

CON IL PATROCINIO DI



IN COLLABORAZIONE CON



Task Force sulla Patologia Diabetica



21-22
ottobre 2011

GRAND HOTEL TRAMONTANO
Via Vittorio Veneto 1 - Sorrento

8.30 Warm Up della prima giornata e presentazione della seconda
A. Perrelli

IV Sessione

La Terapia

Moderatore: A. Bova

9.00 La dislipidemia

M. Gianciuffo

L'IPERTENSIONE

L. Lucibelli

10.00 L'iperglicemia

M. Rinaldi

10.30 Tra il dire e il fare (Gli annuali AMD)

S. Turco

11.00 Discussione

11.30 Pausa

V Sessione

Il paziente politrattato

12.00 Lettura: Comunicazione e Compliance

S. De Riu

12.30 Lavori a piccoli gruppi (Role playing)

S. De Riu

13.30 Condivisione dei lavori in plenaria

S. De Riu

14.30 Take Home message

N. De Rosa, E. Petraroli

Linee guida ESH/ESC 2007

Pressione arteriosa (mmHg)					
Altri fattori di rischio, danno d'organo o riscontro di patologia concomitante	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Nessun altro fattore di rischio aggiunto	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1-2 fattori di rischio	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
3 o più fattori di rischio, SM, danno d'organo o diabete	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Malattia CV o renale	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

Fattori che influenzano la prognosi

FATTORI DI RISCHIO	DANNO D'ORGANO SUBCLINICO
<p>Pressione sistolica e diastolica</p> <p>Pressione pulsatoria (anziani)</p> <p>Età (M >55 anni; F >65 anni)</p> <p>Abitudine al fumo</p> <p>Dislipidemia</p> <p>CT >5 mmol/l (190 mg/dl)</p> <p>o:</p> <p>C-LDL >3 mmol/l (115 mg/dl)</p> <p>o:</p> <p>C-HDL: M <1 mmol/l (40 mg/dl), F <1,2 mmol/l (46 mg/dl)</p> <p>o:</p> <p>TG >1,7 mmol/l (150 mg/dl)</p> <p>Glicemia a digiuno: 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl)</p> <p>Glicemia da carico alterata</p> <p>Obesità addominale (circonferenza addominale > 102 cm [M], >88 cm [F])</p> <p>Familiarità per malattie cardiovascolari precoci (M età < 5 anni; F età < 65 anni)</p>	<p>Evidenza elettrocardiografica di IVS (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440 mm*ms)</p> <p>o:</p> <p>Evidenza ecocardiografica di IVS^a (IMVS M \geq 125 g/m², F \geq 110 g/m²)</p> <p>Ispessimento della parete carotidea (SMI > 0,9 mm) o placche ateromasiche</p> <p>Velocità dell'onda di polso carotidea-femorale > 12 m/s</p> <p>Indice pressorio arti inferiori/arti superiori < 0,9</p> <p>Lieve incremento della creatinina plasmatica: M: 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl); F: 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl)</p> <p>Riduzione del filtrato glomerulare stimata^b (< 60 ml/min/1,73m²) o della clearance della creatinina stimata (< 60 ml/min)</p> <p>Microalbuminuria 30-300 mg/24h o rapporto albumina-creatinina: \geq 22 (M) o \geq 31 (F) mg/g di creatinina</p>
DIABETE MELLITO	MALATTIE CV O RENALI CONCLAMATE
<p>Glicemia a digiuno \geq 7 mmol/l (126 mg/dl) (ripetute valutazioni)</p> <p>o:</p> <p>Glicemia postprandiale > 11 mmol/l (198 mg/dl)</p>	<p>Malattie cerebrovascolari: ictus ischemico; emorragia cerebrale; attacco ischemico transitorio</p> <p>Malattie cardiache: infarto del miocardico; angina; rivascolarizzazione coronarica; insufficienza cardiaca</p> <p>Malattie renali: nefropatia diabetica; insufficienza renale (creatininemia M > 133, F > 124 μmol/l); proteinuria (> 300 mg/24h)</p> <p>Vasculopatia periferica</p> <p>Retinopatia avanzata: emorragie o essudati, papilledema</p>

Linee guida ESH/ESC 2007

Obiettivi del trattamento

.Ipertensione non complicata:

<140/90

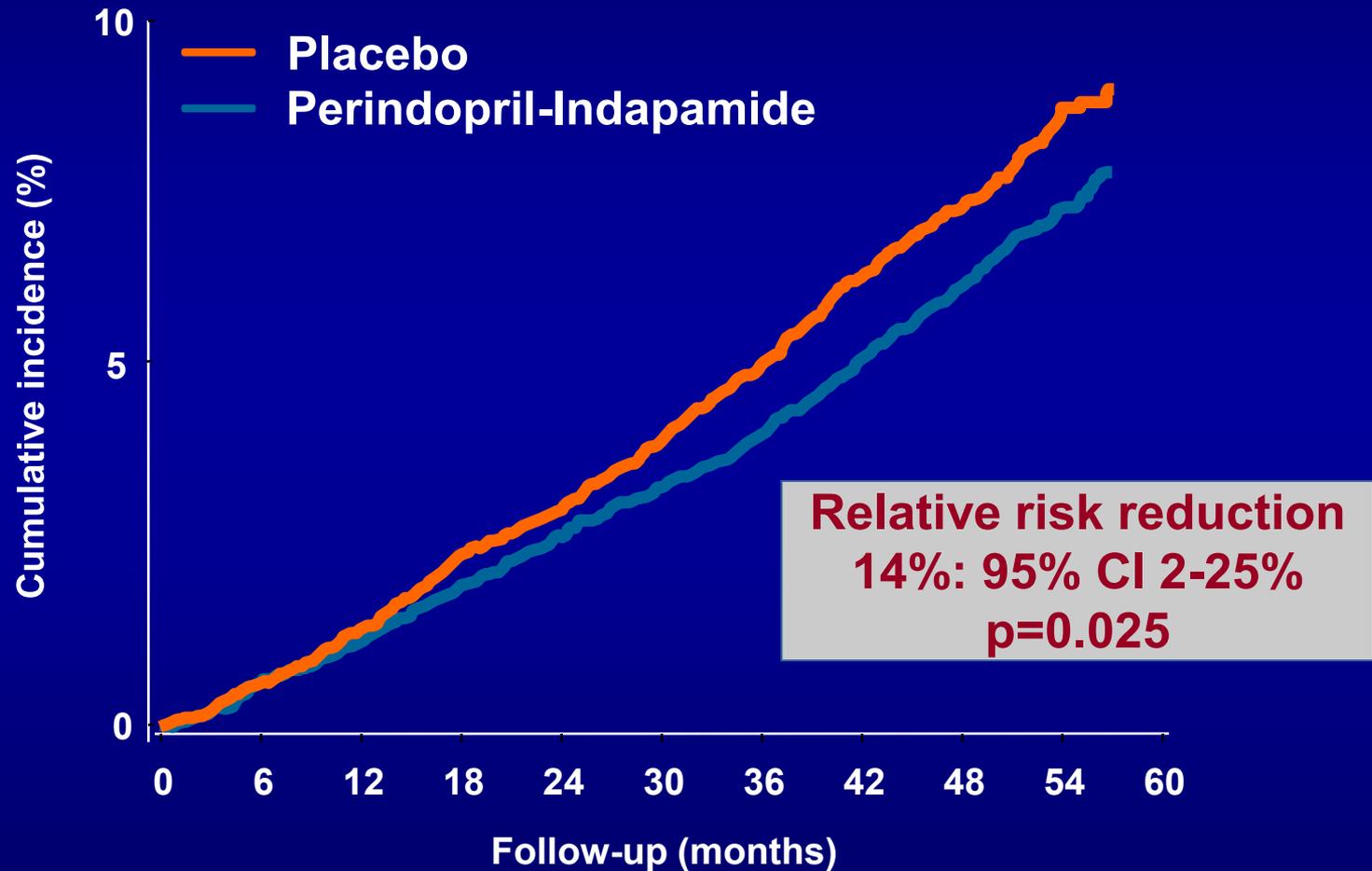
.Ipertensione + diabete, stroke, IMA, IRC, proteinuria

<130/80

Quale target di PA nel diabetico?

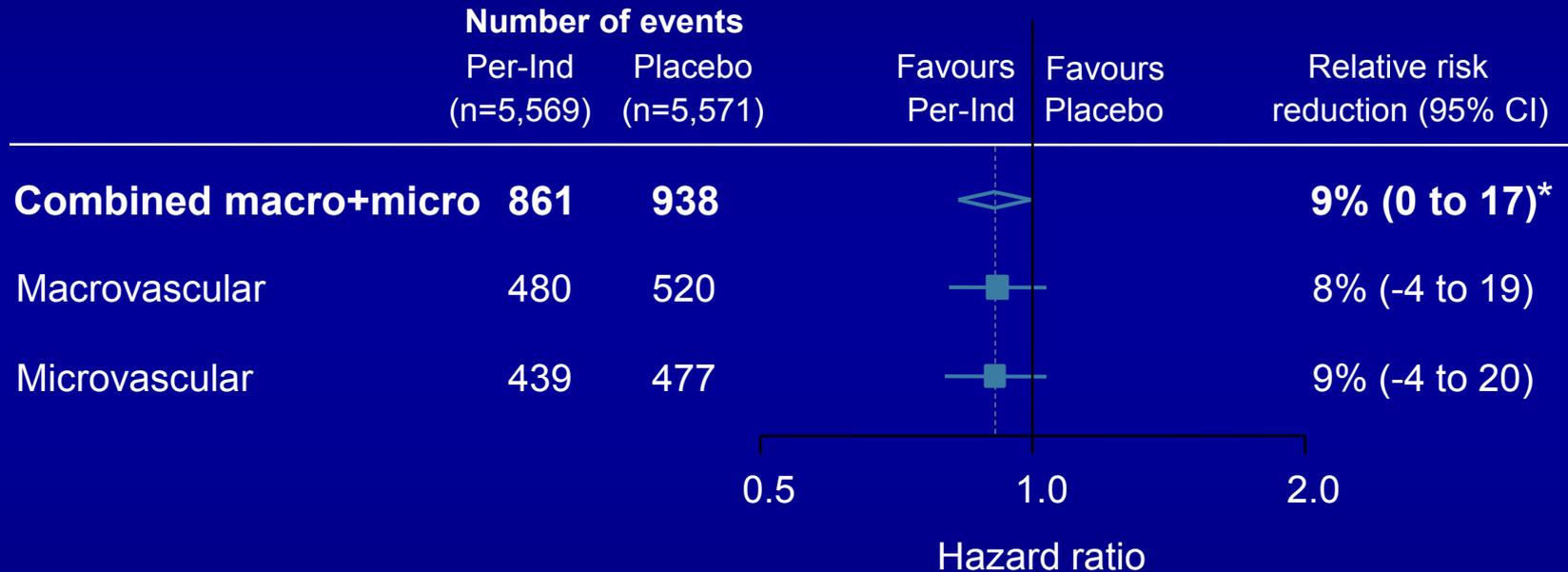
- **<130/80** (pz tipo)
- **<120/75** (nefropatico con > 1 gr di proteinuria)
- **130-140** mmHg nelle stenosi carotidee serrate e nel paziente emodinamicamente fragile/instabile

ADVANCE: All-cause mortality



ADVANCE: primary outcomes

Major macro or microvascular event



***2P=0.04**

Comportamento terapeutico

Pressione arteriosa (mmHg)					
Altri fattori di rischio, danno d'organo o malattie concomitanti	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale elevata PAS 130-139 o PAD 84-89	Ipertensione di grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-09	Ipertensione di grado 2 PAS 140-159 o PAD 90-99	Ipertensione di grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Nessun altro fattore di rischio	Nessun intervento	Nessun intervento	Cambiamento dello stile di vita per alcuni mesi e poi terapia farmacologica se PA non controllata	Cambiamento dello stile di vita per alcune settimane, poi terapia farmacologica se PA non controllata	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata
1-2 fattori di rischio	Cambiamento dello stile di vita	Cambiamento dello stile di vita	Cambiamento dello stile di vita per alcune settimane, poi terapia farmacologica se PA non controllata	Cambiamento dello stile di vita per alcune settimane, poi terapia farmacologica se PA non controllata	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata
≥ 3 fattori di rischio, sindrome metabolica o danno d'organo	Cambiamento dello stile di vita	Cambiamento stile di vita + eventuale terapia farmacologica	Cambiamento dello stile di vita + terapia farmacologica	Cambiamento dello stile di vita + terapia farmacologica	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata
Diabete	Cambiamento dello stile di vita	Cambiamento stile di vita + terapia farmacologica	Cambiamento dello stile di vita + terapia farmacologica	Cambiamento dello stile di vita + terapia farmacologica	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata
Patologie cardiovascolari o nefropatia	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata	Cambiamento dello stile di vita e terapia farmacologica immediata

Importanza del trattamento negli “ipertesi lievi” o “quasi controllati”

Nei pazienti con PAS compresa tra 140-159 e PAD tra 90-99 mmHg una riduzione della PAS di 12 mmHg per 10 anni previene 1 morte ogni 11 trattati (e di 1 ogni 9 in presenza di danno d'organo o di CVD manifesta)

Ogden, Hypertension 35: 539, 2000

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO IPOTENSIVO

L'obiettivo primario del trattamento del pz. iperteso è quello di ottenere la massima riduzione del rischio cardiovascolare globale a lungo termine.

E' perciò richiesto il trattamento di tutti i fattori di rischio reversibili identificati, una gestione appropriata delle condizioni cliniche associate, oltre al trattamento dell'ipertensione stessa

Prima del trattamento farmacologico: consigliare le MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

- **L'abolizione del fumo**
 - **Il calo ponderale**
 - **La riduzione del consumo di alcolici, se eccessivo**
 - **L'esercizio fisico**
 - **La dieta iposodica**
 - **Incremento di apporto alimentare di frutta e verdura**
 - **Riduzione dei grassi totali alimentari**
-

PEPTIDI NATRIURETICI CARDIACI

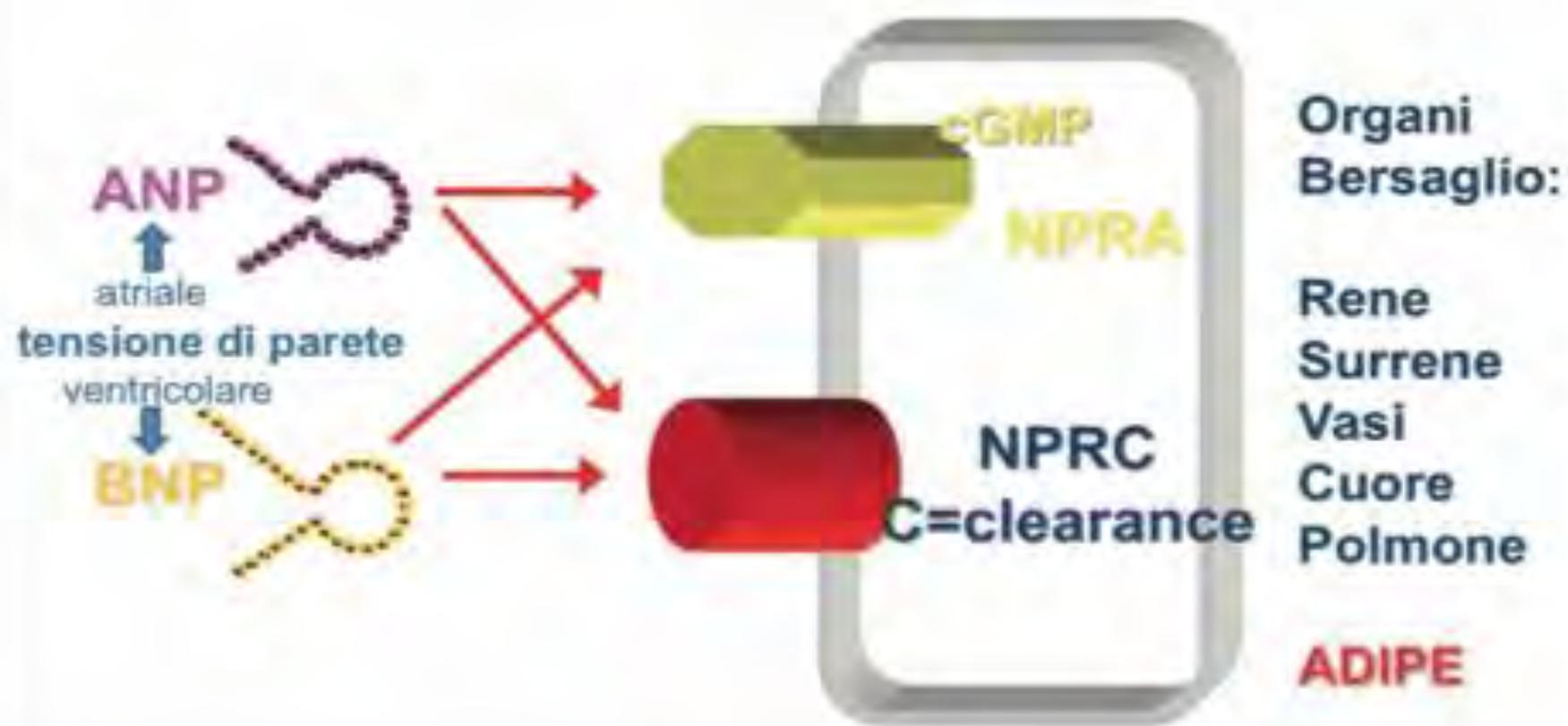
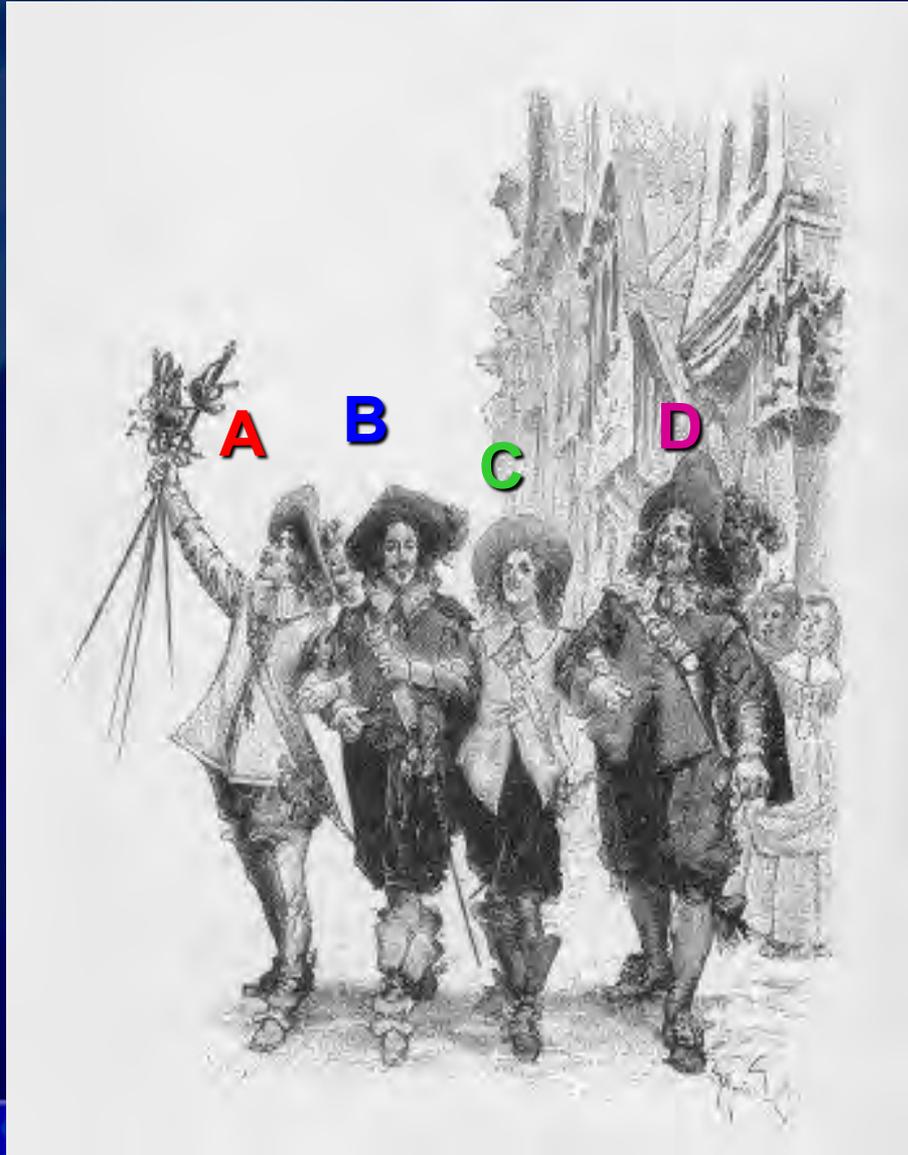


Figura 3. Natriuresi antiipertensiva, protezione dal danno d'organo ed effetti metabolici dei peptidi natriuretici cardiaci.

I cardini della terapia

**A: ACE-
inibitori
e sartani**

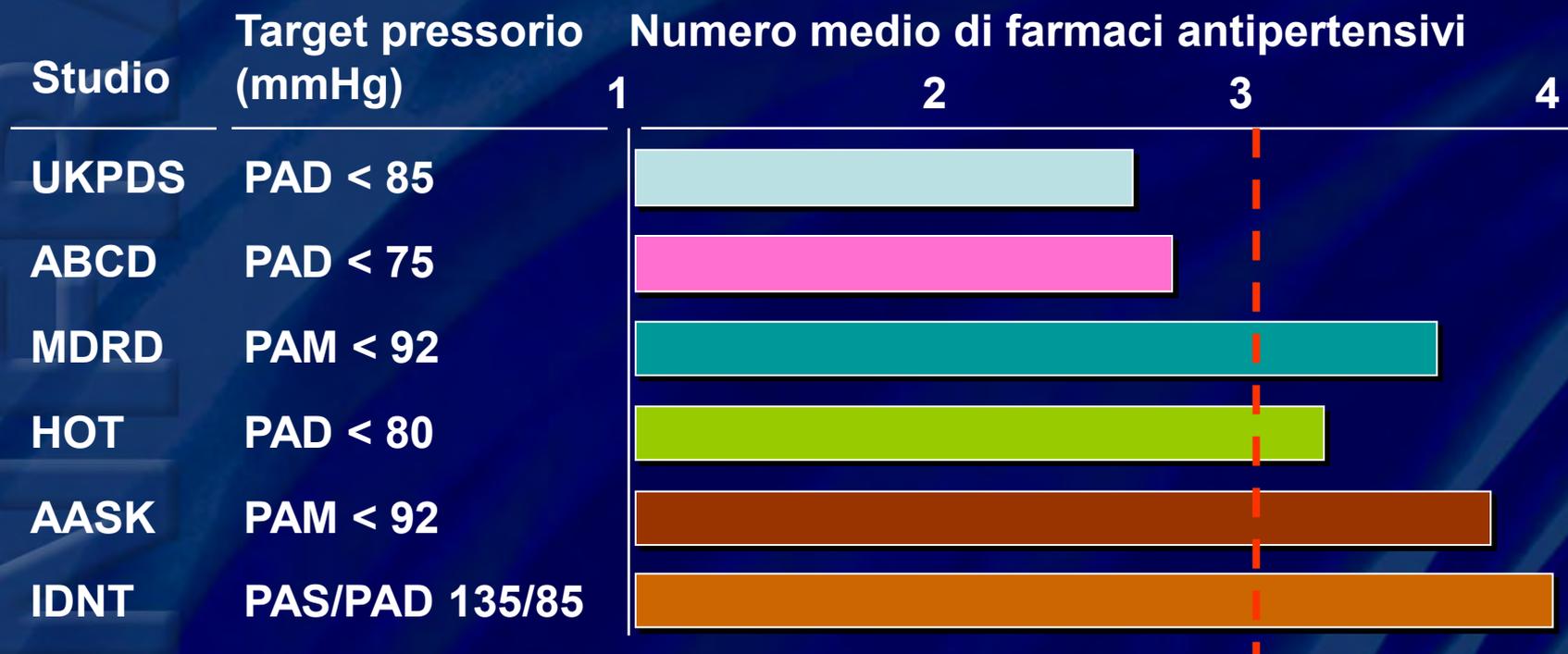
**B: β -
bloccanti**



**C: calcio
antagonisti**

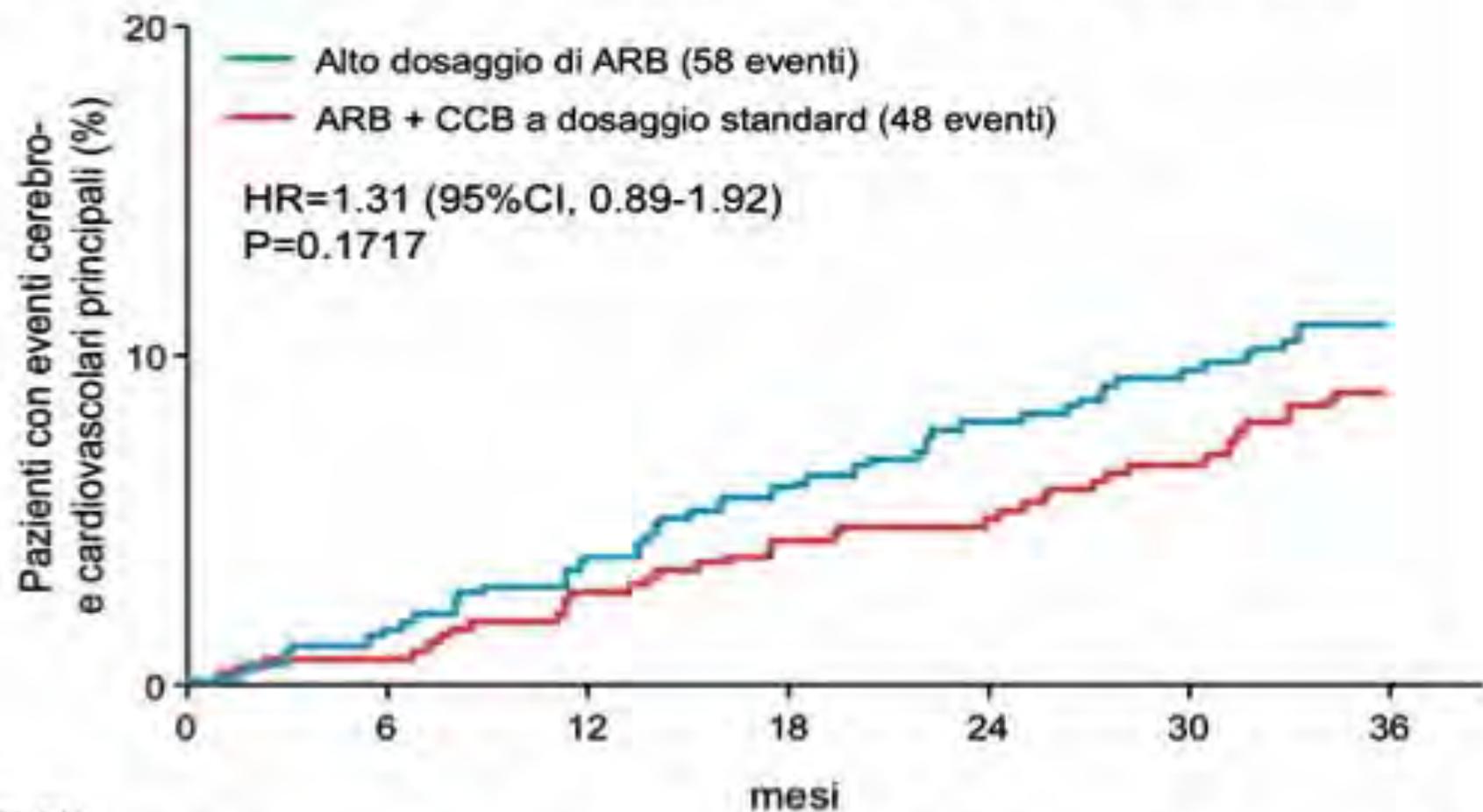
D: diuretici

È necessario associare numerosi farmaci per ottenere un adeguato controllo pressorio



PAD, pressione diastolica; PAS, pressione sistolica; PAM, pressione arteriosa media; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; ABCD, Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; HOT, Hypertension Optimal Treatment; AASK, African American Study of Kidney Disease; IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

STUDIO OSCAR: END POINT COMPOSITO PRIMARIO

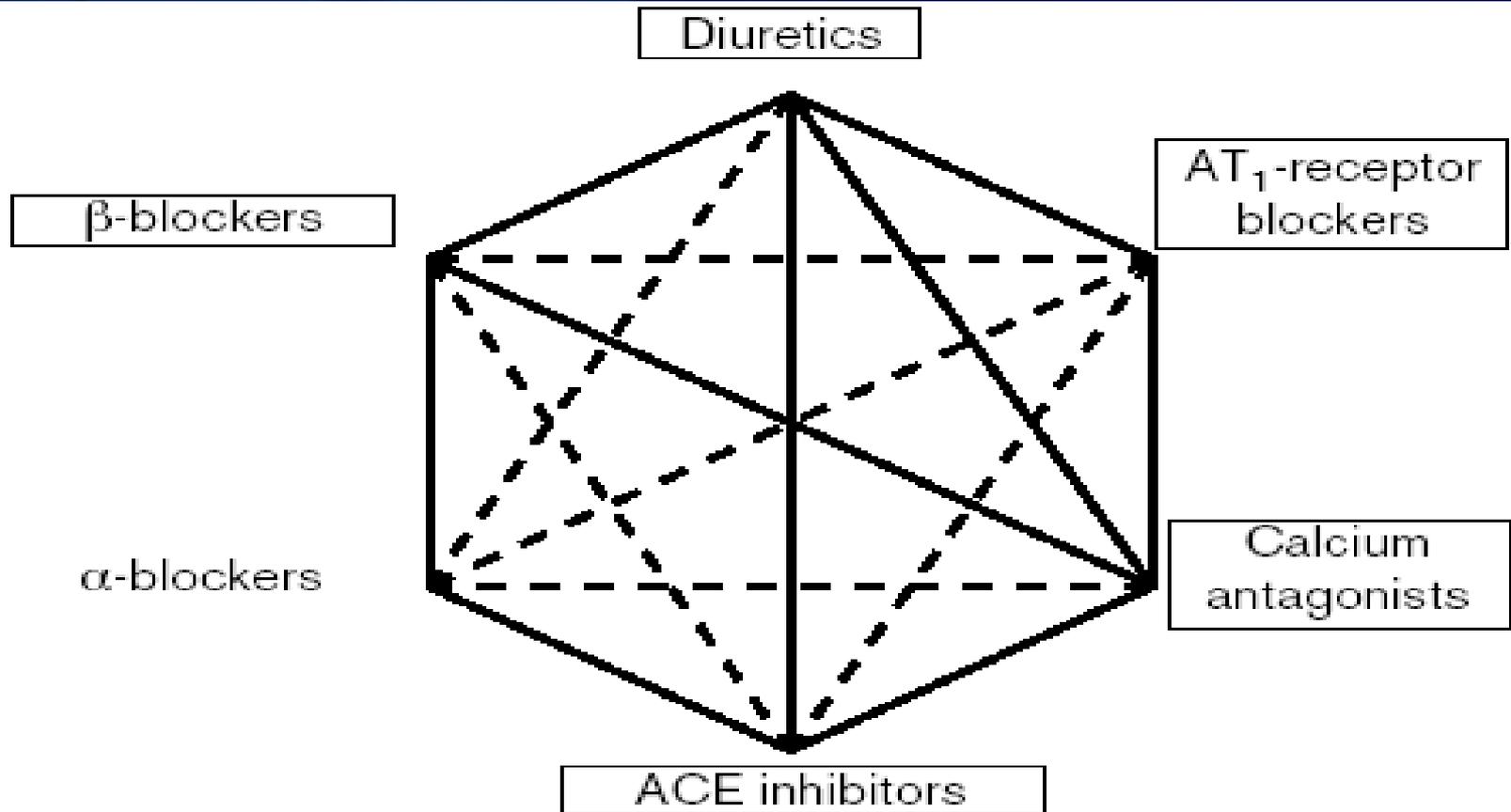


N. a rischio	0	6	12	18	24	30	36
Alta dose ARB	578	559	526	505	477	460	450
ARB + CCB	586	579	553	533	507	494	478

Late-breaking clinical trial ACC 60th Annual Scientific session 2011, New Orleans

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Quale terapia?



Possible combinations of different classes of antihypertensive agents. The most rational combinations are represented as thick lines. ACE, angiotensin-converting enzyme. The frames indicate classes of antihypertensive agents proven to be beneficial in controlled interventional trials.

ASSOCIAZIONI NON RAZIONALI

- β -bloccanti + ACE-I: **sono razionali solo in caso di CAD e/o HF**. Nell'ipertensione non hanno effetto ipotensivo additivo perché agiscono su RAS
- α -bloccanti + clonidina: per interazione negativa su effetto ipotensivo
- β -bloccanti + clonidina
- β -bloccanti + CAA non diidropiridinici (verapamil, diltiazem): pericolosa

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA COMBINATA?

REGOLA DEL 20/10

La terapia combinata è indicata per valori di PA >20/10 mmHg rispetto al target pressorio e consente di ottenere:

- ↓35-40% eventi cerebrovascolari
- ↓20-25% IMA
- ↓50% scompenso

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nella maggior parte dei casi il trattamento dovrebbe essere iniziato gradualmente e valutato nell'arco di alcune settimane

A seconda dei valori pressori di base e della presenza o meno di altri fattori, è ragionevole iniziare la terapia con uno o due farmaci, entrambi a basso dosaggio

E' probabile che per raggiungere il target pressorio sia necessario l'impiego di una terapia di associazione tra due o più farmaci.

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Considerare:
i livelli pressori in assenza di terapia



LA TERAPIA DI COMBINAZIONE NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

VANTAGGI

- La maggior parte dei pazienti ne ha bisogno per controllare la pressione
- Combinazione razionale di farmaci
- Dosaggi appropriati
- Efficacia e sicurezza documentati
- Miglior compliance
- Miglior controllo della pressione
- Costi più bassi
- Minor numero di visite di controllo

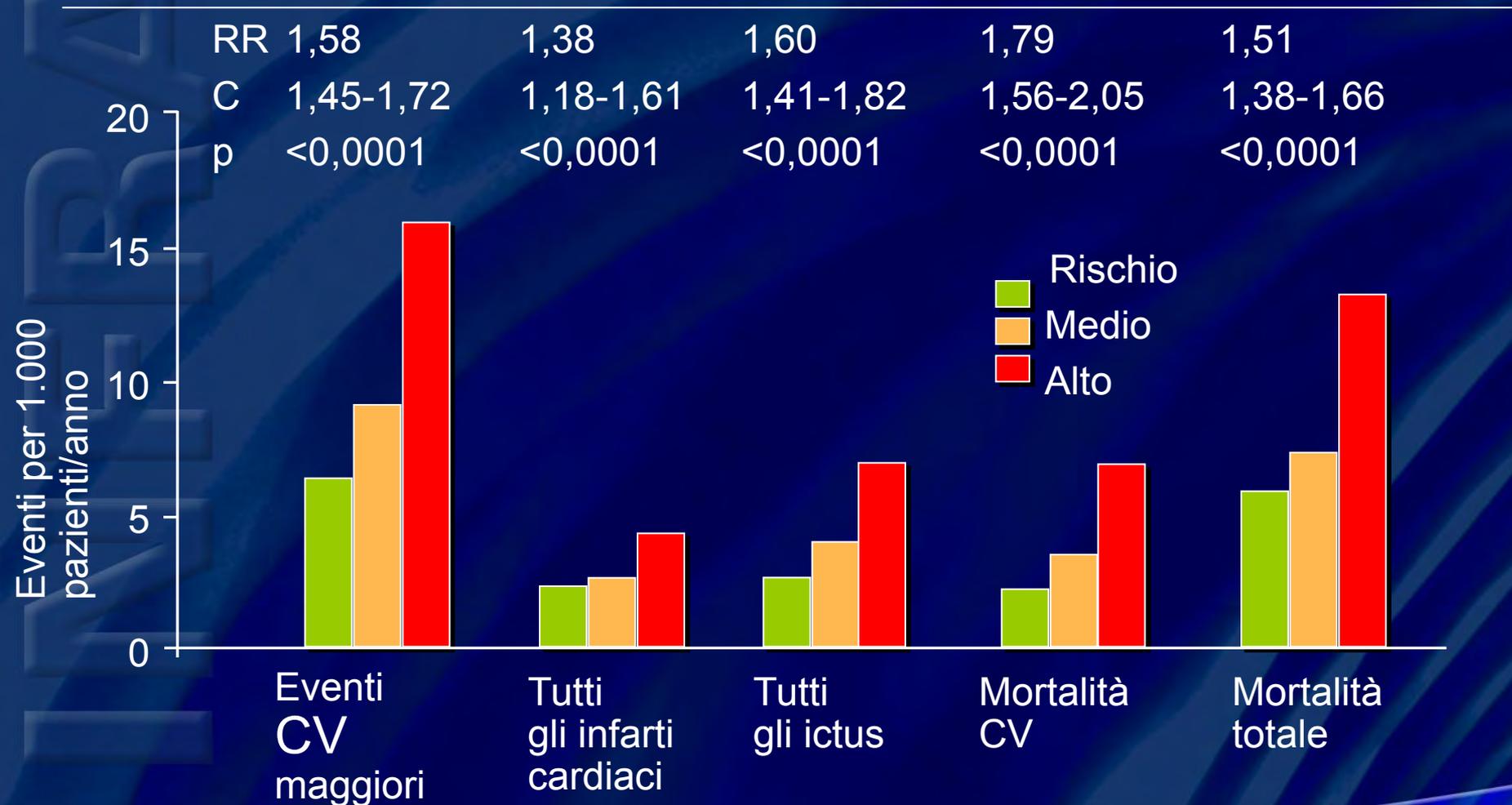
SVANTAGGI

- Un farmaco potrebbe essere sufficiente
- Difficoltà nella "titration"
- Possibile ipotensione
- Più rischi di effetti collaterali non dose dipendenti



**La riduzione della pressione arteriosa
riduce, ma non normalizza,
il rischio cardiovascolare.**

Eventi nei pazienti dello studio HOT divisi secondo la stratificazione del rischio fatta dall'OMS/ISH



A parità di controllo pressorio i pz a rischio CV elevato hanno una maggior incidenza di eventi

Zanchetti A et al. *J Hypertens* 2001; 19: 819-825

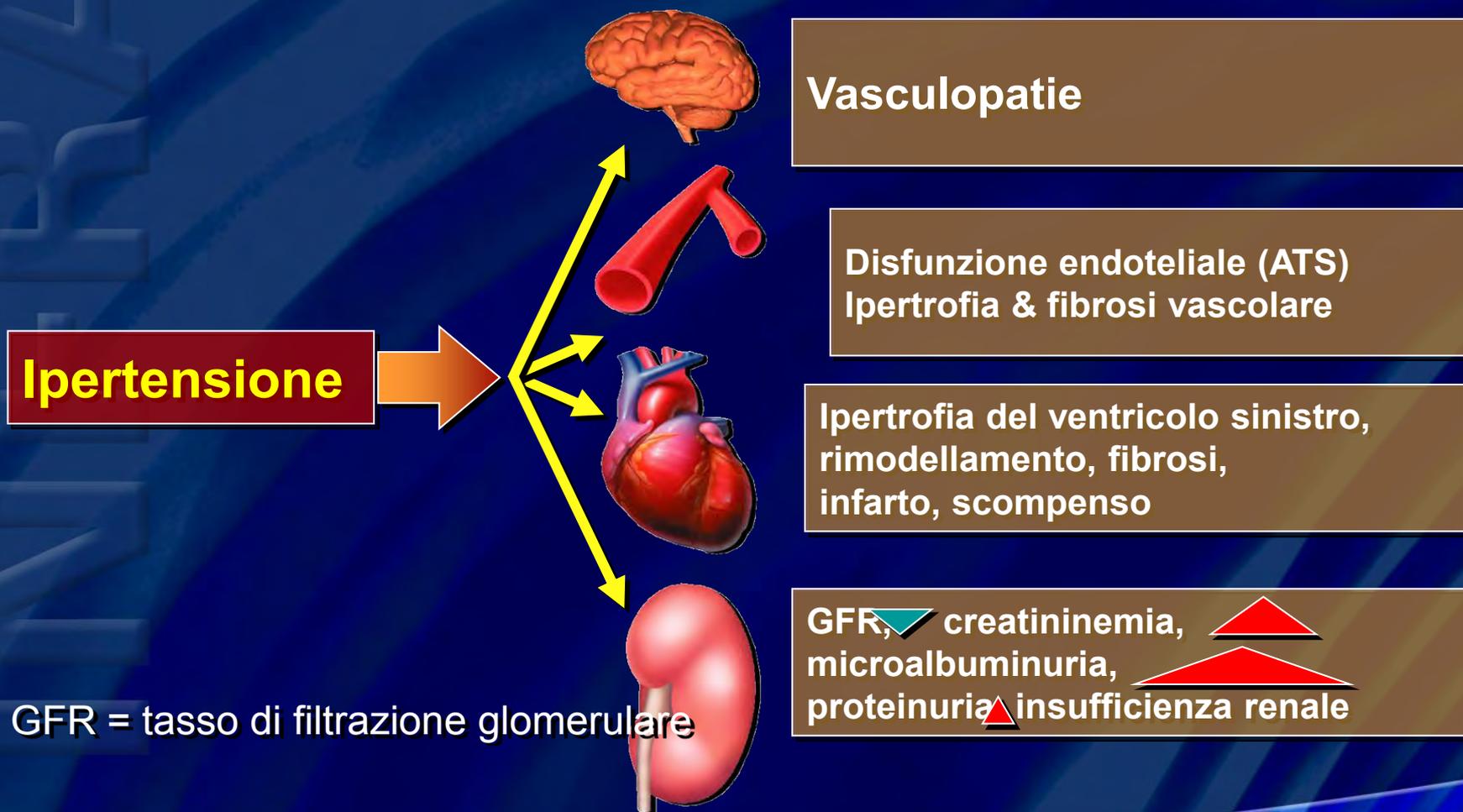
QUINDI

- Nella **terapia a lungo termine** la riduzione dei valori pressori non è la sola misura terapeutica necessaria per ridurre il rischio CV del paziente iperteso

MA

- Bisogna considerare sempre il **danno d'organo** e le **patologie associate**

Danno d'organo ed eventi clinici nell'ipertensione



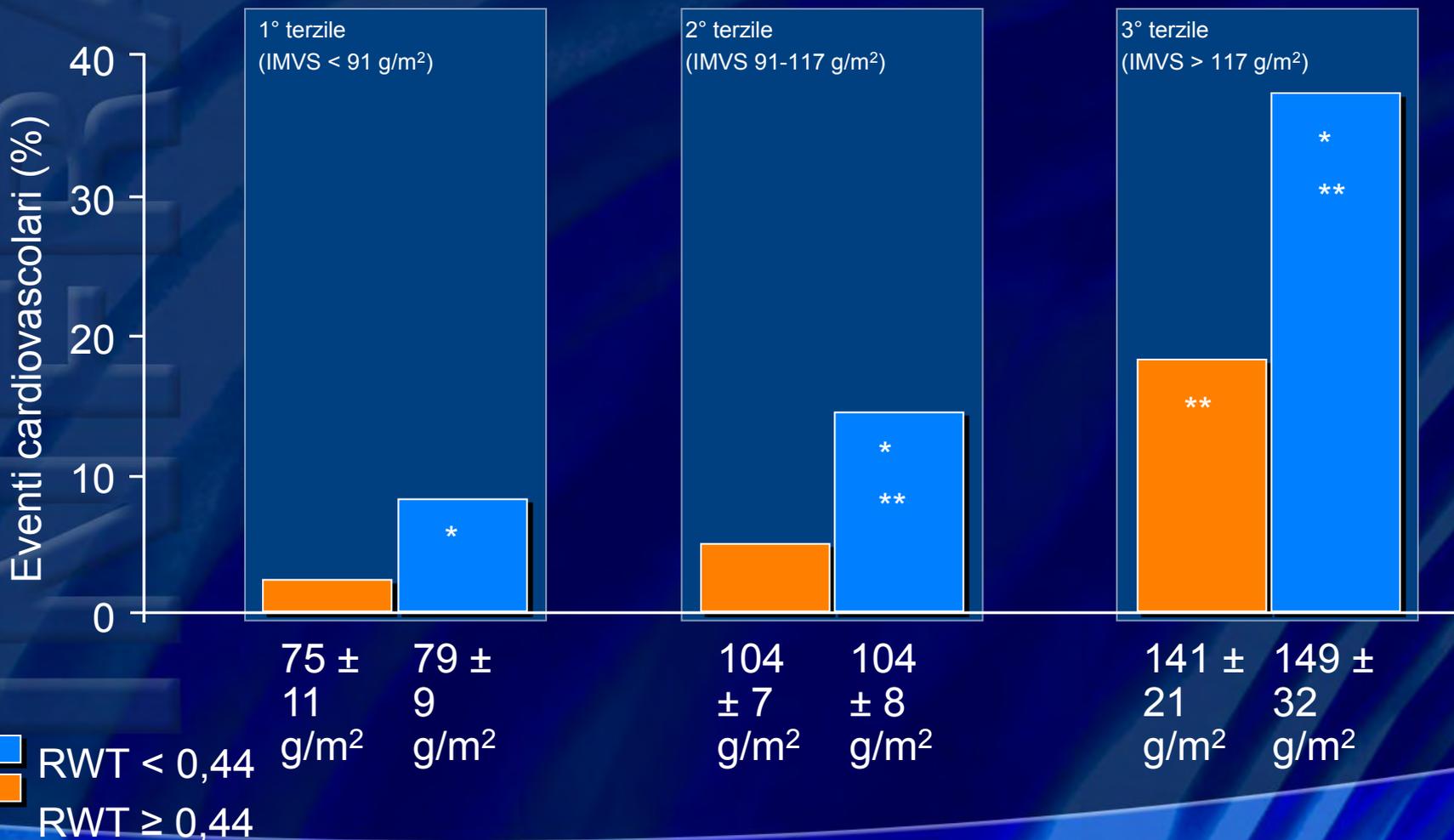
Rimodellamento ventricolare

Ipertrofia ventricolare sinistra

- ↑ Mortalità
- ↑ Eventi coronarici
- ↑ Stroke
- ↑ Insufficienza cardiaca
- ↑ Tutti gli eventi cardiovascolari

Eventi cardiovascolari in rapporto alle variazioni della geometria del ventricolo sinistro

N° pazienti 424; Follow-up 2-18 anni, media 6,4 anni



* vs geometria eccentrica; ** vs 1° tertile di geometria eccentrica

RWT: ispessimento relativo della parete

IMVS: indice di massa ventricolare sinistra

**Gli ipertesi in cui si ottiene una regressione dell'IVS
mostrano una
riduzione del 59% del rischio di future complicanze
CV maggiori, che
è indipendente dai valori di PA**

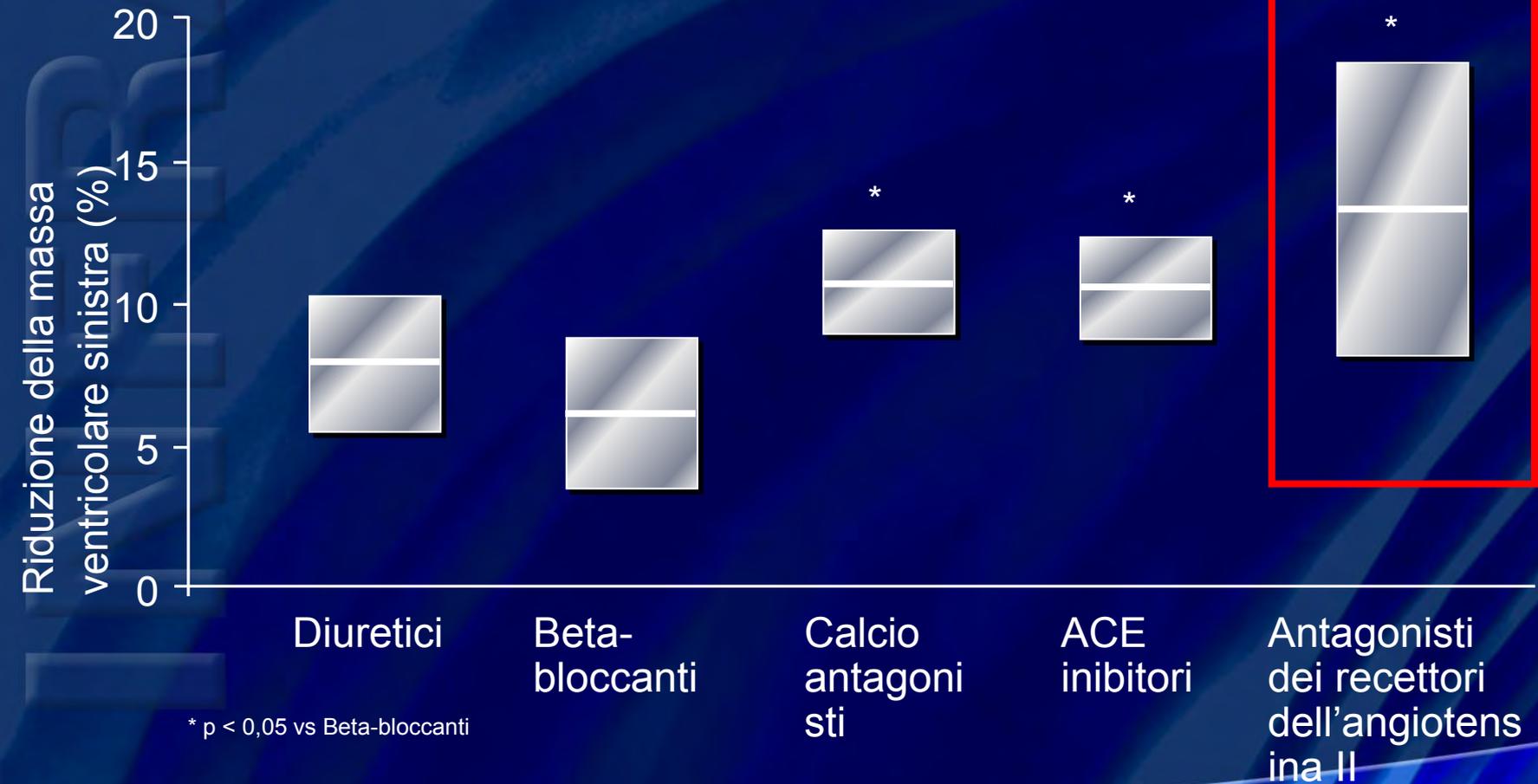
- Quali farmaci sono più efficaci nel ridurre l'Ipertrofia ventricolare sx?

Terapia antipertensiva e ipertrofia vsx

RECENTI TRIALS clinici

- RACE (ramipril vs atenololo)
- PRESERVE (enalapril vs nifedipina)
- LIVE (indapamide vs enalapril)
- LIFE (losartan vs atenololo)
- SILVHIA (irbesartan vs atenololo)
- CATCH (candesartan vs enalapril)
- GOAT (idroclorotiazive vs candesartan)

Terapia antipertensiva e ipertrofia ventricolare sinistra

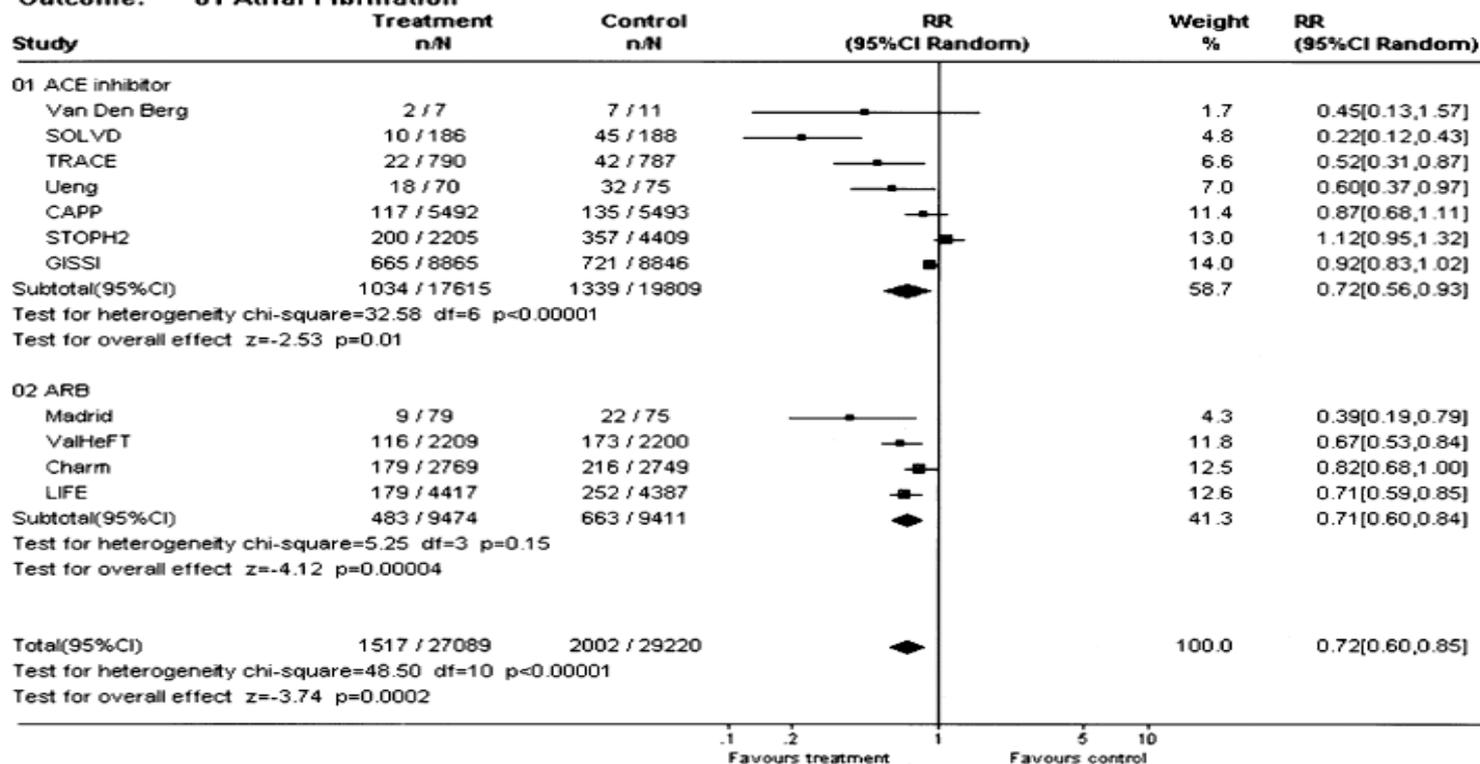


Prevention of atrial fibrillation with ACEI and ARB

JACC Vol. 45, No. 11, 2005
June 7, 2005:1832-9

Healey *et al.*
Prevention of AF With Angiotensin Inhibition

Comparison: 04 Effect of treatment based on class of drug
Outcome: 01 Atrial Fibrillation

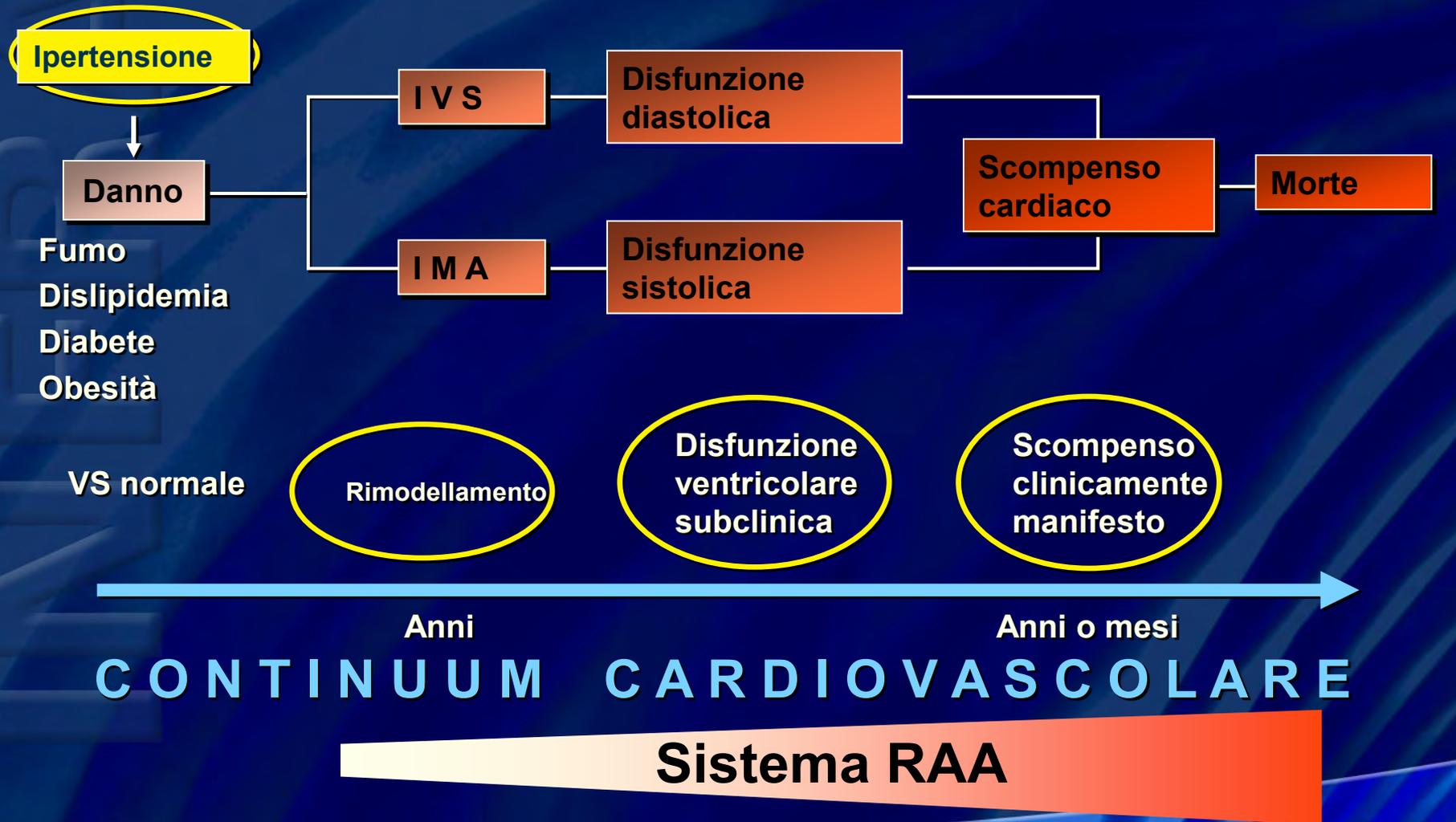


ACE-inibitori e sartani nel trattamento della FA

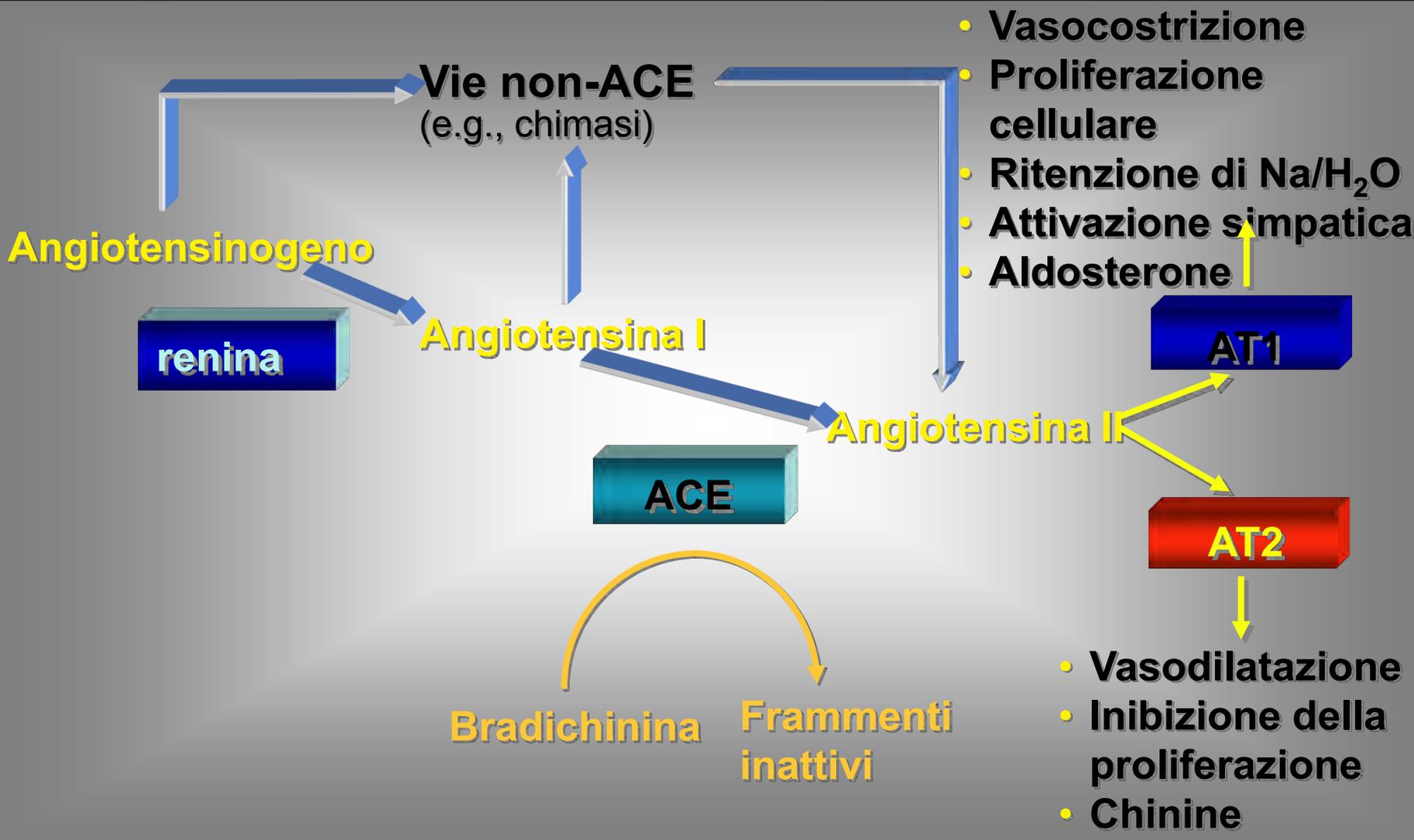
Meccanismi d'azione del blocco del sistema renina-angiotensina

- Riduzione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e dell'atrio sinistro
- Riduzione dello stiramento atriale
- Prevenzione della apoptosi e fibrosi atriale
- Inibizione del rimodellamento dei canali ionici
- Effetti antiaritmici diretti
- AZIONE ANTIINFIAMMATORIA (?)

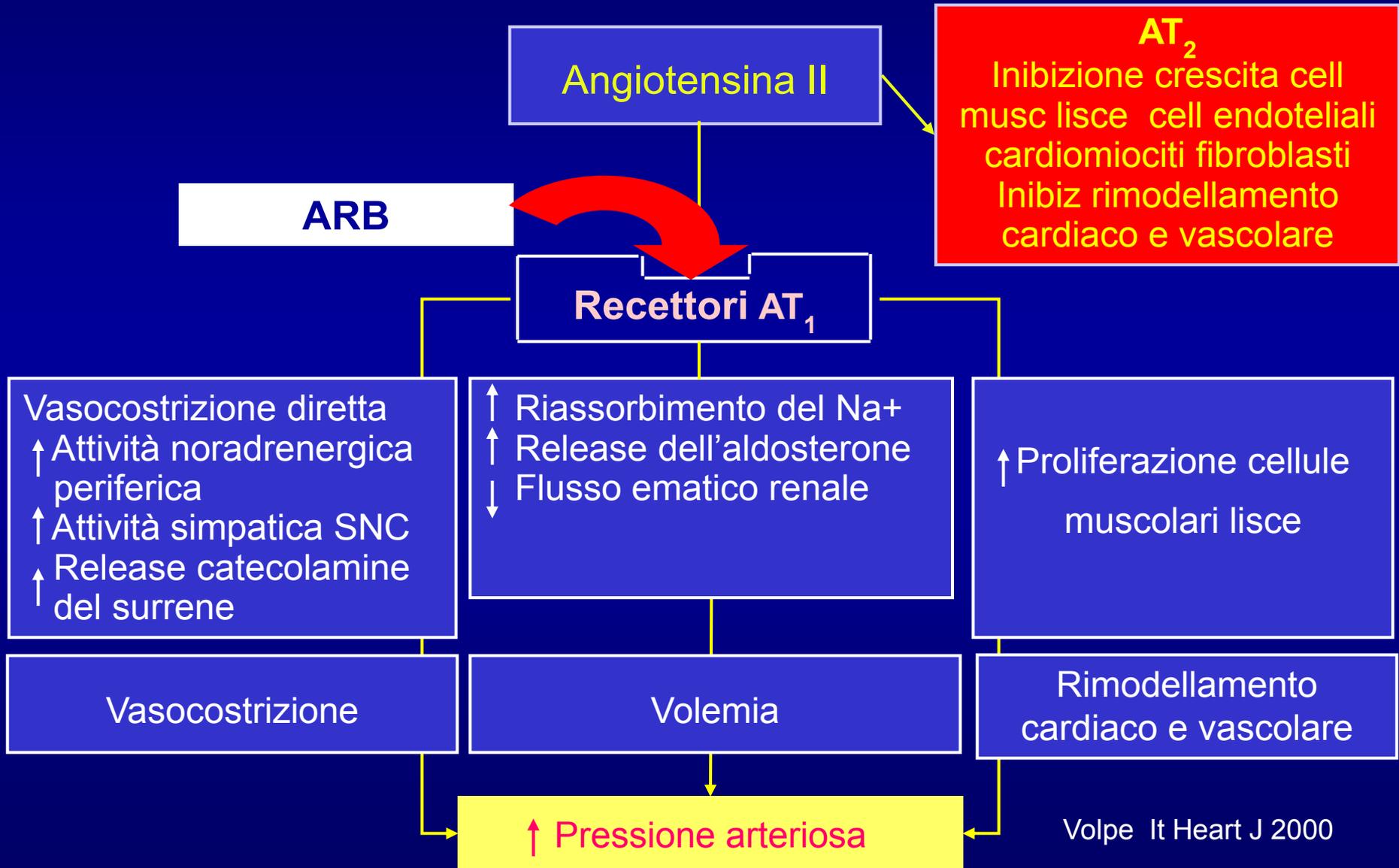
Iperensione arteriosa e continuum cardiovascolare



Sistema-renina-angiotensina-aldosterone

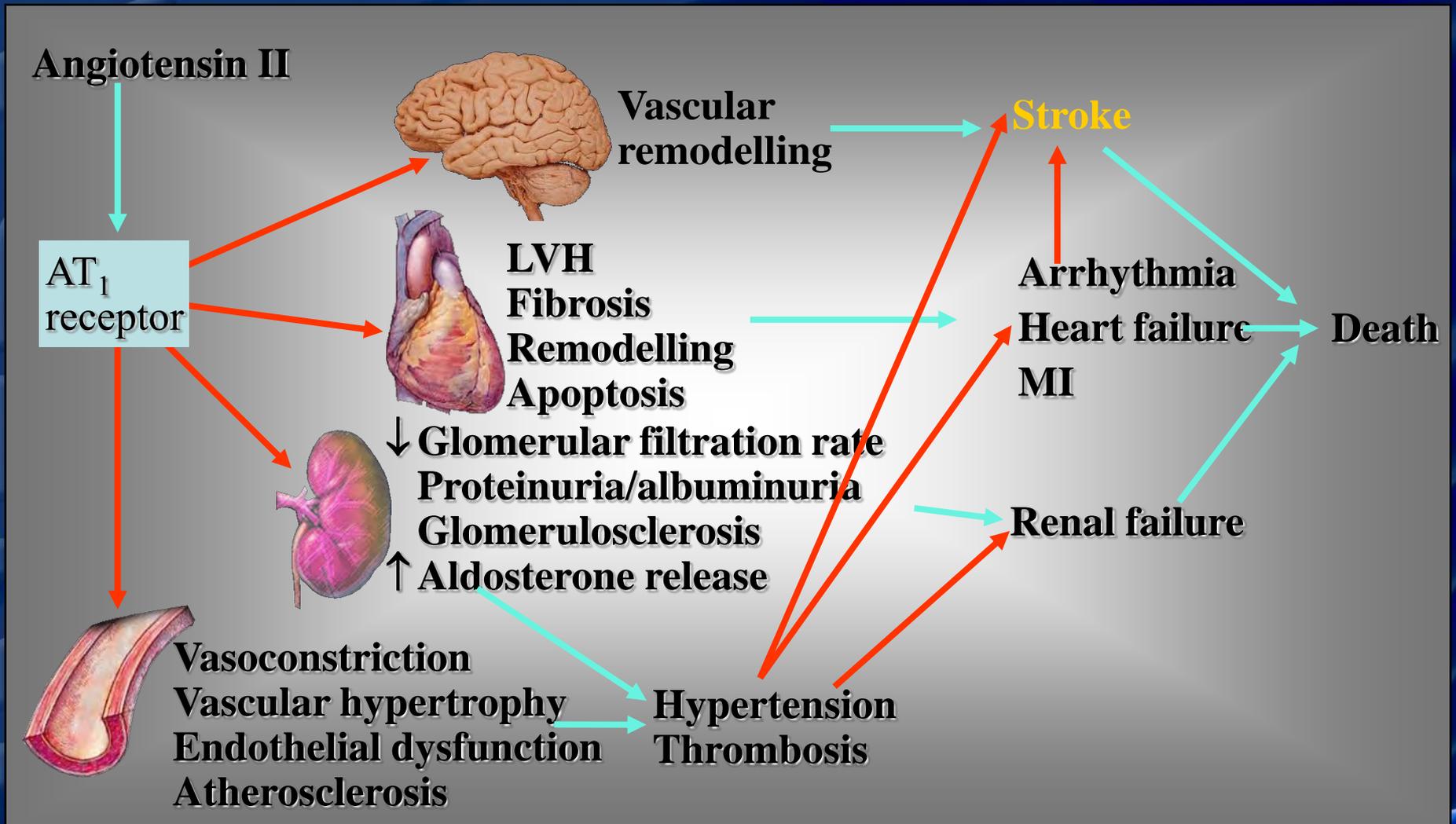


Attività mediate dai recettori per l' AI

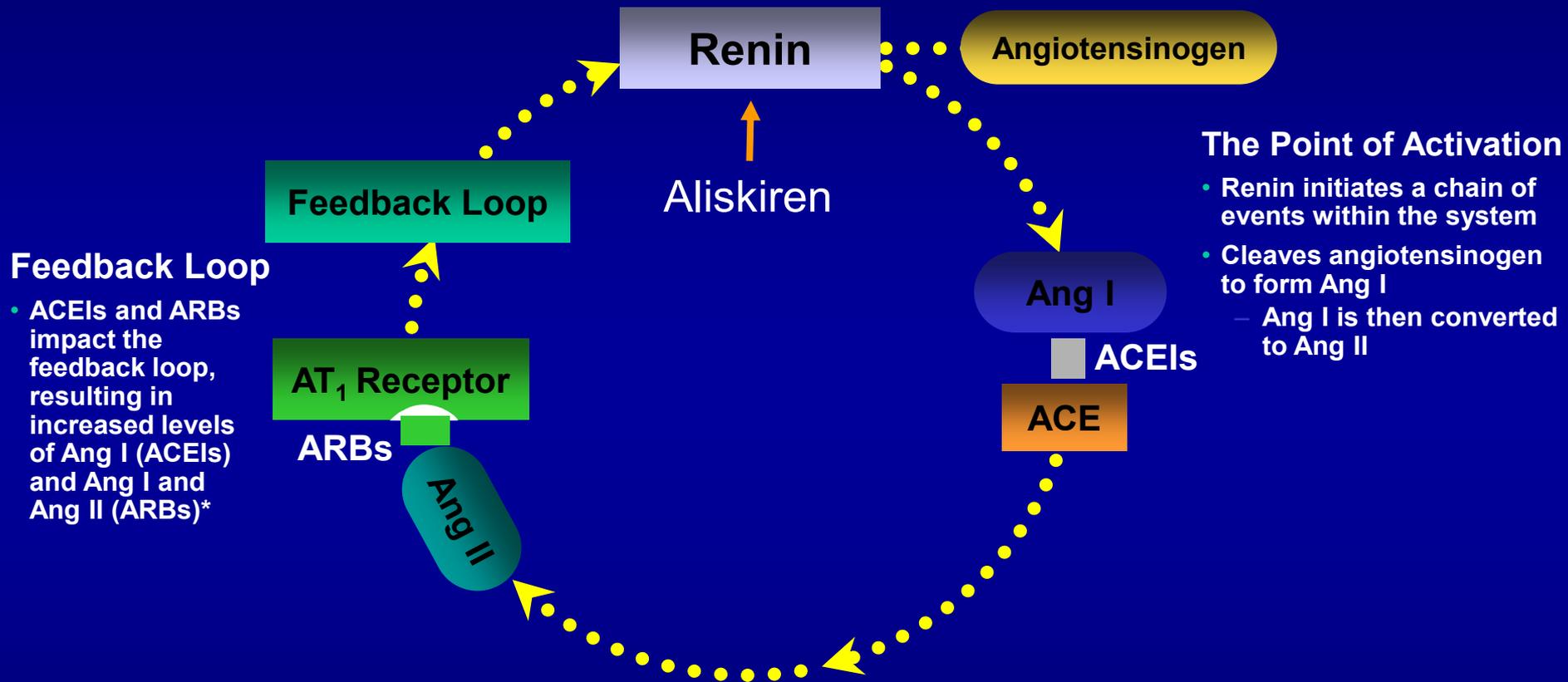


Angiotensin II

Direct and indirect effects in target-organ damage



An Efficient Strategy to Achieve Interruption of the Renin System Is Direct Renin Inhibition



* Increased peptide levels have not been shown to overcome the blood pressure-lowering effect of these agents.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; Ang, angiotensin.

Adapted from:

Stanton A. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*

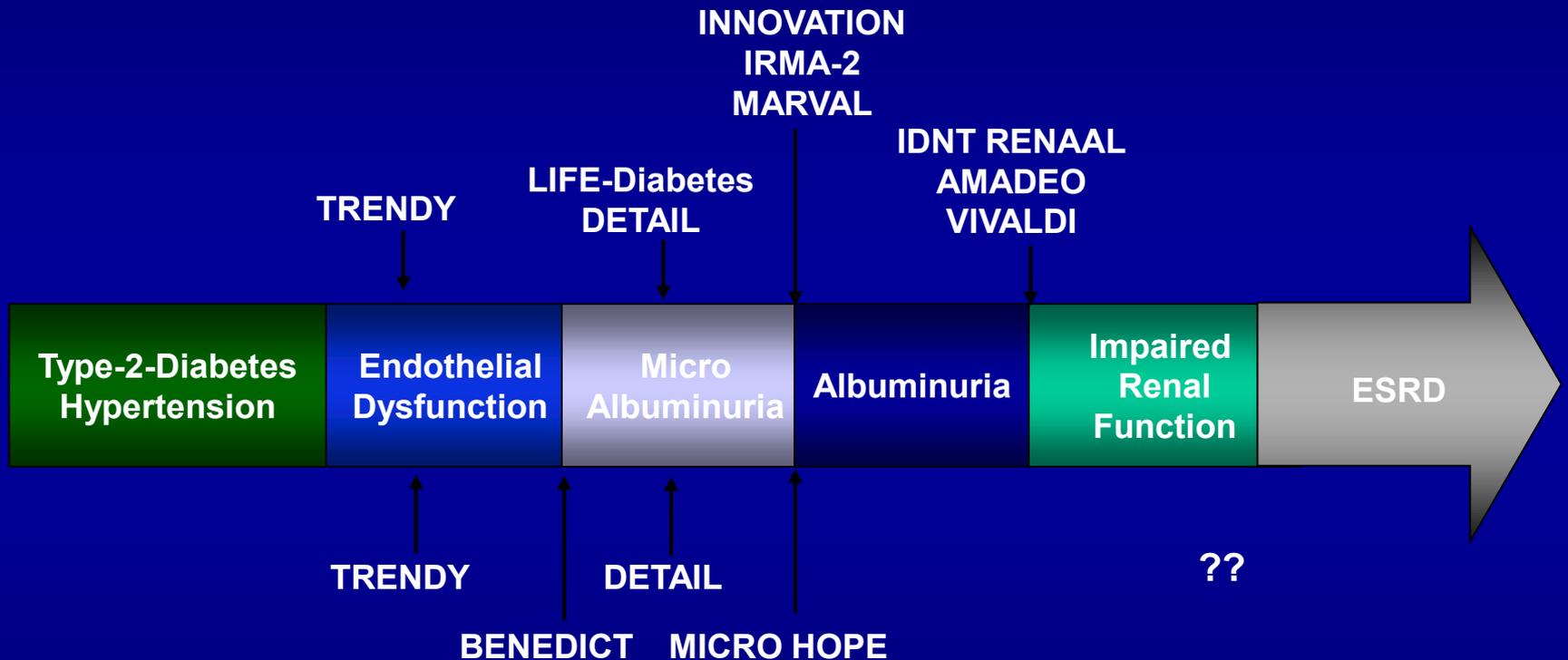
2003;4:6-10

Kelly DJ et al. *Hypertension.* 2005;46:471-472

Fisher ND et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:592-599

Inhibition of the progression of diabetic nephropathy by ARBs or ACE inhibitors

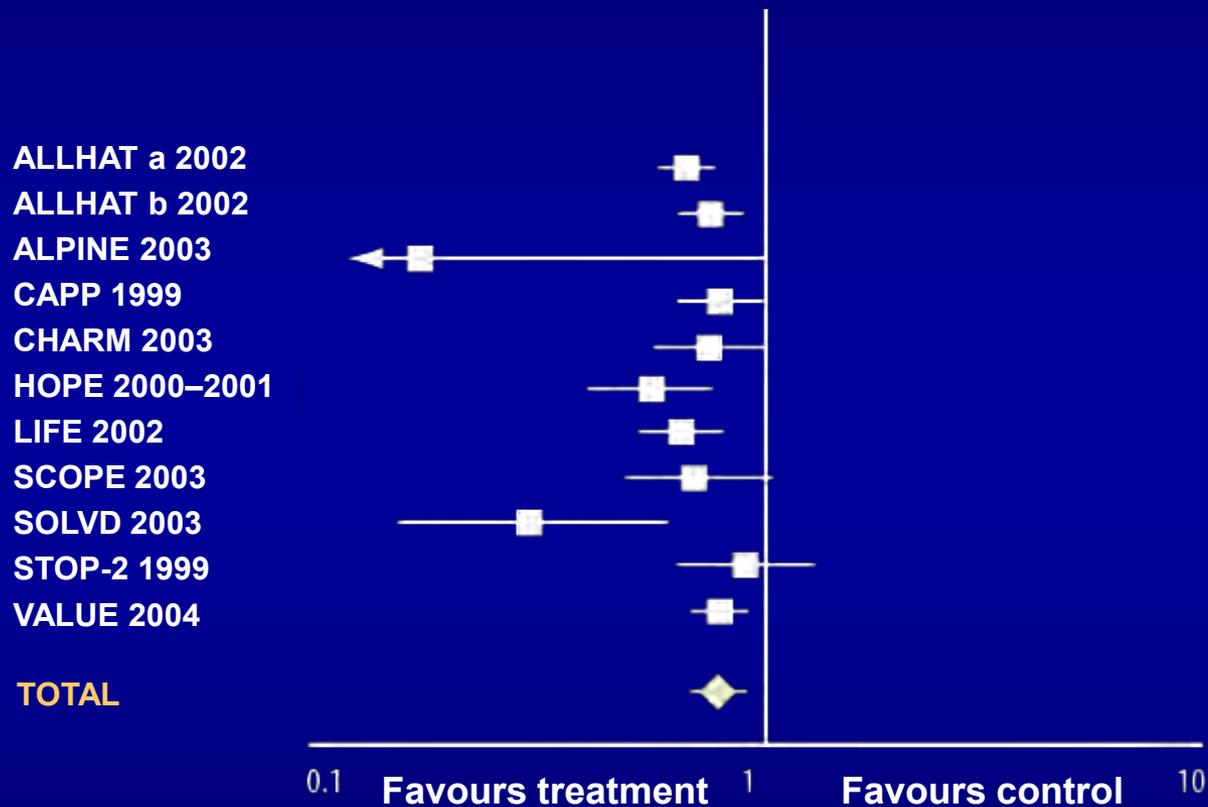
Angiotensin receptor blockers



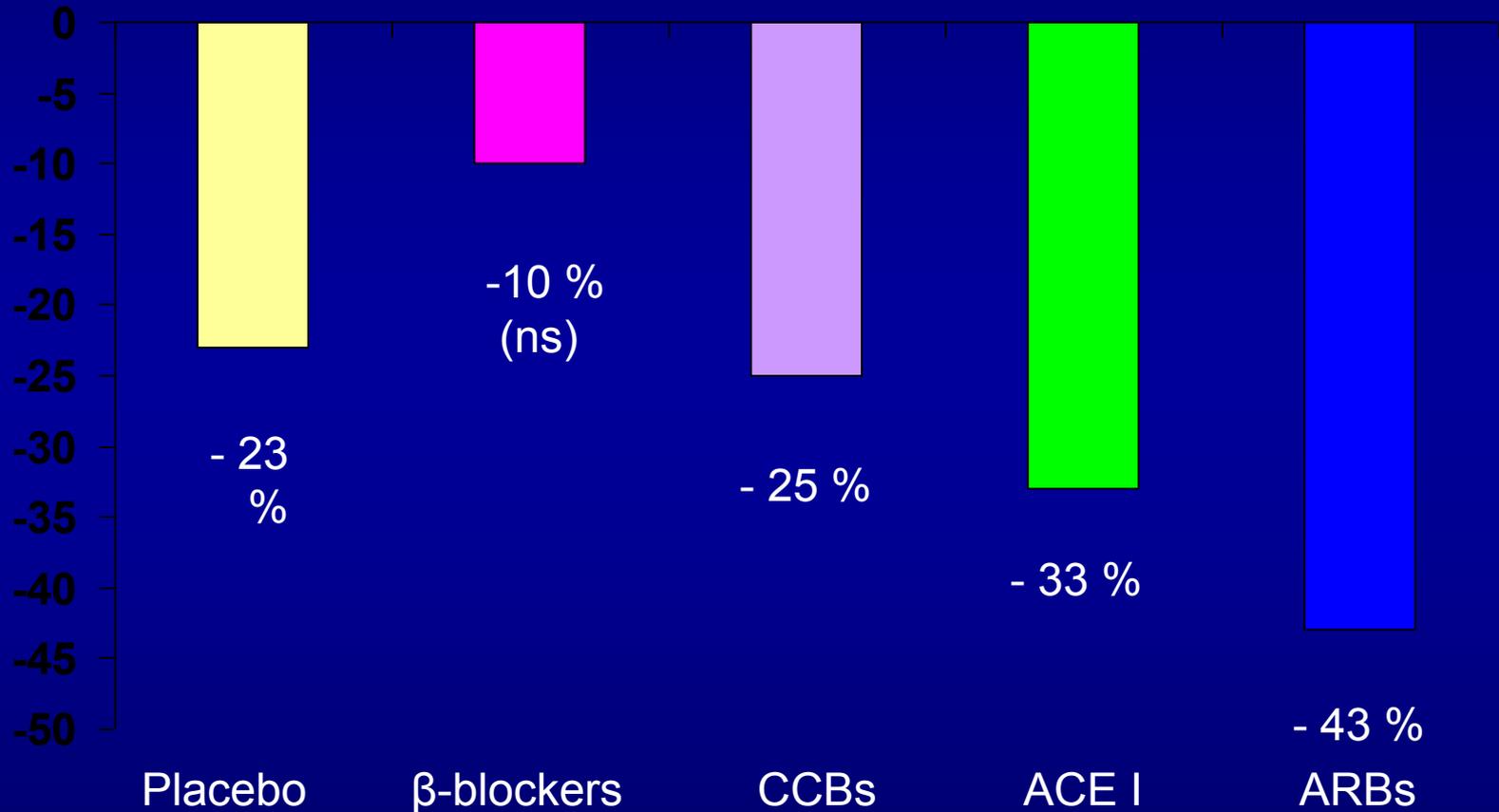
ACE inhibitors

Timeframe up to 25 years

RAS inhibition reduces risk of developing new diabetes: Meta-analysis of clinical trials



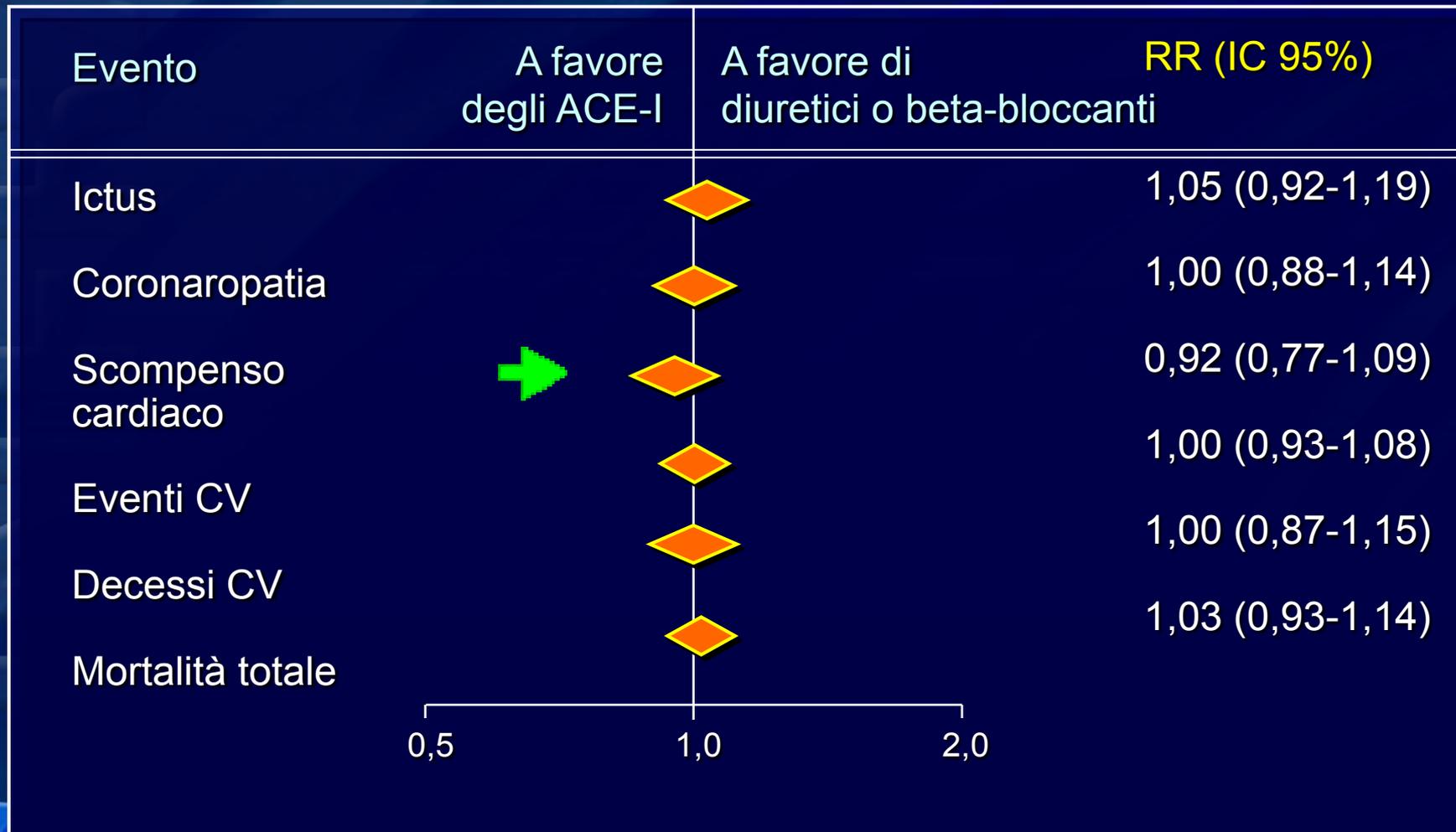
Prevenzione diabete mellito tipo II (confronto con diuretici)



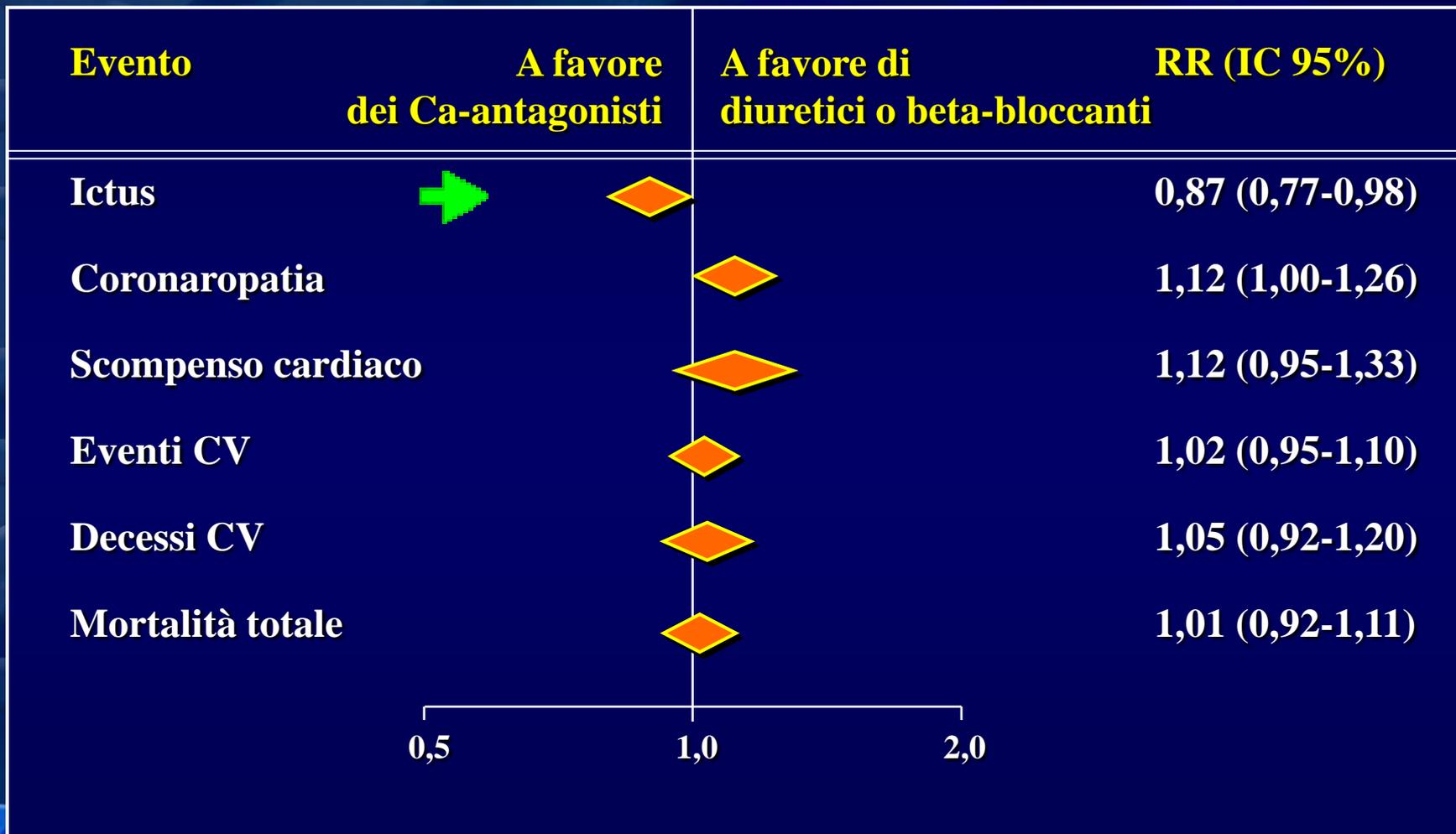
WIFRA

Farmaci a confronto

Confronto tra Trattamento Basato su ACE-I con quello Basato su Diuretici o Beta-bloccanti



Confronto tra Trattamento Basato su Calcio-Antagonisti con quello Basato su Diuretici o Beta-Bloccanti



**Alcune classi di farmaci
mostrano un effetto sui meccanismi di malattia,
sul danno d'organo e sugli eventi clinici che è
indipendente
dalla riduzione della pressione arteriosa.**

Nuove linee guida europee: quale farmaco preferire

**Danno d'organo
subclinico**

Terapia

LVH

**ACE inibitori, calcio antagonisti,
sartani**

**Aterosclerosi
asintomatica**

Calcio antagonisti, ACE inibitori

Microalbuminuria

ACE inibitori, sartani

Disfunzione renale

ACE inibitori, sartani

**LVH=left ventricular hypertrophy
ESRD=end-stage renal disease
PAD=peripheral arterial disease
ISH=isolated systolic hypertension**

Nuove linee guida europee: quale farmaco preferire

Evento clinico	Terapia
Pregresso stroke	Qualsiasi ipotensivo
Pregresso IMA	Beta bloccanti, ACE inibitori, sartani
Angina pectoris	Beta bloccanti, calcio antagonisti
Scompenso	Diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, sartani, antialdosteronici

Mancia G et al. *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.

Nuove linee guida europee: quale farmaco preferire

Evento clinico

Terapia

Fibrillazione atriale

- Ricorrente
- Permanente

Sartani, ACE inibitori

Beta bloccanti, calcio antagonisti non idropiridinici

ESRD/proteinuria

ACE inibitori, sartani, diuretici dell'ansa,

Arteriopatia periferica

Calcio antagonisti

ESRD=end-stage renal disease

Nuove linee guida europee: quale farmaco preferire

Condizione	Terapia
ISH (anziani)	Diuretici, calcio antagonisti
Sindrome metabolica	ACE inibitori, sartani, calcio antagonisti
Diabete mellito	ACE inibitori, sartani
Gravidanza	Calcio antagonisti, methyldopa, beta bloccanti
Razza nera	Diuretici, calcio antagonists

ISH=isolated systolic hypertension

Conditions favouring the use of ACEI-ARBs (ESH–ESC 2007)

- Heart failure
- Left ventricular dysfunction
- Post-myocardial infarction
- Diabetic nephropathy
- Non-diabetic nephropathy
- Proteinuria / microalbuminuria
- Left ventricular hypertrophy
- Atrial fibrillation
- Metabolic syndrome

Solo il 40% dei pz diabetici in terapia anti- ipertensiva raggiunge il target pressorio sistolico

(CODE-2 Study, Diabetologia 2002)



Goal del trattamento

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

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

Goal del trattamento

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

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

In sintesi:

- Importanza del target pressorio differenziato nel diabetico
- Gli ACEi o gli ARBs= farmaci di prima scelta (linee guida ADA 2010)
- Gli ARBs sono i farmaci più tollerati ed esercitano una protezione specifica su alcuni distretti (nefro e cerebroprotezione)
- La terapia di combinazione è spesso necessaria
- L'approccio terapeutico deve essere multifattoriale (studio STENO 2)
- I benefici della terapia anti-ipertensiva perdurano solo nel corso del trattamento (non esiste "memoria" pressoria dell'apparato CV) (follow-up dello studio UKPDS)
- La terapia dell'ipertensione nel diabetico è largamente insoddisfacente (necessario contrastare l'inerzia terapeutica ed adottare una strategia di "disease management" con stretta collaborazione tra gli specialisti ed il MMG)



Grazie dell'attenzione