

Iperensione arteriosa mal controllata in un soggetto diabetico di tipo 2

Uomo, di 52 anni, impiegato presso una banca, viene inviato dal medico di famiglia a un centro di riferimento per iperglicemia riscontrata occasionalmente agli esami emato-chimici di controllo

Giuseppe Derosa

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia e Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia

► Anamnesi

• **Familiare e fisiologica:** il paziente ha una madre di 85 anni, diabetica, ipertesa, dislipidemica e con pregresso infarto del miocardio all'età di 75 anni, e un padre, deceduto all'età di 76 anni per tumore al polmone. Il paziente, ha, inoltre, un fratello di 45 anni in apparente stato di buona salute. Il paziente è un fumatore abituale da circa 12 anni (10 sigarette al giorno), segue una dieta che definiremmo ipercalorica, ha una vita sedentaria e assume alcolici saltuariamente. Il paziente riferisce un alvo regolare e una minzione e diuresi nella norma. Il paziente presenta un'obesità di I grado (peso 90 kg, altezza 1.65 m, BMI 33.08 kg/m²) e un'obesità viscerale (circonferenza addominale 108 cm).

• **Remota:** Il paziente riferisce intervento di adenoidectomia all'età di tre anni, di appendicectomia all'età di 10 anni e di colecistectomia all'età di 45 anni per litiasi. Il paziente assume doxazosina 4 mg, 1 cp ore 8, su consiglio del Medico Curante per elevati valori pressori. Doxazosina è stata iniziata 6 mesi prima al dosaggio di 2 mg e successivamente titolata al dosaggio di 4 mg, 1 cp ore 8, per scarso controllo dei valori pressori.

► Esame obiettivo

L'esame obiettivo risulta nella norma ad eccezione di una modesta epatomegalia con margine

epatico palpabile a 2 cm dall'arcata costale. La pressione arteriosa in ortostatismo è di 156/88 mmHg, con una frequenza cardiaca di 86 bpm; la pressione arteriosa in clinostatismo, invece, è di 150/86 mmHg, con una frequenza cardiaca di 88 bpm.

► Esami di laboratorio alla prima visita

• **Parametri metabolici:** glicemia 135 mg/dL, colesterolo totale 210 mg/dL, C-HDL 40 mg/dL e trigliceridi 187 mg/dL, C-LDL 133 mg/dL.

• **Funzionalità renale ed epatica:** creatinina, GOT, GPT nella norma, potassio 4.2 mEq/l.

► Accertamenti richiesti

Si richiede una seconda glicemia a digiuno per porre eventuale diagnosi di diabete mellito di tipo 2; si richiedono, inoltre, monitoraggio ambulatoriale in continuo della pressione arteriosa per valutare il controllo pressorio ed esami strumentali di inquadramento in paziente con sindrome metabolica e ad elevato rischio cardiovascolare.

► Esami di laboratorio alla seconda visita

• **Parametri metabolici:** glicemia 130 mg/dL, emoglobina glicata 6.8%.

► Esami strumentali

- **ECG:** ritmo sinusale con blocco di branca destro.
- **Ecocardiogramma:** iniziale ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con FE conservata (55%). Cinesii e apparati valvolari nella norma.
- **Monitoraggio pressorio delle 24 ore:** valori pressori costantemente al di sopra dei valori consigliati durante le ore diurne. Valori pressori medi delle 24 ore pari a 140/80 mmHg, con valori di 156/86 mmHg nelle ore di veglia 126/76 mmHg nelle ore notturne. Conservato il fisiologico calo notturno della pressione arteriosa (*figura 1*).
- **Ecografia addome:** lieve epatomegalia con steatosi epatica di grado moderato, esiti di colecistectomia. Restanti reperti nella norma.

- **Eco-doppler TSA:** stenosi carotidea 10% sinistra e 15% destra, non emodinamicamente significativa.
- **Fundus oculi:** retinopatia ipertensiva di I grado.

► Diagnosi ambulatoriale e terapia

Sulla base degli esami ematochimici si pone diagnosi di diabete mellito di tipo 2 in buon compenso. Si emette esenzione regionale per patologia, si forniscono dieta e consigli nutrizionali, si consegna reflettometro e si educa il paziente al corretto monitoraggio glicemico. Il monitoraggio pressorio delle 24 ore, invece, evidenzia uno scarso controllo pressorio con iniziale danno d'organo a livello oculare, si sospende doxazosina e si inizia enalapril 20 mg, 1 cp alle ore 8. Sulla base del profilo lipidico, si inizia simvastatina 20 mg, 1 cp alle

ore 20. Inoltre, visti i numerosi fattori di rischio, si inizia terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico 100 mg, 1 cp dopo pranzo, a stomaco pieno.

► Follow-up a 1 mese

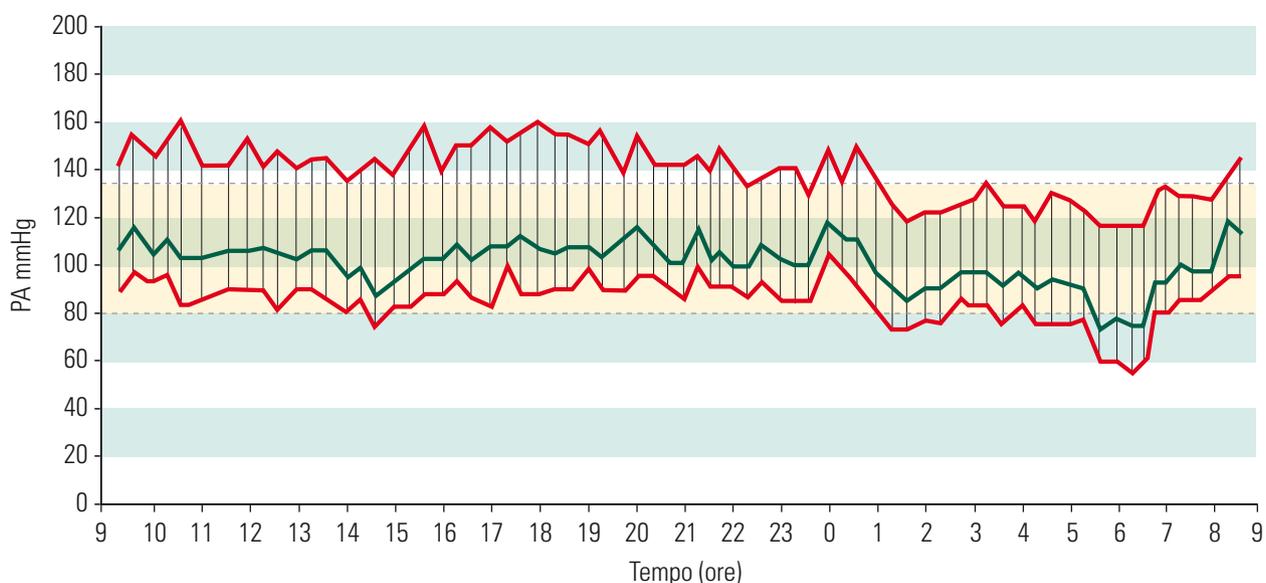
Dopo un mese il paziente torna al nostro ambulatorio con il seguente profilo glicemico:

- **glicemia a digiuno:** 105 mg/dL;
- **glicemia prima di pranzo:** 120 mg/dL;
- **glicemia due ore dopo pranzo:** 145 mg/dL;
- **glicemia prima di cena:** 132 mg/dL;
- **glicemia due ore dopo cena:** 146 mg/dL.

Il diario pressorio risulta ancora non ben controllato, con valori pressori medi diurni di circa 144/82 mmHg.

Figura 1

Monitoraggio pressorio delle 24 ore: i valori pressori diurni sono costantemente al di sopra dei valori consigliati



► **Terapia**

Per quanto riguarda il diabete si conferma la sola terapia dietetica; per quanto riguarda il controllo pressorio, invece, non essendo ancora adeguato, si introduce in terapia un secondo agente antipertensivo, in particolare un calcioantagonista. Per non aumentare il numero di compresse assunte dal paziente, si ricorre all'associazione preconstituita enalapril/lercanidipina 20/10 mg, 1 cp ore 8.

► **Follow-up a 3 mesi**

All'esame obiettivo il paziente ha ancora un'obesità di I grado, ma presenta un calo ponderale di circa 5 kg (peso 85 kg, altezza 1.65 m, BMI 31.25 kg/m²) e una circonferenza addominale di 104 cm. La pressione arteriosa è pari a 130/78 mmHg in clinostatismo, con una

frequenza cardiaca di 82 bpm e 126/76 mmHg in ortostatismo, con una frequenza cardiaca di 80 bpm. Non riferiti effetti collaterali.

► **Esami di laboratorio e strumentali**

- **Parametri metabolici:** glicemia 120 mg/dL, emoglobina glicata 6.2%, colesterolo totale 176 mg/dL, C-HDL 42 mg/dL e trigliceridi 180 mg/dL, C-LDL 98 mg/dL.
- **Funzionalità renale ed epatica:** creatinina, GOT, GPT nella norma, potassio 4.4 mEq/l.
- **Emocromo:** nella norma.
- **Monitoraggio pressorio delle 24 ore:** valori pressori medi delle 24 ore di 122/74 mmHg, con valori di 128/78 mmHg nelle ore di veglia e 106/62 mmHg nelle ore notturne. Conservato il fisiologico calo notturno della pressione arteriosa. Conclusioni: valori pressori ben controllati dall'attuale terapia (*figura 2*).

► **Commento**

Dopo l'impostazione di un adeguato regime dietetico ed aver educato il paziente ad una regolare attività fisica, si è riusciti a mantenere un adeguato compenso glico-metabolico e ad ottenere un discreto calo ponderale. L'aggiunta della simvastatina ha portato al raggiungimento di un profilo lipidico adeguato. L'introduzione di enalapril prima e lercanidipina poi, in associazione preconstituita, ha consentito di ottenere un adeguato controllo pressorio e di poter utilizzare una terapia di associazione senza dover aumentare il numero di compresse assunte dal paziente, facilitandone l'aderenza alla terapia.

► **Discussione**

- **Approccio multi-fattoriale** - Nel trattamento del paziente diabetico bisogna tenere conto della preven-

Figura 2

Monitoraggio pressorio delle 24 ore: con l'associazione enalapril/lercanidipina i valori pressori sono ben controllati



zione delle complicanze macrovascolari, nella cui genesi intervengono, insieme all'iperglicemia, altri fattori di rischio, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità. La correttezza di questo approccio ha ottenuto una conferma dai risultati dello studio Steno-2, che ha affrontato il problema della prevenzione cardiovascolare nel diabete tipo 2 con un approccio multifattoriale⁽¹⁾. Lo studio ha dimostrato che in pazienti con microalbuminuria e durata media di malattia diabetica di 6 anni, un approccio terapeutico integrato per 8 anni, mirato al controllo dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione, ha consentito una marcata riduzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare, pari al 53% (riduzione del rischio assoluto del 20%), nonché la riduzione del 58% del rischio relativo di retinopatia, del 61% del rischio relativo di nefropatia e del 63% di quello di neuropatia autonoma. La riduzione degli eventi cardiovascolari è risultata più elevata rispetto a quella ottenuta in studi clinici finalizzati al controllo di un singolo fattore di rischio cardiovascolare.

• **Trattamento dell'ipertensione** - L'ipertensione è uno dei più diffusi e importanti fattori di rischio cardiovascolari e spesso porta allo sviluppo di disordini cerebrovascolari, cardiaci e renali. In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), livelli pressori non ottimali sono responsabili del 62% degli eventi cardiovascolari e del 49% degli eventi ischemici cardiaci⁽²⁾. La maggior parte dei pazienti ipertesi necessita di almeno due agenti antipertensivi, con differenti meccanismi d'azione, per poter raggiungere gli adeguati valori pressori⁽³⁻⁵⁾. La terapia di combinazione può, infatti bloccare i meccanismi contro-regolatori scatenati

dall'azione su un determinato circuito e potenziare l'attività antipertensiva di ognuno dei farmaci in gioco.

• **Enalapril** - Le linee guida dell'ipertensione e gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito⁽⁶⁾ stabiliscono che nel paziente diabetico, il trattamento antipertensivo di prima scelta sia rappresentato dagli ACE-inibitori o dai sartani. Gli inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE-I) hanno mostrato di essere efficaci nel trattamento di varie forme di ipertensione, scompenso cardiaco e nefropatia⁽⁷⁾. In particolare enalapril ha mostrato di essere efficace come agente antipertensivo, con effetti positivi sui fattori di rischio cardiovascolari, nella prevenzione del danno renale e degli altri danni d'organo⁽⁸⁻¹¹⁾. Questo ACE-inibitore, infatti, è in grado di agire positivamente sul rimodellamento delle piccole arterie, un fenomeno che è precoce indicatore di danno d'organo, in quanto aumenta le resistenze periferiche e riduce l'afflusso di sangue in alcuni distretti periferici (cuore, cervello, rene) e contribuisce alle complicanze dell'ipertensione. Il miglioramento di alcuni fattori di rischio dell'aterosclerosi comprende la riduzione dell'indice di attivazione piastrinica e dei livelli plasmatici della molecola di adesione intercellulare-1. Infine, il potenziamento degli effetti della bradichinina potrebbe contribuire alla protezione cardiovascolare associata al trattamento con enalapril⁽¹²⁾. Enalapril ha un effetto dose-dipendente, con la sua massima azione dopo 6-8 ore dalla somministrazione e una durata totale dell'effetto di 24-36 ore⁽¹³⁾.

• **Lercanidipina** - I calcioantagonisti sono largamente usati nel trattamento dell'ipertensione. La I generazione comprende nifedipina, nicardipina, verapamil e diltiazem;

questi farmaci sono caratterizzati da un rapido aumento della concentrazione plasmatica nel sangue con una conseguente rapida insorgenza dell'effetto vasodilatatore/antipertensivo^(14,15). La II generazione di calcioantagonisti comprende felodipina, gallopamil, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, isradipina e composti di I generazione a rilascio modificato e prolungato (nifedipina, felodipina e isradipina). La III generazione di calcioantagonisti, infine, include amlodipina, barnidipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina; tali composti agiscono a lento rilascio e questo minimizza le fluttuazioni plasmatiche della loro concentrazione nel sangue, riducendo l'insorgenza di effetti collaterali⁽¹⁶⁾. In particolare la lercanidipina è un agente di terza generazione vaso-selettivo che agisce attraverso il blocco dei canali L del calcio nelle membrane cellulari⁽¹⁷⁾. Lercanidipina ha un'elevata lipofilia, che le consente una più graduale insorgenza dell'effetto antipertensivo e una prolungata durata di azione rispetto agli altri calcio-antagonisti⁽¹⁸⁾. Inoltre, lercanidipina è altamente vaso-selettiva a causa dell'elevata proporzione di canali del calcio di tipo L nelle arterie e ha mostrato un effetto inotropo negativo minore rispetto agli altri bloccanti dei canali del calcio sia in vitro che in vivo⁽¹⁹⁾. In modo indipendente dagli effetti pressori, lercanidipina sembra possedere proprietà antiaterogene: in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 ha, infatti, dimostrato di ridurre l'ossidazione del C-LDL; somministrata a soggetti ipertesi diabetici con microalbuminuria ha prodotto effetti nefroprotettivi. Infine, provvista di effetto neutro o favorevole sulla frazione lipidica e di effetto positivo sul metabolismo glucidico, lercanidipina è un'opzione tera-

peutica particolarmente interessante nei pazienti con diabete e ipertensione⁽¹²⁾. Lercanidipina è ben tollerata, con una frequenza di eventi avversi minore rispetto agli altri calcioantagonisti, per la sua attività a maggiore durata d'azione e non causa attivazione simpatica né tachicardia riflessa.

■ **Combinazione enalapril/lercanidipina** - Il razionale di una terapia di combinazione è sfruttare l'effetto sinergico di due diverse categorie di antipertensivi potenziandone l'effetto. Nei pazienti con ipertensione di nuova diagnosi allo stadio 1 e 2 e nei pazienti con inadeguato controllo pressorio dopo una terapia convenzionale di un farmaco in monoterapia a basso dosaggio, la terapia di combinazione con un calcioantagonista e un ACE-inibitore potrebbe essere la soluzione migliore^(20,21).

I calcioantagonisti, infatti, sono potenti vasodilatatori che inducono l'attivazione riflessa del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, per cui l'uso

in combinazione di un ACE-inibitore potrebbe controbilanciare questa eccessiva attivazione compensatoria. Inoltre, poiché il calcioantagonista promuove un bilancio negativo di sodio e un aumento dei livelli di angiotensina II, questo potrebbe rinforzare gli effetti ipotensivi dell'ACE-inibitore⁽²²⁾. Un problema che può derivare dalle terapie di combinazione, è l'aumento del numero di compresse che il paziente deve assumere; questo può rappresentare uno svantaggio in quanto una terapia troppo complicata può portare ad una scarsa aderenza del paziente e, quindi, ad una minore efficacia. Per ovviare a questo problema sono state recentemente commercializzate associazioni precostituite di farmaci antipertensivi, compresa quella di enalapril 20 mg e lercanidipina 10 mg. L'uso della terapia di combinazione precostituita permette di aumentare l'effetto antipertensivo introducendo in terapia un nuovo principio attivo, senza aumentare il numero di pastiglie da

assumere, aumentando il livello di soddisfazione del paziente⁽²³⁾.

Bibliografia

1. Gaede P, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
2. JNC 7 writing committee. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
3. Motwani JG. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 72-78.
4. Sica DA. *Drugs* 2002; 62: 44-62.
5. Barrios V, et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 479-485.
6. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
7. Dykewicz MS. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 267-270.
8. Todd PA, et al. *Drugs* 1992; 43: 346-381.
9. Ravid M, et al. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-988.
10. Hosomi N, et al. *Stroke* 2001; 32: 1539-1545.
11. Rosei EA, et al. *J Hypertens* 2005; 23: 435-444.
12. Hair PI, et al. *Drugs* 2007; 67(1): 95-106.
13. Todd PA, et al. *Drugs* 1986; 31: 198-248.
14. Lindqvist M, et al. *Hypertension* 1994; 24: 287-296.
15. Van der Lee R, et al. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 607-612.
16. Grossman E, et al. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1453-1458.
17. Epstein M. *Heart Dis* 2001; 3: 398-407.
18. Meredith PA. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8: 1043-1062.
19. McClellan KJ, et al. *Drugs* 2000; 60: 1123-1140.
20. McInnes GT. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 914-916.
21. Andreadis EA, et al. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 491-496.
22. Gojanovic B, et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 1-9.
23. Bangalore S, et al. *Am J Med* 2007; 120: 713-719.