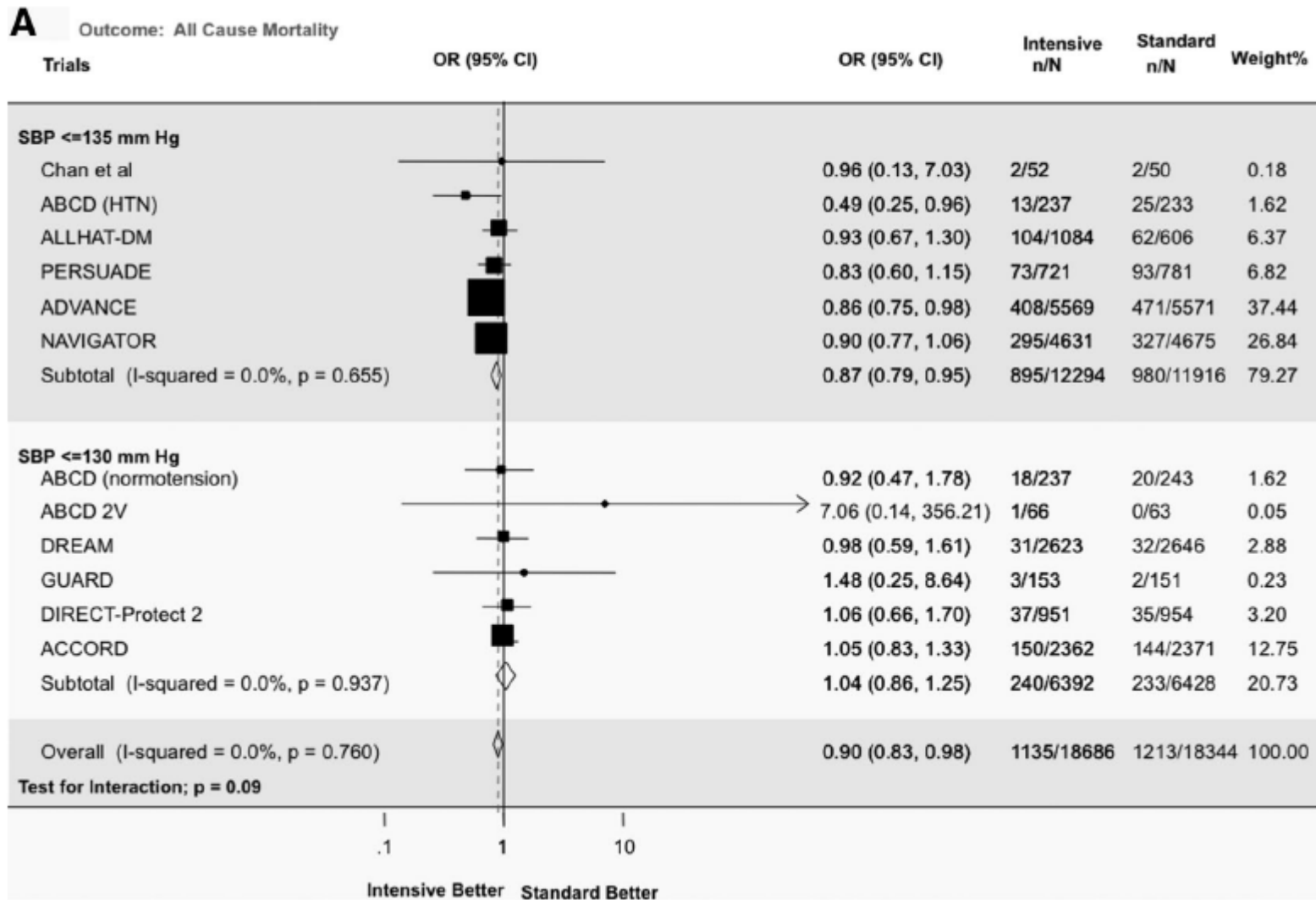
- **Riduzione 10% della mortalità per tutte le cause nel gruppo con controllo pressorio intensivo rispetto al gruppo di controllo pressorio standard**
Vantaggio determinato dall'outcome nel gruppo con valori pressori $> 130 \leq 35$ mmHg
- **Nessuna differenza statisticamente significativa nei due gruppi in termini di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e scompenso cardiaco**
- **Riduzione del 17% del rischio di stroke nel gruppo con controllo pressorio intensivo, con un beneficio maggiore (-47%) rispetto al gruppo di controllo standard nei pazienti con PAS < 130 mmHg**

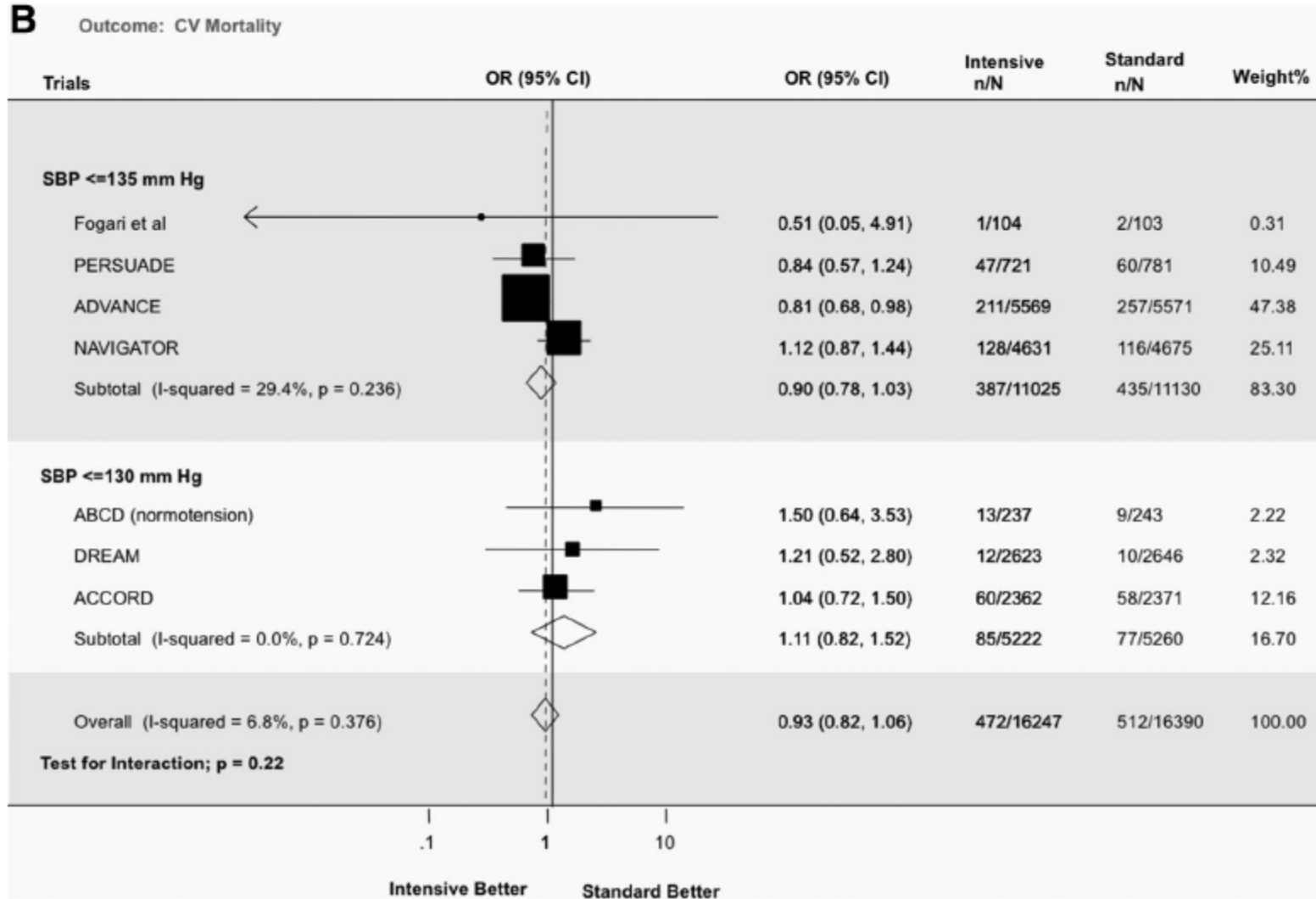


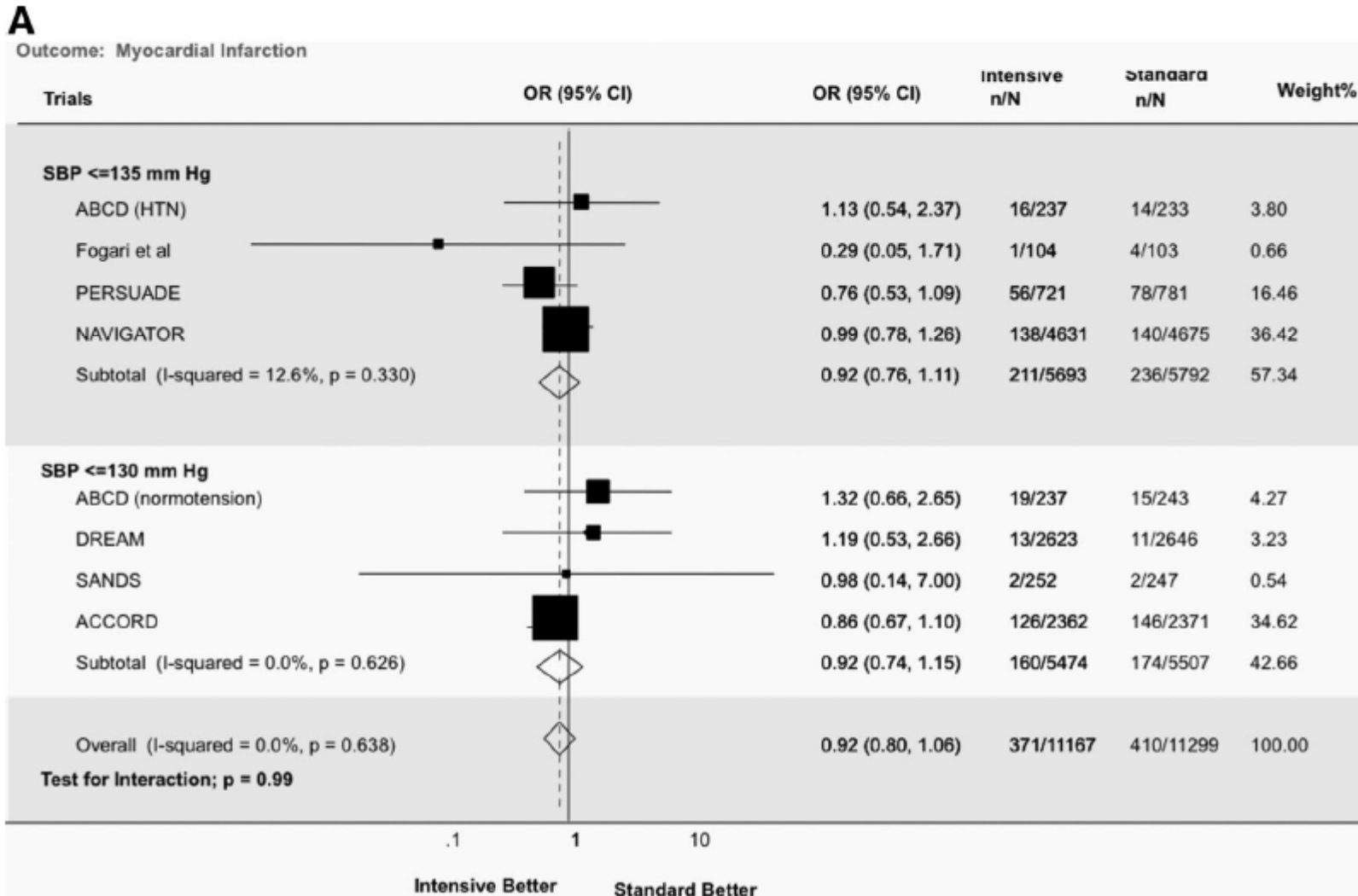
Bangalore et al

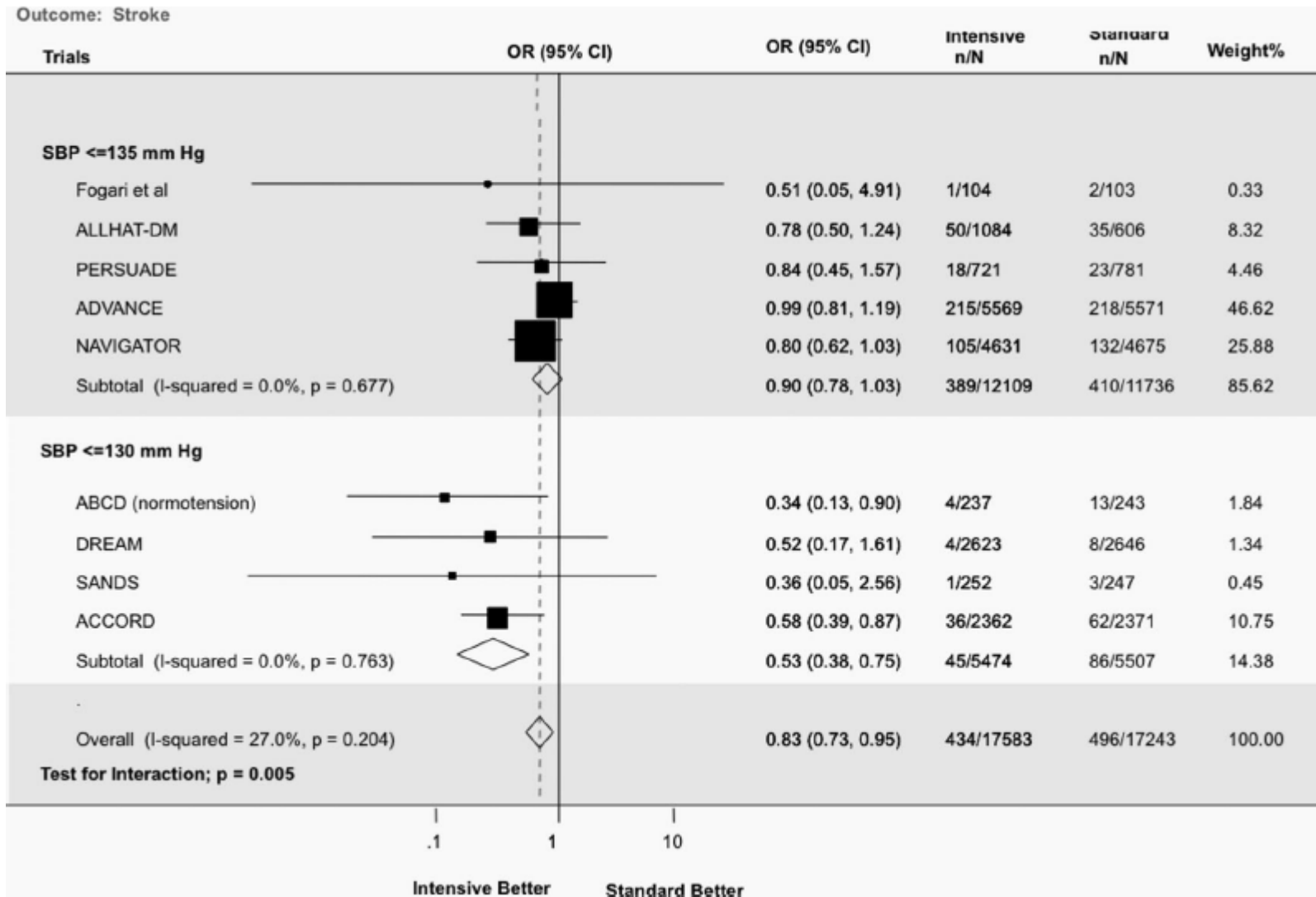
Risultati

- **Aumento del 20% di eventi avversi seri nel gruppo con controllo pressorio intensivo rispetto al gruppo di controllo pressorio standard.**
- **Nel sottogruppo con PAS \leq 130 mmHg incremento del 40% del R di eventi avversi seri**

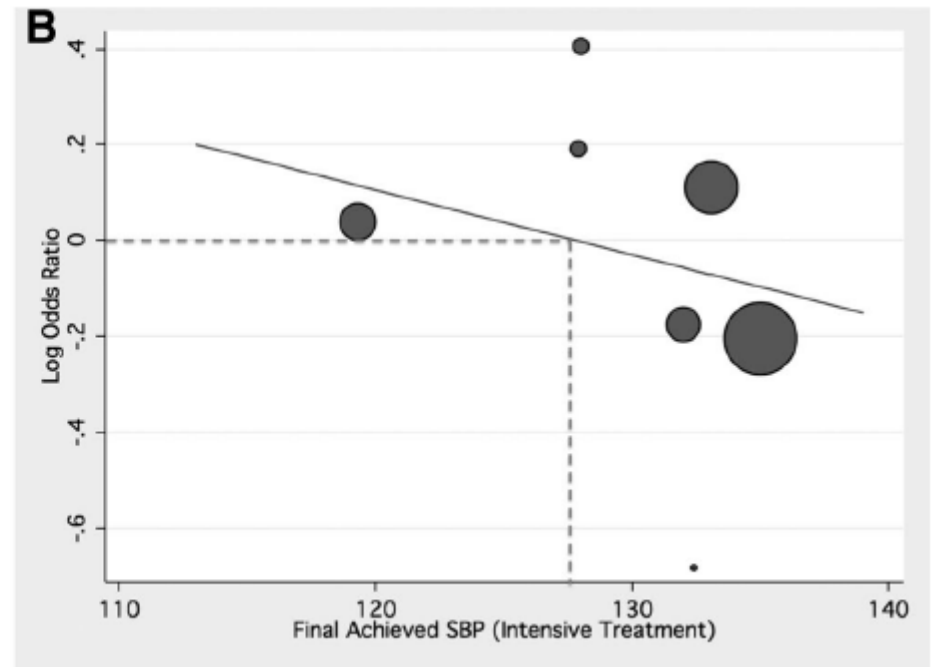
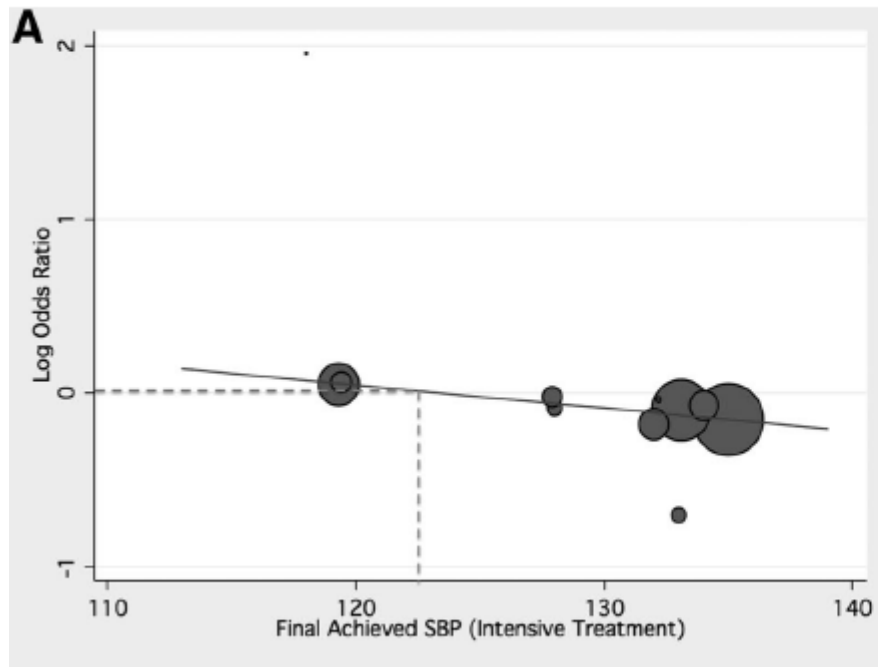




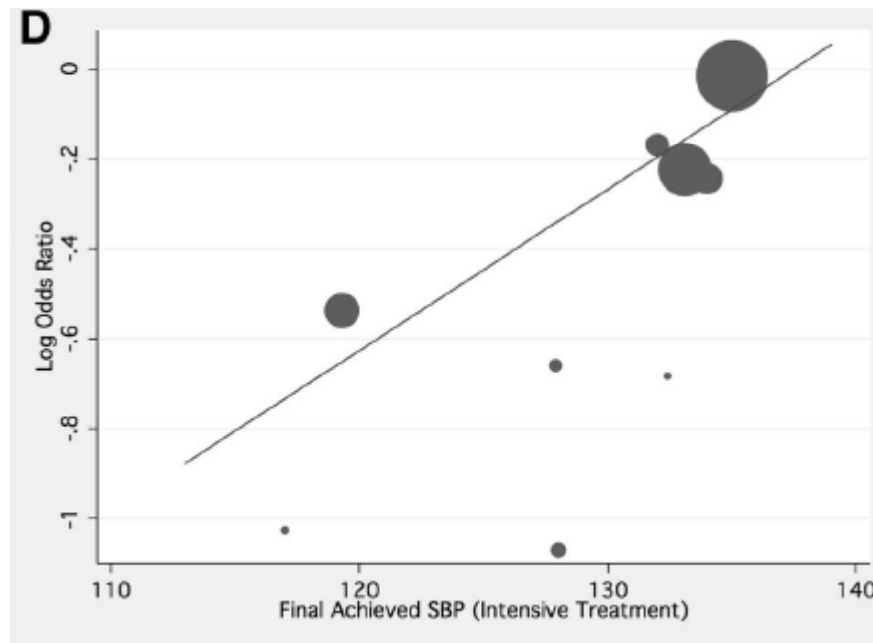




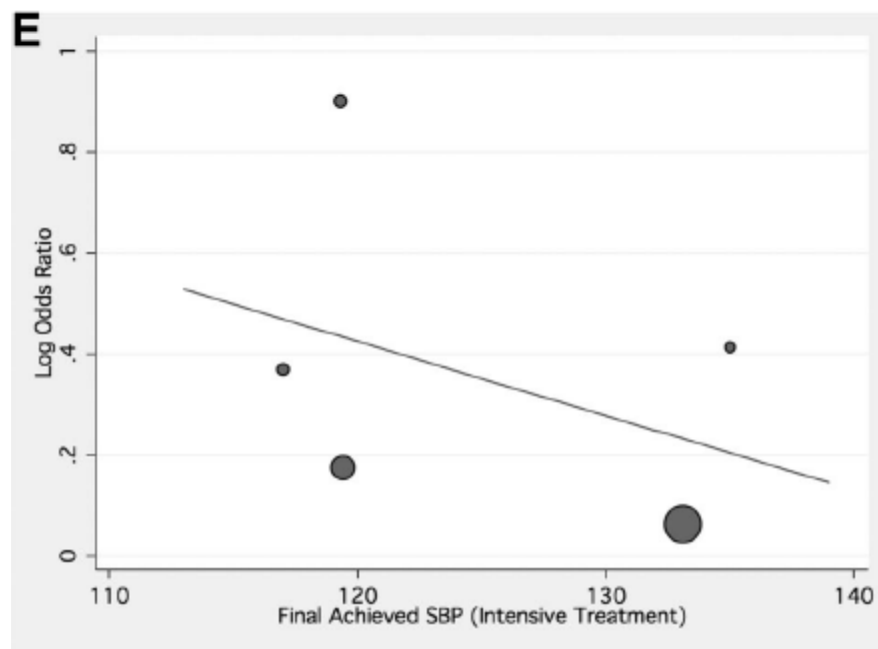
Mortalità globale e mortalità cardiovascolare



Stroke



SAE





BANGALORE et al

Conclusioni

- Un controllo aggressivo della PAS \leq 135 mmHg riduce il R di eventi macrovascolari (morte e stroke)
- L'obiettivo pressorio accettabile è 130 -135 mmHg
- Un target pressorio 120 mmHg dovrebbe essere considerato in pazienti ad alto R di stroke
- Con un target pressorio $<$ 130 mmHg il giudizio clinico deve bilanciare i potenziali benefici cerebrovascolari con l'incremento del R di SAE e l'assenza di beneficio per gli outcomes cardiaci, renali e retinici



ADA(American Diabetes Society) 2011

“The absence of significant harm, the trends toward benefit in stroke, and the potential heterogeneity with respect to intensive glycaemia management suggest that previously recommended targets are reasonable pending further analyses and results. **Systolic blood pressure targets more or less stringent than <130 mmHg may be appropriate for individual patients, based on response to therapy, medication tolerance, and individual characteristics, keeping in mind that most analyses have suggested that outcomes are worse if the systolic blood pressure is >140 mmHg.**”



Reboldi et al

(J Hypertension 2011)

- **Metanalisi di 31 trials clinici randomizzati**
- **73.913 pazienti diabetici**
- **Follow-up di 295 652 anni**

- **Gruppo con controllo pressorio intensivo**
- **Gruppo con controllo pressorio standard**

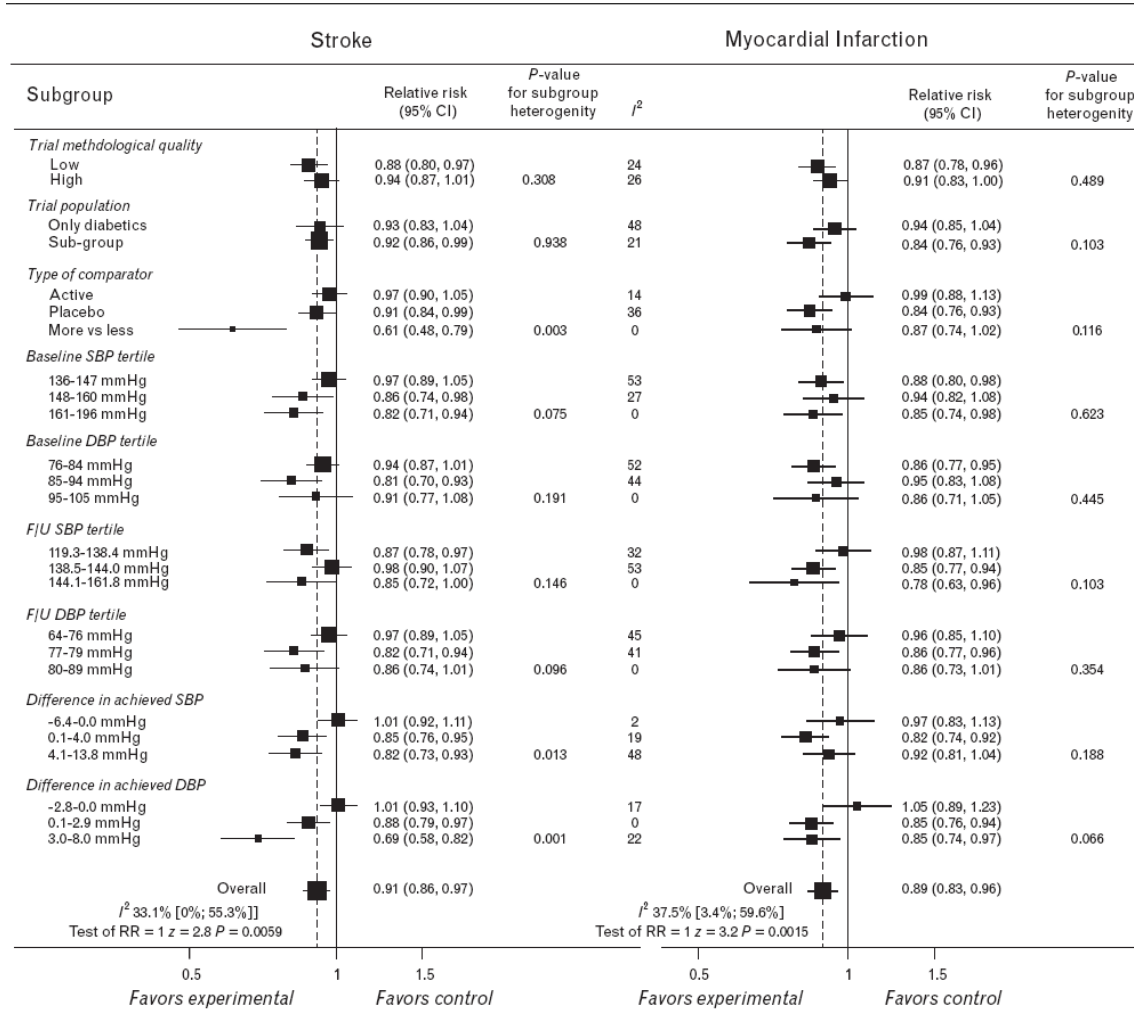
- **Outcomes: Riduzione del rischio di IM e di stroke**

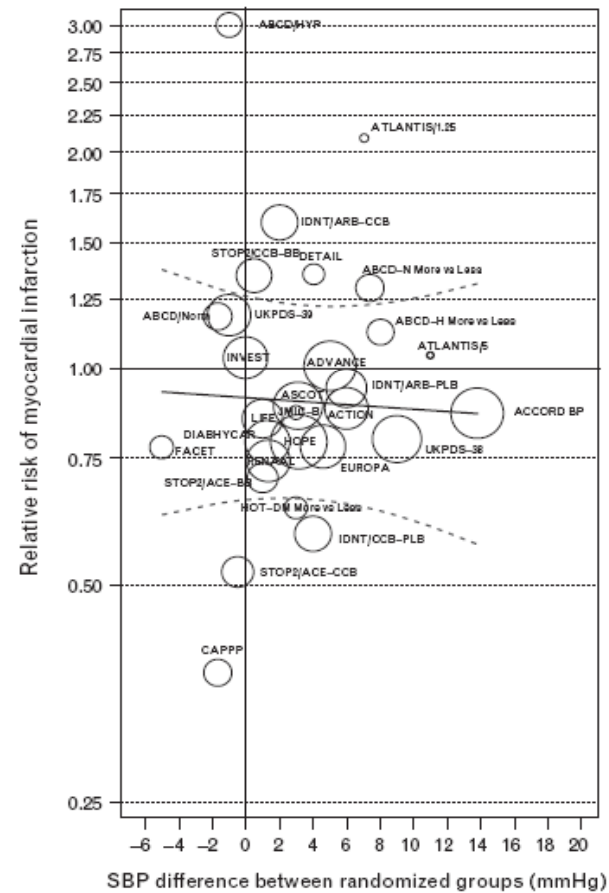
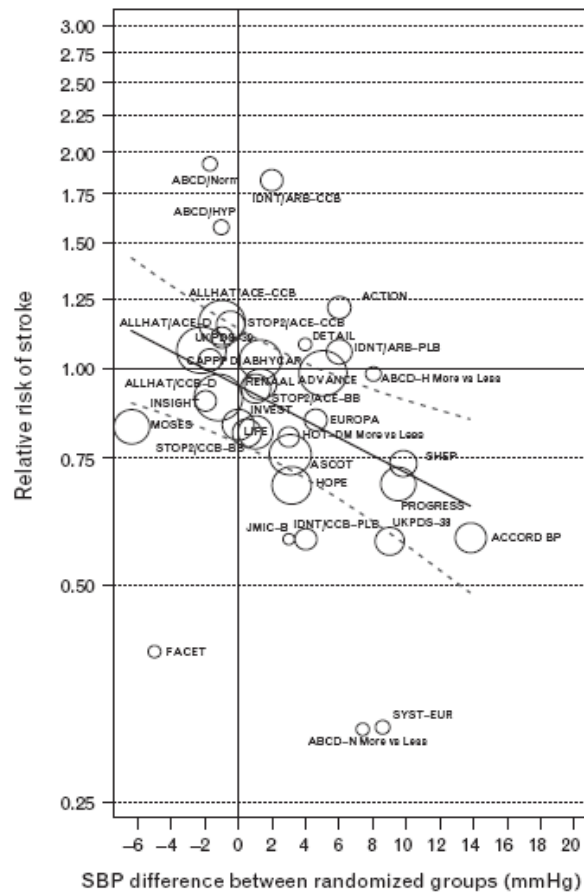


Reboldi et al

Risultati

- Il trattamento sperimentale ha ridotto il R di stroke (-9%) ed il R di IM (-11%) in termini assoluti, con significatività statistica
- Riduzione del RR di stroke (-31%) nel gruppo con più stretto controllo pressorio, comparato al gruppo con controllo pressorio standard
- Il R di stroke si riduceva del 13% per ogni 5 mmHg di riduzione di PAS dell'11,5% per ogni 2 mmHg di PAD
- Non riduzione del RR di IM nel gruppo con più stretto controllo pressorio





Relation between the SBP difference between randomized groups and the relative risk for stroke (left panel) and myocardial infarction (right panel). Circles represent the relative risk in individual trials with a size proportional to the weight in the random-effects model. The dashed lines delimit the 95% prediction band.



Reboldi et al

“In patients with diabetes, protection from stroke increases with the magnitude of blood pressure reduction, but this relation was not seen for myocardial infarction”



CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NEL DIABETE MELLITO

QUALE STRATEGIA?

- UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)
- HOT (Hypertension Optimal Treatment Study)
- MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)

**CONCLUSIONI: IL CONTROLLO AGGRESSIVO DELLA PA DETERMINA
NOTEVOLI BENEFICI NEI PAZIENTI CON DM**

ACCORD-BP (The action to control cardiovascular risk in diabetes)*

- 4.733 pazienti ad alto R con DM2 (34% con precedente CVD)
- 2 gruppi randomizzati
 - 1° gruppo: Target PAS <120 mmHg
 - 2° gruppo: target PAS <140 mmHg

Risultati:

- Non significativa differenza per IMA non fatale, stroke non fatale, morte per cause cv e mortalità totale
- Riduzione del R di stroke nel 1° gruppo (HR 0.59, p= 0.01)
- Eventi avversi gravi: 3.3% nel 1° gruppo ; 1.3% nel 2° gruppo (p<0.001)

INVEST (The International Verapamil-Trandolapril Study)*

- **22.500 pazienti con ipertensione arteriosa e CHD**

Analisi post-hoc: 6400 pazienti con ipertensione, CHD e diabete**

- **Endpoint primario (mortalità totale, IMA non fatale, stroke)**
- **Gruppo di riferimento PAS 130 -139 mmHg**

Risultati

- **Aumento del R con PAS > 140 mmHg**
- **R simile con PAS < 130 mmHg**
- **R molto aumentato con PAS < 115 mmHg**

*Pepine et al, 2003

**Cooper Dehoff et al, 2010

- **NDR (National Diabetes Register)***

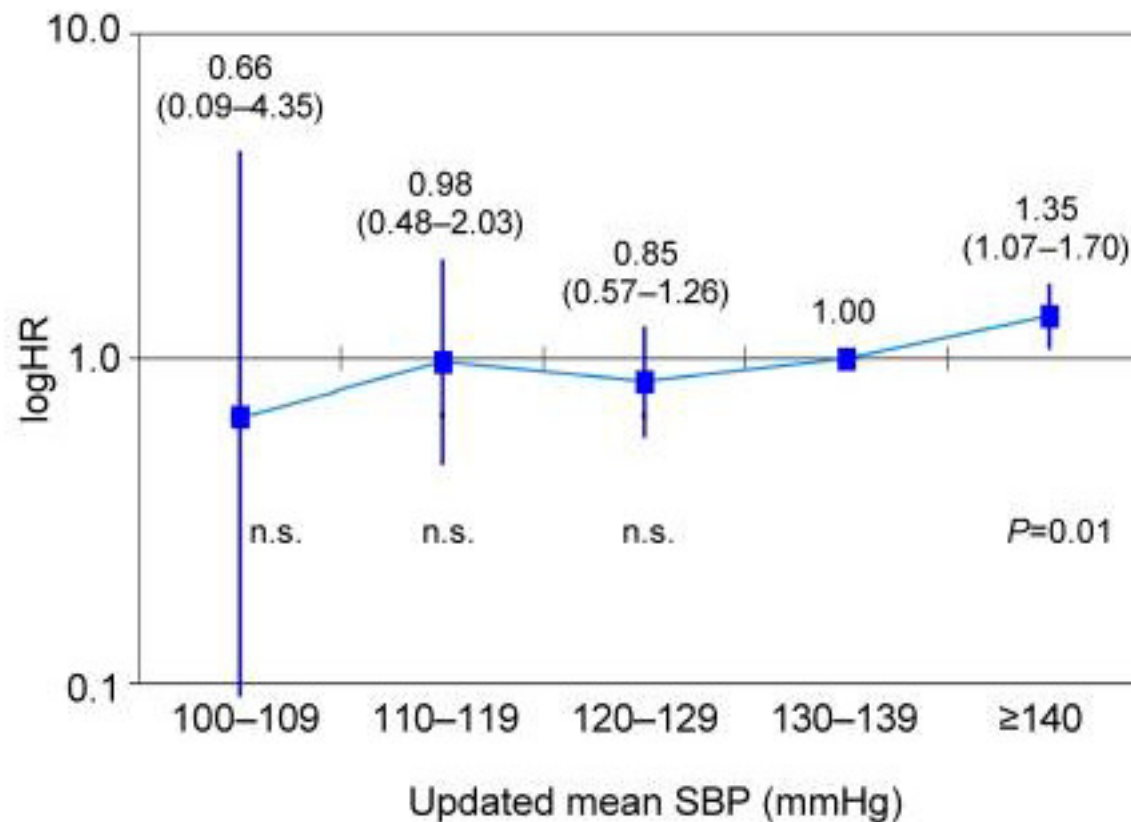
- 12.677 pazienti con ipertensione arteriosa e diabete
- Gruppo di riferimento PAS 110-129 mmHg
- Follow-up 5 anni

Risultati

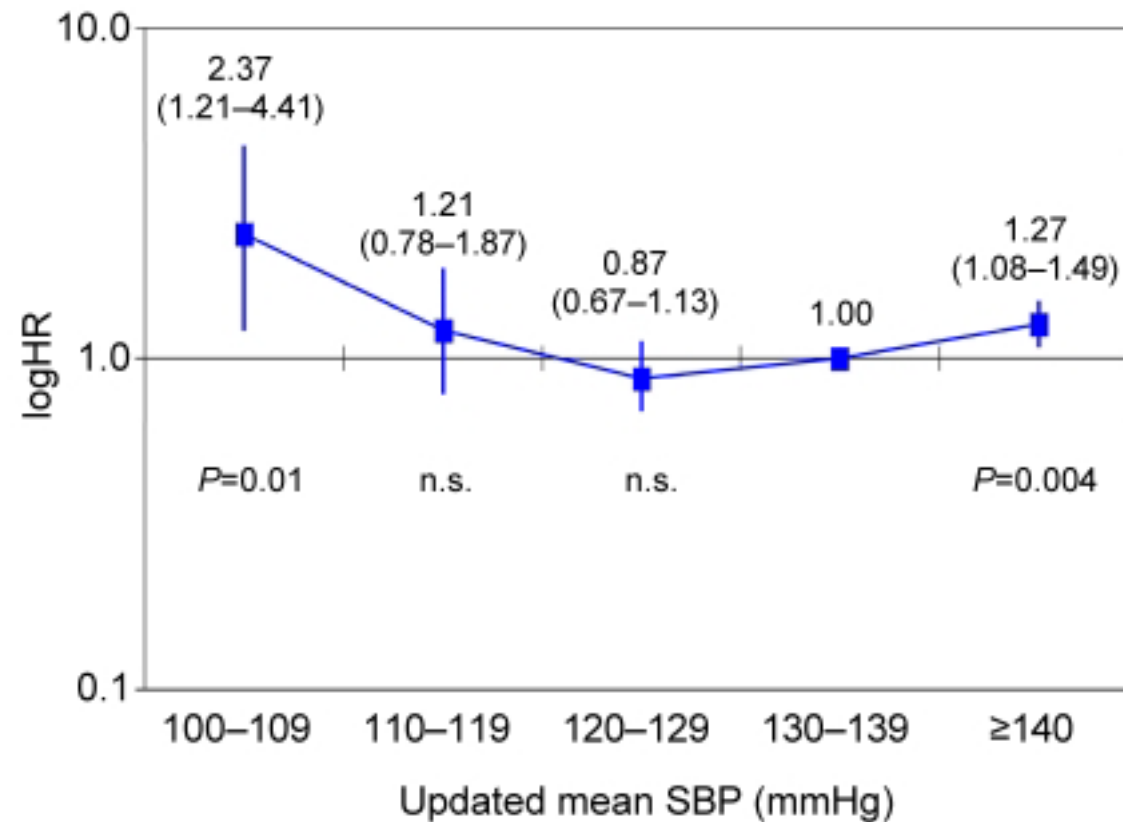
- Gruppo con PAS > 140 mmHg
Aumento del R di CHD (HR 1.36), stroke (HR 1,86), CVD (HR 1,44)
- Gruppo con PAS 130-139 mmHg
Non incremento significativo del R degli outcomes CV
- Gruppo con PAS baseline 110 -129 mmHg
Un'ulteriore riduzione dei valori pressori era associato con un R incrementato degli outcomes CVD e CHD ad eccezione dello stroke
- Gruppo con PAS baseline >130 mmHG
L'ulteriore riduzione dei valori pressori riduceva considerevolmente il R di CHD, stroke e CVD

*Cederholm et al, 2010

Adjusted hazard ratios for fatal/nonfatal stroke by intervals of updated mean SBP



Adjusted hazard ratios for fatal/nonfatal CHD by intervals of updated mean SBP (NDR)



- **ONTARGET***
- **Analisi post-hoc in pazienti con ipertensione arteriosa (38% diabetici) con PAS baseline < 130 mmHg**
- **L'ulteriore riduzione dei valori pressori era associata ad un incremento della mortalità cardiovascolare (p<0.001)**

***Sleight et al, 2009**

- **ADVANCE***
- **11.140 pazienti (38% asiatici) con diabete mellito tipo II**
- **Perindopril + indapamide vs placebo**
- **Endpoint primario: morte per CVD, stroke o IMA non fatale, nuova insorgenza o peggioramento di nefropatia o retinopatia**
- **PAS nel gruppo trattato < 135 mmHg**
- **PAS nel gruppo placebo ~140 mmHg**

***ADVANCE Collaborative Group, 2007**

- **ADVANCE***

Risultati

- **Riduzione del RR dell'endpoint primario (-9%)**
- **Riduzione del RR di mortalità complessiva del 18% se associato a trattamento ipoglicemizzante aggressivo**

- **Nel gruppo di trattamento combinato**
 - **Riduzione di PAS -6 mmHg**
 - **Riduzione dell'HbA1c -0,6%**
 - ✓ **Riduzione del R di nuova insorgenza di nefropatia o peggioramento di nefropatia (-33%)**
 - ✓ **Riduzione del R di MacroAlbuminuria (-54%)**
 - ✓ **Riduzione del R di Microalbuminuria (-26%)**

- **UKPDS**

I Gruppo: PAS > 150 mmHg + HbA1c > 8%

II Gruppo: PAS < 130 mmHg + HbA1c < 6.0%

Follow-up 10 anni

Risultati

- **Riduzione RR 4.1 di IMA fatale/non fatale**
- **Riduzione RR 12.3 di stroke**
- **Riduzione RR 16.3 di complicanze microvascolari**



- **NDR**

I Gruppo: PA 130/80 mmHg + HbA1c < 6,5%

II Gruppo: PA 155/85 mmHg + HbA1c > 8.1%

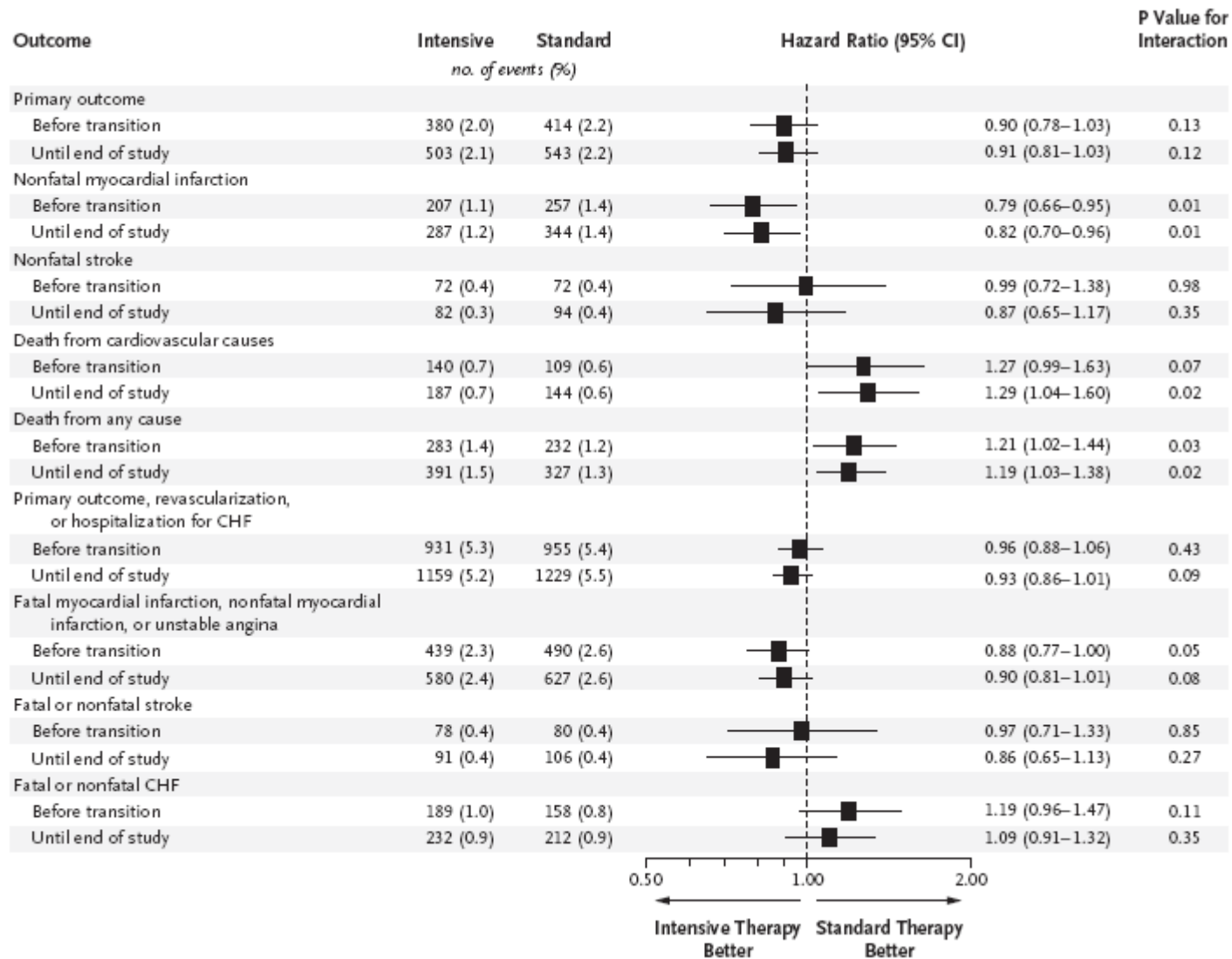
Follow-up 5.7 anni

Risultati

- **Riduzione R di CHD fatale/non fatale (-31%)**
- **Riduzione R di stroke (-38%)**

Nilsoon

“The summary of the findings in ADVANCE, UKPDS, and NDR-BP jointly supports a multi-factorial strategy to improve HbA1c, blood pressure, and other risk factors. This is especially relevant in younger patients with shorter diabetes duration, who should be able to tolerate intensive risk factor control, whereas in the elderly and more fragile patients with diabetes, there should be a more cautious approach to tight risk factor control”



ADVANCE Follow-up a 5 anni (The ACCORD Study Group. N Engl J Med 2011; 364:818-828. March 3, 2011)

CONCLUSIONI

- **Non è stato ancora stabilito un chiaro target ottimale di PA nei pazienti diabetici con ipertensione**
- **I risultati dei recenti trials clinici, studi osservazionali e metanalisi suggeriscono un target di PAS nei pazienti diabetici ben al di sotto di 140 mmHg (< 135 mmHg sulla base dei dati ADVANCE); ciò è supportato anche dalla metanalisi di Bangalore che suggerisce una PAS di 130-135 mmHg**

CONCLUSIONI

- **Nelle popolazioni ad alto rischio di stroke il target di PA deve essere sempre più basso (sebbene vi sia un aumento del rischio di CHD e mortalità con un controllo molto stretto della PAS)**
- **Notevoli benefici possono essere ottenuti con un controllo combinato di PA, valori glicemici e dell'assetto lipidico**
- **E' noto che il rischio di stroke è generalmente più alto nei pazienti asiatici (specialmente nei cinesi): ciò suggerisce l'importanza di valutare il rischio individuale dei pazienti, tenendo conto anche della regione di appartenenza.**

CONCLUSIONI

- **Senza dubbio , quindi, il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con diabete deve essere valutato nell'ambito di una strategia integrata che tenga conto degli altri fattori di rischio e della storia clinica del paziente.**