

# Consensus: Obiettivi pressori nel paziente diabetico

Simona Frontoni (Coordinatore), Francesco Cosentino, Paola Fioretto, Giuseppe Grandaliano, Andrea Natali, Giuseppe Penno, Monica Vedovato  
Gruppo di Studio SID Diabete, Ipertensione e Rene

## Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

I livelli di prova e la forza delle raccomandazioni sono analoghi a quelli utilizzati nella stesura degli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito (<http://www.siditalia.it/index.php/pubblicazioni/linee-guida>).

### Livelli di prova

- I** Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o da loro metanalisi
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o da loro metanalisi
- V** Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o *consensus conferences* o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

### Forza della raccomandazione

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I e II
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa e il diabete mellito sono i *bad companions*. La loro coesistenza è frequente: i pazienti ipertesi hanno, infatti, un rischio di sviluppare il diabete due-tre volte maggiore rispetto a quelli normotesi (1) e, d'altra parte, l'incidenza di ipertensione nei pazienti con diabete è circa due volte superiore a quella nei soggetti di pari età senza diabete (2) e dipende dal tipo di diabete (più frequente nei soggetti con diabete tipo 2, DMT2), dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità (3). È stata dimostrata un'associazione lineare tra età e indice di massa corporea da un lato e la prevalenza del diabete mellito e dell'ipertensione arteriosa dall'altro (4).

Gli studi italiani DAI (*Diabetes And Informatics study group*), Casale Monferrato, UDNH e i recentissimi dati dello studio RIACE riportano una prevalenza di ipertensione arteriosa nel diabete tipo 2 pari all'80-85% (3, 5, 6). I pazienti con diabete presentano spesso un'ipertensione sistolica isolata e, a causa della frequente concomitanza di neuropatia autonoma hanno, rispetto ai non diabetici (7-10, 11), una frequenza cardiaca media più elevata e una riduzione della pressione arteriosa (PA) notturna meno marcata che rappresentano un predittore indipendente di malattia cardiovascolare (11, 12). Infine, nei pazienti con DMT2 la PA ha una maggiore variabilità, è spesso resistente al trattamento e può associarsi a ipotensione ortostatica (7, 13).

I pazienti con DMT2 hanno un rischio di morte cardiovascolare da due a quattro volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica (14, 15) e la presenza di

diabete raddoppia il rischio di ictus nei pazienti ipertesi (16). Già l'UKPDS (*United Kingdom Diabetes Complications Study*) aveva dimostrato che abbassare la PA nei pazienti con ipertensione e diabete riduce il rischio di ictus del 44% (17).

In riferimento alla qualità del controllo della PA, i dati dello studio italiano QuED (Qualità della cura ed Esiti nel Diabete tipo 2) mostrano una scarsa aderenza agli obiettivi indicati dalle linee guida nei pazienti con DMT2. In questo studio solo il 6% dei soggetti aveva valori di PA <130/85 mmHg, mentre il 52% aveva valori >160/90 mmHg (18). I dati più recenti degli Annali AMD (Annali 2011) evidenziano un moderato miglioramento della qualità del controllo pressorio dal 2005 al 2009, documentato dall'incremento della percentuale di soggetti con valori pressori ≤130/80 mmHg (15,2 vs 10,8%) e dalla riduzione di quelli con valori pressori ≥140/90 mmHg (57,0 vs 63,8%) (19). Rimane tuttavia insufficiente l'adesione agli obiettivi delle linee guida, dato che il 57% dei pazienti ha una PA ≥140/90 mmHg (19), in accordo con i dati di letteratura che dimostrano che, ad oggi, ancora solo circa il 30% dei diabetici raggiunge valori pressori ≤135/85 mmHg (20). Una recentissima analisi dei dati del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), dedicata a tracciare i progressi ottenuti nel conseguire gli obiettivi suggeriti dalle linee guida, mostra che negli USA la percentuale di soggetti diabetici che raggiunge valori di PA <130/80 mmHg è aumentata di circa il 12% tra il 1999-2002 (39,6%) e il 2007-2010 (52,2%) (21).

Da questa pur breve analisi si evince che definire l'obiettivo pressorio da conseguire nel paziente diabetico e tracciare i progressi ottenuti nel tempo sono di fondamentale importanza per implementare una corretta strategia terapeutica, atta a ridurre morbilità e mortalità.

### FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.acced.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni:** <http://sidfad.acced.org>

## Bibliografia

1. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 342: 905-912, 2000.
2. Sowers JR. Recommendations for special populations: Diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 16: 41S-45S, 2003.

3. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 302-314, 2011.
4. Crawford AG, Cote C, Couto J, et al. Prevalence of obesity, type II diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in the United States: Findings from the GE Centricity Electronic Medical Record database. *Popul Health Manag* 13: 151-161, 2010.
5. Reboldi GP, Quintiliani G, Bueti A. Nefropatia e ipertensione nel diabete di tipo 2. *Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II)*. *Il Diabete* 16: 348-358, 2004.
6. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Morano S, Cavalot F, Lamacchia O, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. HbA1c variability as an independent of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Care* 2013 Mar 14 [Epub ahead of print].
7. Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 35: 1038-1042, 2000.
8. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 6: 1-7, 1993.
9. Grossman E, Shemesh J, Motro M. Hypertensive patients with diabetes mellitus have higher heart rate and pulse pressure. *J Hypertens* 20: S60, 2002.
10. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care* 33: 434-441, 2010.
11. Cuspidi C, Vaccarella A, Leonetti G, Sala C. Ambulatory blood pressure and diabetes: Targeting nondipping. *Current Diabetes Reviews* 6: 111-115, 2010.
12. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time blood pressure as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 25: 325-334, 2012.
13. Ozawa M, Tamura K, Iwatsubo K, et al. Ambulatory blood pressure variability is increased in diabetic hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 30: 213-224, 2008.
14. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 125: 304-310, 1996.
15. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215-2222, 2010.
16. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: Are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* 160: 2447-2452, 2000.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
18. Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Corrado D, D'Ettore A, Nicolucci A; QuED Study Group. Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: The QuED Study Group - quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 163: 473-480, 2003.
19. Arcangeli A, Cimino A, Di Bartolo P, et al. Livelli di controllo metabolico, pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete di tipo 2. *Gli Anni 2005-2009 a confronto*. *Annali AMD* 2011.
20. Suh DC, Kim CM, Choi IS, et al. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988-2004. *J Hypertens* 27: 1908-1916, 2009.
21. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 368: 1613-1624, 2013.

## Il target pressorio nel paziente diabetico

Numerosi studi hanno documentato gli effetti benefici di uno stretto controllo pressorio nei pazienti con DMT2 (1-4). Lo studio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) (3) ha dimostrato che la diminuzione della PA diastolica a valori inferiori a 80 mmHg riduce gli eventi cardiovascolari maggiori del 51% rispetto al gruppo con PA diastolica  $\leq 90$  mmHg. Questi risultati sono in accordo con quelli dell'UKPDS-38 (1) che ha evidenziato come un ottimale controllo pressorio sia associato a una diminuzione del 24% degli *endpoints* legati al diabete, del 32% delle morti, del 37% degli *endpoints* microvascolari e del 44% del rischio di ictus. In oltre 11.000 pazienti con DMT2 lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease, preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation*) (4) ha mostrato che l'aggiunta di perindopril e indapamide alla terapia anti-ipertensiva standard determina una riduzione del rischio relativo di eventi macro o microvascolari maggiori del 9% e una diminuzione del rischio relativo di morte cardiovascolare e di morte per tutte le cause del 18% e del 14%, rispettivamente. Non è emersa alcuna evidenza di differenze negli effetti del trattamento in funzione dei valori iniziali di PA o del contemporaneo impiego di altre terapie. Tuttavia, va precisato che all'inizio del trial la PA media della popolazione studiata era 145/81 mmHg, che il 68,5% dei pazienti aveva già assunto una terapia anti-ipertensiva e che altri farmaci anti-ipertensivi potevano essere usati (ad eccezione dei diuretici tiazidici e degli ACE-inibitori diversi dal perindopril) sia nel gruppo placebo sia in quello in trattamento con perindopril/indapamide. Deve infine essere ricordato che l'ADVANCE non era uno studio con differenti target pressori. La PA si riduceva da 145/81 a 135/75 e 140/77 nel gruppo in trattamento e nel gruppo placebo, rispettivamente, con un diverso periodo di follow-up di 5,6 per la sistolica e 2,2 per la diastolica.

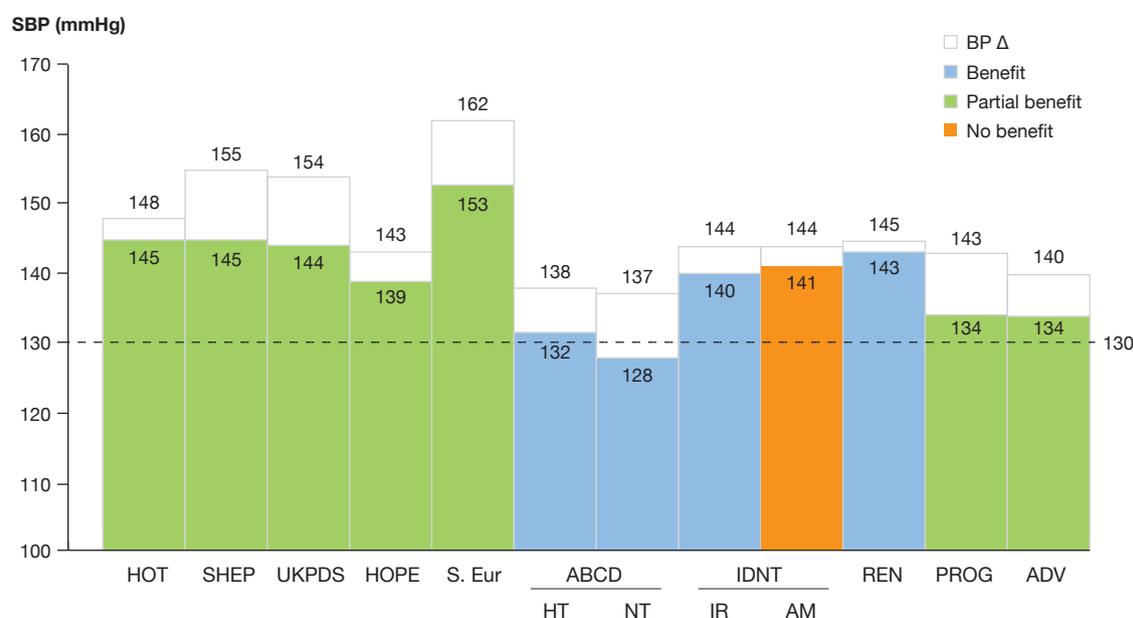
Lo studio ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), che ha raggiunto obiettivi di PA sistolica più ambiziosi rispetto all'ADVANCE, ha documentato un mancato effetto del controllo pressorio intensivo sull'endpoint primario, ma un miglioramento degli outcomes secondari (5). In particolare, una PA sistolica di 132 mmHg ha ridotto la mortalità totale nello studio ABCD-HT (6) e una PA sistolica di 128 mmHg ha diminuito l'incidenza di ictus nello studio ABCD-NT (5).

Sulla base di questi dati, già nel 2003 il *Joint National Committee* (JNC) (7) raccomandava una PA  $<130/80$  mmHg nei pazienti con diabete mellito e ipertensione arteriosa e una PA  $<125/75$  mmHg in quelli con proteinuria. Successivamente, anche l'*American Diabetes Association* (ADA) (negli *Standards of Medical Care in Diabetes - 2010*) (8) e altre società scientifiche (9), comprese quelle italiane negli "Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010" (10), hanno accolto questa indicazione. Le linee guida propongono che i pazienti diabetici con PA compresa tra 130-139/80-89 mmHg devono essere sottoposti a modifica dello stile di vita per un massimo di 3 mesi; in seguito se l'obiettivo di PA  $<130/80$  mmHg non è stato raggiunto deve essere iniziato il trattamento farmacologico (8, 10). Invece, nei diabetici con PA sistolica  $\geq 140$  mmHg o PA diastolica  $\geq 90$  mmHg la terapia farmacologica associata al cambiamento dello stile di vita deve essere intrapresa subito, con l'obiettivo di ottenere valori di PA  $<130/80$  mmHg (8, 10). Obiettivi pressori più stringenti (PA  $<125/75$  mmHg) sono raccomandati nei diabetici con proteinuria  $>1$  g/die (10).

Tuttavia, l'evidenza a favore del trattamento anti-ipertensivo nei pazienti diabetici con valori di PA normale-alta è piuttosto scarsa (Figura 1) (11). Infatti, non vi sono dati solidi a sostegno della raccomandazione di raggiungere un target di PA sistolica  $<130$  mmHg in questi pazienti. Benché molti trial, come HOT (3) e Syst-Eur (12) abbiano documentato una maggiore riduzione di eventi cardiovascolari per la stessa differenza di PA nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, soltanto nell'ABCD-NT (5) venivano effettivamente ottenuti valori di PAS inferiori a 130 mmHg ed essi erano associati a una dubbia diminuzione degli eventi cardiovascolari (13). Così, poiché il target ottimale di PA nei pazienti con diabete non è stato stabilito con certezza, mentre l'obiettivo di valori di PA  $<130/80$  mmHg non è supportato da sufficienti evidenze, più cautamente molti autori raccomandano un obiettivo di PA pari a 135/85 mmHg (13). Livelli più bassi di PA possono essere tuttavia appropriati in pazienti selezionati con diabete mellito e proteinuria (14, 15).

La rivalutazione del 2009 delle linee guida dell'*European Society of Hypertension* (ESH) (13), considerando

Figura 1 Livelli pressori raggiunti e valutazione dei benefici ottenuti nei maggiori trial di intervento sulla pressione arteriosa



Mod. da (12)

anche la difficoltà a raggiungere valori di PA sistolica inferiori a 130 mmHg nei pazienti diabetici, consiglia di cominciare il trattamento anti-ipertensivo quando i valori di PA si confermano pari o superiori a 140/90 mmHg. L'inizio del trattamento con valori di PA normali-alti (PAS 130–139 mmHg o PAD 85–89 mmHg), benchè attualmente non sufficientemente supportato dalle evidenze disponibili, può essere raccomandato in presenza di microalbuminuria/proteinuria (13). Negli anni, tuttavia, si è consolidata l'ipotesi a favore di una riduzione aggressiva della PA nel paziente diabetico, sostenuta dalla relazione sostanzialmente lineare tra PA e incidenza di eventi cardiovascolari maggiori descritta negli studi di osservazione. Infatti, da un'analisi dell'UKPDS è emerso che nel DMT2 ogni diminuzione di 10 mmHg della PA sistolica si associa a una riduzione del 12% del rischio di qualsiasi complicanza, in assenza di un effetto soglia (16). Tuttavia, questa ipotesi è stata messa in discussione da recenti evidenze epidemiologiche che dimostrano che nel DMT2 valori di PA <115/75mmHg sono associati a un incremento della percentuale di eventi cardiovascolari e a un aumento della mortalità (17, 18). Infatti, in pazienti a elevato rischio cardiovascolare regimi terapeutici che riducono la PA sistolica a valori prossimi o inferiori a 120–125

mmHg e la PA diastolica al di sotto di 70–75 mmHg potrebbero indurre un incremento (piuttosto che un'ulteriore diminuzione) dell'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori, conseguente all'ipoperfusione degli organi vitali (*J-shaped curve phenomenon*) (13). È stato infatti ipotizzato che nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato l'alterazione dei meccanismi che garantiscono l'autoregolazione del flusso possa aumentare la soglia di PA alla quale si verifica ipoperfusione (19, 20). Inoltre, la relazione tra PA ed eventi cardiovascolari è lineare quando gli eventi cardiovascolari stessi sono quantificati su scala logaritmica (17); ciò implica differenze assolute minori per valori pressori più bassi (13).

In questo contesto gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009–2010 concludono dicendo: "Si attendono i risultati dello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) per eventuali variazioni della forza della raccomandazione concernente il livello desiderato di pressione sistolica".

Oggi i risultati dell'ACCORD sono disponibili. L'ACCORD ha valutato l'impatto della riduzione della PA sistolica a valori <120 mmHg sugli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con DMT2 ed elevato rischio cardiovascolare (21). I pazienti arruolati (PA sistolica compresa tra 130 e 180 mmHg) sono stati randomizzati a

terapia intensiva con target di PA sistolica <120 mmHg (media ottenuta 119/64 mmHg) o a terapia standard con target <140 mmHg (22, 23) (media ottenuta 133/70 mmHg). Nonostante una differenza di 14,2 mmHg della PA sistolica tra i gruppi, l'incidenza dell'endpoint primario (evento cardiovascolare maggiore) è stata simile. La terapia intensiva è stata in realtà associata a una più bassa incidenza di ictus (outcome secondario pre-specificato) rispetto alla terapia standard, ma al prezzo di un aumento degli eventi avversi seri attribuibili al trattamento anti-ipertensivo. Ipotensione, bradicardia, iperkaliemia e deterioramento della funzione renale si sono verificati più frequentemente nel gruppo in terapia intensiva (3,3%) rispetto a quello in terapia standard (1,3%) ( $p < 0,001$ ). In un'analisi aggiuntiva dello studio ACCORD è stato inoltre dimostrato che il controllo intensivo della PA non ha diminuito la progressione della retinopatia diabetica (24).

Lo studio ACCORD-BP, quindi, non supporta direttamente l'obiettivo di ridurre la PA sistolica al di sotto di 130 mmHg nei pazienti con DMT2 e ipertensione. Tuttavia, l'ictus è una delle complicanze cardiovascolari più invalidanti. È così ipotizzabile che un target di PA più basso possa essere appropriato per i pazienti ad alto rischio di ictus, come quelli con una storia di attacco ischemico transitorio (TIA), precedente ictus o familiarità per eventi cerebrovascolari (25).

Un'analisi osservazionale dello studio INVEST (*International Verapamil SR-Trandolapril*) ha incluso 6400 pazienti con diabete mellito (età media 66 anni), patologia cardiovascolare e ipertensione arteriosa (PA media 150/95 mmHg), suddivisi in tre gruppi in base alla PA sistolica media: *not-controlled group* (>140 mmHg), *usual control group* (130-140 mmHg) e *tight control group* (<130 mmHg) (26). Questo studio è particolarmente interessante perché gli autori hanno valutato anche l'effetto dei bassi livelli di PA sistolica (<115 mmHg). Durante il follow-up l'outcome primario cardiovascolare è stato raggiunto nel 19,8% dei pazienti del gruppo not-controlled e nel 12,6 e 12,7% dei pazienti nei gruppi usual control e tight control. Il dato che però merita un'attenta riflessione è quello sulla mortalità per tutte le cause che è stata maggiore nel gruppo a stretto controllo pressorio rispetto al gruppo usual control (11 vs 10,2%,  $p=0,035$ ). Alcune limitazioni dello studio stesso (analisi osservazionale di uno studio randomizzato e controllato, inclusione dei soli pazienti con malattia coronarica, divisione dei gruppi effettuata sulla base del valore di PA raggiunto) suggeriscono tuttavia cautela

nel trarre conclusioni sull'associazione tra PA sistolica <115 mmHg e aumentato rischio di mortalità.

Lo studio SANDS (*open-label Stop Atherosclerosis in Native Diabetes Study*) (27) ha valutato l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del raggiungimento di obiettivi più stringenti di PA (115/75 mmHg) e colesterolo LDL (70 mg/dL), rispetto ai target standard (PA 130/80 mmHg e LDL 100 mg/dL), in 548 soggetti di età superiore a 40 anni seguiti in un follow-up di 3 anni. Durante gli ultimi 24 mesi dello studio i valori di PA sistolica sono stati più bassi nel gruppo trattato aggressivamente rispetto a quello in trattamento standard ( $116 \pm 13$  vs  $128 \pm 13$  mmHg,  $p < 0,0001$ ). Il gruppo in trattamento intensivo aveva una maggiore riduzione dello spessore medio-intimale carotideo e una diminuzione della massa ventricolare sinistra, senza una differenza significativa negli eventi cardiovascolari.

Nello studio ONTARGET una analisi *post hoc* dell'incidenza di eventi cardiovascolari in relazione ai livelli di PA raggiunti per effetto del trattamento è stata eseguita sia nel sottogruppo di pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare (28), sia in quello dei diabetici (29). In entrambi i sottogruppi benefici del calo della PA erano osservati quando la PA sistolica basale era superiore a 140 mmHg. In questi pazienti una maggiore riduzione di PA era associata a una maggiore protezione cardiovascolare. D'altra parte, nei pazienti in cui la PA sistolica iniziale era intorno a 130 mmHg il vantaggio era meno marcato ed evidente solo per l'ictus.

La meta-analisi di Bangalore e coll. (30) ha incluso gli studi che hanno confrontato livelli di PA sistolica raggiunti per effetto del trattamento inferiori a <130, <135 e <140 mmHg in 37.736 pazienti con diabete o alterata glicemia a digiuno (IFG). Da tale meta-analisi è emerso che livelli di PA sistolica <130 mmHg si associano a una maggiore riduzione dell'incidenza di ictus, ma non degli altri eventi cardiovascolari maggiori, mentre si è assistito ad una aumentata frequenza di eventi avversi. Diversamente, livelli di PA <135 mmHg sono stati associati a una diminuzione della mortalità, suggerendo come accettabile un target terapeutico di PA sistolica di 130-135 mmHg (30). La meta-analisi di Reboldi e coll., che ha considerato studi condotti in pazienti con ipertensione e diabete ma non quelli con IFG, conferma che livelli decrescenti di PA sistolica si associano a un crescente beneficio in termini di ictus (riduzione del 13% per ogni riduzione di 5 mmHg della PA sistolica e dell'11,5% per ogni riduzione di 2 mmHg della PA diastolica), ma non in termini di infarto del miocardio (31).

Analogamente, una recente meta-analisi dei trial clinici randomizzati eseguiti in pazienti con DMT2 che ha confrontato target pressori pre-specificati non ha rilevato alcuna diminuzione significativa della mortalità o dell'incidenza di infarto del miocardio non fatale, ma ha evidenziato solo una significativa riduzione del rischio relativo di ictus nei soggetti con i più bassi valori di PA (32).

Infine, una recente review sul target pressorio nel paziente con DMT2 conclude indicando come accettabile un obiettivo pressorio di 130–135 mmHg (33).

Per quanto riguarda la PA diastolica, il VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) ha dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con DMT2 e PA diastolica <70 mmHg, anche con un target di PA sistolica di 130 mmHg (34).

Un recentissimo studio (35) prospettico, condotto su una numerosissima coorte di pazienti diabetici afro-americani e caucasici, ha documentato la presenza di una curva J nel gruppo di soggetti più giovani (età inferiore a 50 anni) a 130–140 mmHg di PA sistolica e 80–90 mmHg di PA diastolica.

Gli apparenti effetti discordanti del controllo intensivo della PA sul rischio di infarto miocardico e di ictus sono interessanti e non del tutto inaspettati. Infatti, mentre l'eccessiva diminuzione della PA sistolica in pazienti con preesistente malattia coronarica può essere associata a un aumentato rischio di infarto miocardico secondario a una alterazione della perfusione (36), la più efficiente autoregolazione cerebrale permette di mantenere un'adeguata perfusione anche a bassi valori

di PA (37). Questa ipotesi è confermata dai risultati del PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) (38) che in pazienti sopravvissuti all'ictus ha dimostrato una progressiva riduzione della recidiva di ictus ischemici ed emorragici per PA sistolica <115 mmHg, in assenza di *J-shaped curve phenomenon*.

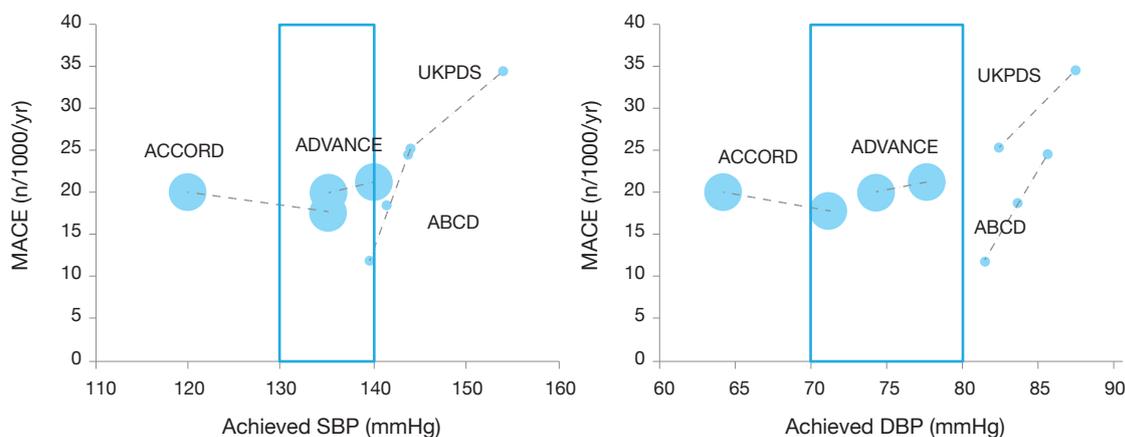
Alla luce di tutti questi dati (Figura 2), nelle più recenti linee guida le società scientifiche hanno assunto posizioni più caute sul target pressorio da raggiungere nel trattamento dell'ipertensione nel paziente diabetico.

Nelle persone con diabete mellito le linee guida canadesi sull'ipertensione (39) raccomandano un target di PA sistolica <130 mmHg e di PA diastolica <80 mmHg. Tuttavia, si consiglia cautela nei pazienti in cui è più probabile possa intervenire una marcata riduzione della PA o nei quali questa riduzione è scarsamente tollerata (ad esempio gli anziani e i pazienti con neuropatia autonoma).

Nelle *Global Guideline for Type 2 Diabetes* del 2012 l'*International Diabetes Federation* (IDF) raccomanda di iniziare il trattamento anti-ipertensivo se la PA è costantemente >130/80 mmHg, con l'obiettivo di mantenere la PA stessa a valori ≤130/80 mmHg se la terapia è ben tollerata. L'IDF enfatizza la necessità di individuare i target, rendendoli meno stringenti se vi è un rischio significativo di ipotensione posturale e cadute; obiettivi meno ambiziosi devono inoltre essere perseguiti negli anziani (40).

Negli *Standards of Medical Care in Diabetes* 2013 (41) anche l'ADA modifica le proprie raccomandazio-

Figura 2 Livelli pressori raggiunti ed eventi cardiovascolari negli studi ACCORD, ADVANCE, UKPDS e ABCD



ni rispetto alla versione precedente del documento che poneva come target pressorio 130/80 mmHg (8) e suggerisce un obiettivo di PA sistolica <140 mmHg, specificando che un target inferiore (<130 mmHg) può essere appropriato per alcuni individui (pazienti più giovani) se questo obiettivo può essere raggiunto senza oneri aggiuntivi. Il target di PA diastolica <80 mmHg resta raccomandato in tutti i pazienti diabetici ipertesi (41).

Le linee guida della Società Europea di Ipertensione e della Società Europea di Cardiologia, appena pubblicate (42), confermano l'obiettivo pressorio inferiore a 140 mmHg per la sistolica, mentre consigliano un target di diastolica inferiore ad 85 mmHg.

I dati descritti fino ad ora riguardano per lo più popolazioni di pazienti ipertesi con lunga storia di malattia ed elevato rischio cardiovascolare. Un recentissimo studio (43), comparso poco dopo la pubblicazione degli Standard ADA 2013, ha invece preso in considerazione in 15.665 pazienti con diabete mellito, ipertensione arteriosa di nuova diagnosi e assenza di malattia coronarica o cerebrovascolare nota l'effetto del controllo precoce dell'ipertensione sull'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. In particolare, è stato valutato se un adeguato controllo della PA entro un anno dall'esordio dell'ipertensione predice la successiva comparsa di eventi cardiovascolari. Al basale la PA era 136,8/80,8 mmHg, mentre un anno dopo l'insorgenza dell'ipertensione la PA era ridotta a 131,4/78,0 mmHg (<130/80 mmHg nel 32,9% dei soggetti e <140/90 mmHg nell'80,2%). Nel corso del follow-up (3,2 anni) l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori risultava significativamente incrementata nei pazienti con pressione arteriosa media >140/90mmHg nel primo anno dopo la comparsa dell'ipertensione. Benché con i limiti di uno studio di corte retrospettivo e, come tale, verosimilmente non appropriato per la definizione dei target di pressione arteriosa (41), i risultati ottenuti indicano che il mancato controllo della PA entro un anno dall'esordio dell'ipertensione aumenta significativamente la probabilità di eventi cardiovascolari maggiori entro i 3 anni successivi.

In conclusione, l'analisi dei dati più recenti della letteratura suggerisce che in pazienti con DMT2 i benefici raggiunti con la diminuzione della PA a valori particolarmente bassi, ben oltre 130/80 mmHg, sono pochi e poco convincenti; al contrario, una riduzione troppo aggressiva e rapida della PA potrebbe essere pericolosa per il paziente. Livelli più bassi di PA potrebbero essere appropriati in pazienti selezionati, con diabete mellito ed elevato rischio di ictus, considerando, però, la non facile individuazione della categoria di pazienti "ad alto rischio di ictus". Nel paziente diabetico iperteso risulta tutt'oggi necessario raccogliere ulteriori dati provenienti da trial prospettici randomizzati e controllati per poter eventualmente raccomandare target pressori più ambiziosi rispetto a quelli proposti dalle attuali linee guida. La letteratura più recente sembra invece suggerire di spostare l'attenzione dal "target pressorio" al "momento temporale" in cui questo target pressorio deve essere ottenuto. Al di là dell'obiettivo terapeutico, sembra quindi assumere particolare importanza la diagnosi tempestiva di ipertensione arteriosa finalizzata a un altrettanto tempestivo raggiungimento dei target pressori consigliati.

#### Raccomandazioni

- *Il trattamento anti-ipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <140 e >130 mmHg (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).*
- *Il trattamento anti-ipertensivo in alcune categorie di pazienti con diabete (recente diagnosi di ipertensione, giovani, elevato rischio di ictus) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C).*
- *Il trattamento anti-ipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 e >70 mmHg (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B).*

## Il target pressorio nel paziente diabetico anziano

Nel diabetico anziano, ancor prima di parlare di obiettivo pressorio, merita di essere considerato il problema della diagnosi di ipertensione arteriosa in questa categoria di soggetti, ovvero se sia appropriato o meno utilizzare gli stessi criteri che si impiegano nel resto della popolazione diabetica. I dati del *Framingham Study* suggeriscono che la soglia di PA sistolica a livello della quale si assiste a un incremento della mortalità aumenta con l'aumentare dell'età (44). Infatti, per gli uomini di età compresa tra 45–54 anni tale soglia si trova intorno a 140 mmHg, mentre per gli uomini tra 65–74 anni intorno a 160 mmHg. Da questi dati si può estrapolare che la soglia per gli uomini di età superiore ai 75 anni potrebbe essere anche più alta.

Sfortunatamente, non ci sono studi randomizzati e controllati ideati appositamente per investigare gli effetti di un trattamento anti-ipertensivo in pazienti ipertesi di età superiore ai 75 anni e con DMT2 (45). Pertanto, di fatto, le evidenze a prova della opportunità di raggiungere un target di PA sistolica <140 mmHg nell'anziano sono sostanzialmente assenti.

L'HYVET (*Hypertension in Very Elderly Trial*) (46), studio randomizzato e controllato, è stato disegnato per indagare l'effetto della riduzione pressoria sugli eventi cardiovascolari nella popolazione con più di 80 anni di età. Dopo 2 anni di follow-up il 48% dei pazienti in trattamento attivo ha raggiunto l'obiettivo di PA sistolica di 150 mmHg (PA sistolica media 143 mmHg), presentando una diminuzione del 21% della mortalità per tutte le cause e un calo significativo anche della morbilità e mortalità cardiovascolare. In particolare, l'ictus fatale o non fatale è stato ridotto del 30%, la morte cardiovascolare del 23% e l'insufficienza cardiaca del 64%. La PA sistolica all'inizio dello studio era di 173 mmHg in entrambi i gruppi, mentre al termine era diminuita di 29,5 mmHg nel gruppo in trattamento attivo e di 14,5 mmHg nel gruppo di controllo, ma in entrambi i gruppi si manteneva comunque superiore a 140 mmHg. Tuttavia, in questo studio solo il 7% della popolazione arruolata era affetto da diabete mellito.

Nello studio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) (47), condotto in pazienti tra i 60 e i 90 anni di età, il criterio d'inclusione era una PA sistolica >170 mmHg. I soggetti che avevano raggiunto una PA

sistolica <160 mmHg hanno avuto una riduzione del 33% dei casi di ictus e un'ulteriore diminuzione del 5% si è ottenuta nei pazienti con PA sistolica <150 mmHg, mentre non è stato osservato alcun vantaggio ulteriore in coloro che hanno raggiunto una PA sistolica <140 mmHg. Solo il 10% della popolazione arruolata era affetto da diabete.

In pazienti anziani (65–85 anni) con ipertensione essenziale lo studio prospettico randomizzato giapponese JATOS (*Japanese Trial to assess Optimal Systolic blood pressure*) (48) ha dimostrato che la riduzione della PA sistolica <140 mmHg (media nel gruppo a stretto controllo 135,9/74,8 mmHg) non determina alcun beneficio in termini di mortalità e di eventi cardiovascolari e renali rispetto a una PA sistolica <160 mmHg (media nel gruppo a controllo meno stretto 145,6/78,1 mmHg). Solo l'11,8% della popolazione arruolata nello studio era affetto da diabete mellito.

Negli studi osservazionali ZODIAC-12 (49) e Botnia (50) è stata riscontrata una relazione inversa tra la mortalità e la PA in pazienti anziani con DMT2, probabilmente a causa delle comorbidità e dell'eccessiva diminuzione della PA in una categoria di pazienti particolarmente fragili. Confrontando i risultati della sottoanalisi dello studio ADVANCE (51) con quelli dello studio ZODIAC (49) è stato sottolineato come la popolazione anziana dell'ADVANCE, che presenta un tasso di mortalità particolarmente basso, non è rappresentativa della popolazione diabetica anziana. Gli autori concludono che fino a quando non saranno disponibili convincenti evidenze è desiderabile un approccio cauto nello stabilire il target pressorio per il paziente diabetico anziano. Un obiettivo di PA sistolica di 160 mmHg in questa categoria di pazienti potrebbe essere adeguato (51).

I risultati della letteratura forniscono spunti di riflessione clinicamente rilevanti che gettano nuova luce sul bersaglio ottimale di PA in pazienti anziani con diabete mellito e ipertensione. Infatti, molte delle attuali linee guida raccomandano prudenza nella riduzione della PA in questo tipo di pazienti (10, 39–42, 52).

L>IDF (40) suggerisce che nei pazienti di età compresa tra i 70 e gli 80 anni il trattamento dovrebbe essere iniziato quando la PA è costantemente  $\geq 140/90$  mmHg e che l'obiettivo pressorio deve essere <140/90 mmHg.

Nei pazienti con più di 80 anni di età il trattamento deve essere intrapreso se la PA è costantemente  $\geq 150/90$  mmHg e il target pressorio deve essere  $< 150/90$  mmHg. Si raccomanda cautela nell'attuazione di terapie aggressive per la diminuzione della PA negli anziani.

Analogamente, le linee guida del NICE (52) propongono un obiettivo pressorio  $< 140/90$  mmHg per il diabetico iperteso con età inferiore agli 80 anni e un target  $< 150/90$  mmHg per il paziente con più di 80 anni di età.

Nelle linee guida del 2013 l'ADA (41) raccomanda un target di PA sistolica  $< 140/80$  mmHg nei pazienti diabetici, non specificando obiettivi diversi nell'anziano, ma consigliando invece target più stringenti nel giovane. Gli Standard Italiani per il diabete mellito 2009-1010 (10) concordano con un obiettivo pressorio  $< 140/80$  mmHg se ben tollerato nel diabetico anziano, specificando che un ulteriore abbassamento dei valori pressori ( $< 130/80$  mmHg) potrebbe comportare un beneficio aggiuntivo. Tuttavia, poiché i soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori, il trattamento anti-ipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente. Anche le linee guida canadesi sull'ipertensione (39) consigliano cautela nell'utilizzo delle terapie nei pazienti diabetici anziani, ma raccomandano lo stesso obiettivo indicato per la popolazione diabetica generale, ovvero PA  $< 130/80$  mmHg.

Il documento di consenso sull'ipertensione arteriosa nell'anziano dell'ACCF/AHA (*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*) 2011 (53) riassume che in persone con ipertensione non complicata il target pressorio consigliato è  $140/90$  mmHg, mentre nei diabetici l'obiettivo è  $130/80$  mmHg, se ben tollerato. Tuttavia, l'indicazione di estendere ai diabetici anziani lo stesso target raccomandato per tutti i diabetici è basata più sul parere di esperti che su dati provenienti da studi clinici randomizzati. Inoltre, non è chiaro se l'obiettivo di PA sistolica dovrebbe essere lo stesso nei pazienti con 65-79 anni di età rispetto a quelli più anziani. Allo stesso modo, è basata esclusivamente su dati osservazionali e sull'opinione di esperti la raccomandazione di un target pressorio  $< 130/80$  mmHg nei pazienti anziani con ipertensione arteriosa e malattia renale cronica (53).

L'ipertensione e l'invecchiamento sono due fattori che hanno un grande impatto sulla funzione renale. I pazienti con più di 75 anni hanno un rischio di sviluppare insufficienza renale cronica doppio rispetto ai pazienti più giovani (54). Inoltre, la PA sistolica è un forte predittore indipendente di declino della funzione renale tra gli anziani con ipertensione sistolica isolata (55) e un progressivo deterioramento della funzione renale è più frequente nei pazienti anziani affetti da nefropatia diabetica (56). Anche nei diabetici anziani la PA sistolica è un predittore indipendente di albuminuria (57).

I risultati di questi studi effettuati sui pazienti anziani con diabete mellito e ipertensione arteriosa, se pur non consentano di definire un target pressorio univoco, suggeriscono alcune importanti riflessioni. In primo luogo, la necessità di adattare la strategia terapeutica alla grande eterogeneità dei pazienti e delle loro comorbilità; in secondo luogo, il possibile diverso impatto sugli *outcomes* cardiovascolari di uno stesso valore pressorio, raggiunto senza l'impiego di interventi farmacologici che non sempre si traducono in effetti benefici (36). È quindi essenziale documentare con trial clinici randomizzati il reale vantaggio di strategie terapeutiche aggressive prima di raccomandare obiettivi pressori stringenti anche per un paziente fragile, quale il diabetico anziano (36).

#### Raccomandazioni

- *Nei diabetici anziani che necessitano di terapia farmacologica anti-ipertensiva l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori  $< 140$  e  $> 130$  mmHg e  $< 90$  e  $> 80$  mmHg, se ben tollerati (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B).*
- *Dato che i soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (in particolare in caso di peggiori episodi sincopali, cadute a terra e ipotensione ortostatica), il trattamento anti-ipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).*

## Il target pressorio nel paziente diabetico nefropatico

La relazione tra PA ed evoluzione della malattia renale cronica o incidenza di ESRD (*end stage renal disease*) è diretta e progressiva (58). Nello studio UKPDS 38 il controllo della pressione arteriosa ritardava lo sviluppo della nefropatia (1) a 6 anni; tuttavia, il dato non risultava più significativo alla fine dello studio. Altri autori hanno riportato che in pazienti con DMT2 la nefropatia diabetica incipiente può beneficiare dell'inizio del trattamento anti-ipertensivo (59), in particolare in termini di miglioramento dell'albuminuria (60). Questa osservazione è stata confermata in una recente Cochrane review che ha esteso i vantaggi del trattamento anti-ipertensivo in termini di nefroprotezione anche ai pazienti diabetici normoalbuminurici (61).

Nello studio ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) (62) 4447 pazienti affetti da DMT2, con PA media 136/81 mmHg e senza segni di compromissione renale, sono stati reclutati per verificare se abbassando la PA a livelli inferiori a 130/80 mmHg si potesse rallentare lo sviluppo di microalbuminuria. Dopo 3,2 anni di follow-up i risultati hanno mostrato che il trattamento con olmesartan riduce la comparsa di microalbuminuria. Tuttavia, è stato dimostrato un aumento degli eventi cardiovascolari che sembra annullare l'utilità di un simile intervento aggressivo soprattutto nei pazienti già compromessi sul versante cardiovascolare (62). Nel sottogruppo di pazienti diabetici con ipertensione arteriosa coloro che al basale presentavano un calo cospicuo della PA avevano minore probabilità di sviluppare microalbuminuria (63). In accordo con lo studio BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial*) (64), l'effetto maggiore è stato osservato nei pazienti che al momento dell'ingresso nello studio avevano una PA superiore ai 145 mmHg (63). Nello studio ROADMAP, quando i dati erano corretti per i valori pressori durante lo studio, veniva persa la significatività fra i due gruppi in termini di comparsa di microalbuminuria.

Nei pazienti con nefropatia diabetica dello studio IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) (65) la riduzione della PA sistolica fino a 120 mmHg era associata a una minore mortalità cardiovascolare e, soprattutto, a una progressiva diminuzione della proteinuria e dell'incidenza di malattia renale terminale (66), mentre valori inferiori a 120 mmHg erano associati a un aumento della mortalità per tutte le cause.

Un'analisi *post hoc* dei dati dello studio ADVANCE ha mostrato che nei pazienti diabetici, la maggior parte dei quali era in trattamento con anti-ipertensivi, l'ulteriore riduzione della PA (<130/80 mmHg), ottenuta mediante l'aggiunta di una combinazione di ACE-inibitore/diuretico, diminuiva in maniera significativa e marcata l'incidenza degli eventi renali in termini di proteinuria. In particolare, il rischio di un evento renale calava progressivamente al ridursi della PA sistolica fino a valori di circa 110 mmHg (67).

Al contrario, nello studio ONTARGET la combinazione di un ACE-inibitore e di un antagonista recettoriale dell'angiotensina, anche se associata a una maggiore diminuzione dei valori di PA rispetto alle due monoterapie e a una lieve, ma significativa, minor progressione della proteinuria, si associa a una incidenza più alta di eventi renali (prevalentemente peggioramenti acuti della funzione renale con necessità di trattamento sostitutivo), in assenza di ogni ulteriore riduzione di eventi cardiovascolari (68, 69). Tuttavia, solo il 4% dei pazienti arruolati nell'ONTARGET presentava proteinuria, mentre il peggioramento della funzione renale è stato osservato prevalentemente nei pazienti senza micro o macroalbuminuria (68). Dunque, i pazienti dell'ONTARGET differivano significativamente da altre coorti di pazienti con nefropatia più severa, nelle quali era stato chiaramente dimostrato il ruolo del controllo della proteinuria nel modulare l'incidenza d'insufficienza renale terminale.

La rilevanza della proteinuria come fattore determinante di esito era infatti già emersa nello studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (70). In tale studio quanto minore era la PA, tanto maggiore era la possibilità di conservare la funzione renale. Inoltre, i pazienti che presentavano una proteinuria >1 g/die o insufficienza renale, indipendentemente dall'eziologia, avevano una progressione più lenta della malattia renale quando la PA era inferiore a 125/75 mmHg (70).

Studi clinici in cui l'outcome principale è l'ESRD sono difficili da condurre perché anche tra i pazienti ad alto rischio il declino della funzione renale è lento, mentre gli studi che hanno indagato la progressione della malattia renale cronica raramente hanno avuto una durata superiore ai 5 anni (71). Per superare questo limite nello studio AASK (*African-American Study of Kidney Dise-*

*ase and Hypertension*) sono stati arruolati pazienti con ipertensione arteriosa e malattia renale cronica di razza nera che hanno un decadimento medio della funzione renale più rapido (72) rispetto alla popolazione generale (73). In questi pazienti un controllo pressorio intensivo (PA media 130/78 mmHg) ha rallentato la progressione della malattia renale cronica rispetto al controllo pressorio standard (PA media 141/86 mmHg) solo nel sottogruppo con proteinuria più marcata e non nell'intera coorte (72). Questi dati sono in disaccordo con quelli di un altro studio che ha documentato il beneficio di un controllo pressorio più stringente sulla progressione della malattia renale cronica (74); tuttavia, i pazienti arruolati in quest'ultimo studio presentavano una proteinuria più elevata rispetto alla popolazione dell'AA-SK (72). Entrambi gli studi (72, 74) non includevano pazienti diabetici. Infine, una sub-analisi dello studio RENAAL (75) ha dimostrato che una pressione sistolica inferiore a 140 mmHg riduce il rischio di progressione della malattia renale, senza che vi sia una ulteriore diminuzione al di sotto di 130 mmHg. Analogamente, a fronte di una riduzione del rischio per valori di pressione diastolica inferiori a 90 mmHg, nessun ulteriore calo del rischio era riscontrabile per valori al di sotto di 80 mmHg.

Ad oggi, quindi, le evidenze a sostegno del beneficio di uno stretto controllo pressorio in pazienti diabetici ipertesi con malattia renale cronica sono apparentemente limitate ai pazienti con proteinuria marcata.

Una revisione sistematica della letteratura ha concluso che nei pazienti adulti con insufficienza renale cronica le evidenze, sia pur non definitive, suggeriscono che un obiettivo pressorio inferiore a 130/80 mmHg migliora gli *outcomes* clinici in maniera più evidente rispetto a un obiettivo convenzionale di 140/90 mmHg. Un target più stringente può essere utile nelle persone con proteinuria maggiore di 300–1000 mg/die (76). Nei pazienti diabetici con preesistente malattia renale cronica o ad alto rischio di danno microvascolare i dati indicano che potrebbe essere vantaggioso ridurre la PA sistolica anche a valori <120 mmHg (36).

Secondo la revisione del 2009 dell'*European Society of Hypertension* (ESH) nel diabetico con malattia renale cronica sembra prudente raccomandare l'inizio del trattamento anti-ipertensivo con PA normale-alta (PAS 130–139 mmHg o PAD 85–89) se è presente danno d'organo subclinico (in particolare proteinuria e microalbuminuria). Viene inoltre sottolineato che le evidenze suggeriscono che il contemporaneo controllo

dei valori di glicemia e di PA aumenta la protezione, particolarmente a livello renale (13). Nelle linee guida del 2013 l'ADA asserisce che per ridurre il rischio o rallentare la progressione della nefropatia è importante ottimizzare il controllo della pressione arteriosa (41). Nei pazienti diabetici l'IDF raccomanda di attuare tutte le strategie necessarie alla prevenzione primaria della CKD (*chronic kidney disease*): buon controllo della glicemia e della pressione arteriosa. Specifica, inoltre, che nei diabetici con CKD deve essere intensificato il controllo della pressione arteriosa (target  $\leq 130/80$  mmHg) (40). Diverse consensus e le più recenti linee guida suggeriscono un obiettivo di PA <130/80 mmHg (10, 39, 40, 53, 77). Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID/AMD (10) raccomandano di ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia e suggeriscono un obiettivo terapeutico inferiore a 125/75 mmHg nei pazienti con proteinuria >1 g/die, sulla base dei risultati ottenuti dallo studio MDRD (70) e come indicato da successive revisioni della letteratura (77). Tuttavia, questo documento è attualmente in fase di aggiornamento, che terrà conto delle evidenze più recenti sull'argomento.

Nel paziente diabetico, iperteso, con insufficienza renale le linee guida del NICE (52) e quelle canadesi (39) non specificano target diversi da quelli raccomandati per il resto della popolazione diabetica, ossia 140/90 mmHg e 130/80 mmHg, rispettivamente.

Un'attenzione particolare va riservata all'anziano con diabete mellito, ipertensione arteriosa e CKD. Infatti, da una recente revisione della letteratura è emerso che in questi pazienti un obiettivo pressorio di 150/80 mmHg è da considerarsi accettabile (78).

#### Raccomandazione

*Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato in tutti i soggetti con proteinuria >1 g/die (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B).*

#### Bibliografia

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703–713, 1998.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253–259, 2000.

3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. 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.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829–840, 2007.
5. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61: 1086–1097, 2002.
6. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: Implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 82: 9R–14R, 1998.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560–2572, 2003.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl 1): S11–S61, 2010.
9. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 115: 2761–2788, 2007.
10. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009–2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 302–314, 2011.
11. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 27: 923–934, 2009.
12. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 340: 677–684, 1999.
13. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27: 2121–2158, 2009.
14. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869, 2001.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851–860, 2001.
16. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. *BMJ* 321: 412–419, 2000.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360: 1903–1913, 2002.
18. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434–444, 1993.
19. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: Implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 27: 673–679, 2009.
20. Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 83: 845–853, 1991.
21. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 62: 1575–1585, 2010.
22. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: Design and methods. *Am J Cardiol* 99: 21i–33i, 2007.
23. Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler RA, et al; ACCORD Study Group. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 99: 44i–55i, 2007.
24. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363: 233–244, 2010.

25. Feldstein C, Julius S. Establishing targets for hypertension control in patients with comorbidities. *Curr Hypertens Rep* 12: 465–473, 2010.
26. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 304: 61–68, 2010.
27. Weir MR, Yeh F, Silverman A, et al. Safety and feasibility of achieving lower systolic blood pressure goals in persons with type 2 diabetes: The SANDS trial. *J Clin Hypertens* 11: 540–548, 2009.
28. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S, ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 27: 1360–1369, 2009.
29. Redon J, Sleight P, Mancia G, et al. Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: Subgroup analyses from the ONTARGET trial. *J Hypertens* 27 (Suppl 4): S16, 2009.
30. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: Observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 123: 2799–2810, 2011.
31. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: A meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 29: 1253–1269, 2011.
32. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 172: 1296–1303, 2012.
33. Barengo NC, Tuomilehto JO. Blood pressure treatment target in patients with diabetes mellitus - current evidence. *Ann Medicine* 44 (Suppl 1): S36–S42, 2012.
34. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, Kaufman D, Abaira C, Duckworth W; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 34: 34–38, 2011.
35. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, et al. Aggressive blood pressure control increases coronary artery disease risk among diabetic patients. *Diabetes Care* 2013 May 20 [Epub ahead of print].
36. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus : Is lower always better, and how low should it go? *Circulation* 123: 2776–2778, 2011.
37. Paulson OB, Jarden JO, Godtfredsen J, Vorstrup S. Cerebral blood flow in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Am J Med* 76: 91–95, 1984.
38. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: The PROGRESS trial. *J Hypertens* 24: 1201–1208, 2006.
39. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, et al. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 28: 270–287, 2012.
40. International Diabetes Federation. 2012 Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes.
41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 36 (Suppl 1): S11–S66, 2013.
42. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/eh151.
43. O'Connor PJ, Vazquez-Benitez G, Schmittiel JA, et al. Benefits of early hypertension control on cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care* 36: 322–327, 2013.
44. Port S, Demer L, Jennrich R, et al. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 355: 175–180, 2000.
45. Van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Time for considering other blood pressure target values in elderly patients with type 2 diabetes? *Int J Clin Pract* 66: 125–127, 2012.
46. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358: 1887–1898, 2008.
47. Perry HMJ, Davis BR, Price TR, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 284: 465–471, 2000.
48. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 31: 2115–2127, 2008.
49. Van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12). *Age Ageing* 39: 603–609, 2010.
50. Rönnback M, Isomaa B, Fagerudd J, Forsblom C, Groop PH, Tuomi T, Groop L; Botnia Study Group. Complex relationship between blood pressure and mortality in type 2 diabetic patients: A follow-up of the Botnia study. *Hypertension* 47: 168–173, 2006.
51. Ninomiya T, Zoungas S, Neal B, et al. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: Results from the ADVANCE trial. *J Hypertens* 28: 1141–1149, 2010.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guideline #127. 2011.
53. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. 2011. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *Circulation* 123: 2434–2506, 2011.
54. Baggio B, Budakovic A, Perissinotto E, et al. Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly: The role of hyperfibrinogenemia and smoking - results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol Dial Transplant* 20: 114–123, 2005.
55. Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. Blood pressure and decline in kidney function: Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 13: 2776–2782, 2002.
56. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 69: 2155–2161, 2006.

57. Moran A, Palmas W, Pickering TG, et al. Office and ambulatory blood pressure are independently associated with albuminuria in older subjects with type 2 diabetes. *Hypertension* 47: 955-961, 2006.
58. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Endstage renal disease in African-American and white men: 16-year MRFIT findings. *JAMA* 277: 1293-1298, 1997.
59. Gambardella S, Frontoni S, Felici MG, et al. Efficacy of antihypertensive treatment with indapamide in patients with noninsulin-dependent diabetes and persistent microalbuminuria. *Am J of Cardiol* 65: 46H-50H, 1990.
60. Gambardella S, Frontoni S, Lala A, et al. Regression of microalbuminuria in type II diabetic, hypertensive patients after long-term indapamide treatment. *American Heart Journal* 122: 1232-1238, 1991.
61. Strippoli GFM, Craig ME, Craig JC, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004136. doi: 10.1002/14651858.CD004136.pub3.
62. Haller H, Viberti GC, Mimran A, Remuzzi G, Rabelink AJ, Ritz E, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006; 24:403-408.
63. Menne J, Izzo JL Jr, Ito S, Januszewicz A, Katayamae S, Chatzykirkoua C, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LR, Rumpj LC, Viberti G, and Hallera H, for the ROADMAP investigators, Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 30: 811-818, 2012.
64. Ruggenti P, Perna A, Ganeva M, et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: A post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 17: 3472-3481, 2006.
65. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 16: 2170-2179, 2005.
66. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 16: 3027-3037, 2005.
67. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Grobbee DE, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20: 883-892, 2009.
68. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): A multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372: 547-553, 2008.
69. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547-1559, 2008.
70. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert 18. LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
71. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contreras G, Faulkner ML, Gabbaï FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD, Wang X; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 363: 918-929, 2010.
72. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 288: 2421-2431, 2002.
73. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33: 278-285, 1985.
74. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 142: 342-351, 2005.
75. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM; RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 163: 1555-1565, 2003.
76. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review: Blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 154: 541-548, 2011.
77. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.
78. Williams ME. Diabetic kidney disease in elderly individuals. *Med Clin North Am* 97: 75-89, 2013.

## Diversità di genere

Negli ultimi anni si sta affermando l'idea di un'importante influenza della diversità di genere su cause, fattori di rischio, manifestazioni cliniche, prognosi e risposta alle terapie delle patologie croniche (1). Si parla perciò sempre più spesso della necessità di individuare strategie specifiche per la diagnosi e la terapia che tengano in debita considerazione le differenze di genere.

Rispetto agli uomini le donne presentano una prevalenza maggiore di malattia coronarica (almeno in età avanzata), un tasso di mortalità superiore per malattia coronarica e una prognosi peggiore in seguito a eventi coronarici acuti (2). Questi dati possono almeno parzialmente essere spiegati dall'osservazione che le donne, rispetto agli uomini, sembrano avere un tessuto miocardico più sensibile agli effetti negativi della pressione arteriosa (3). Un recente studio, eseguito in pazienti non diabetici con ipertensione di recente diagnosi, ha dimostrato che nelle donne, ma non negli uomini, la massa ventricolare sinistra (LVM) risultava significativamente associata alla PA diurna e più sensibile alla riduzione percentuale della PA durante la notte. Il *relative wall thickness* (RWT), che esprime il rimodellamento concentrico della LVM era, al contrario, più legato all'incremento della PA negli uomini (3).

Le donne con diabete, indipendentemente dallo stato menopausale, hanno un rischio di sviluppare malattia coronarica da 4 a 6 volte superiore rispetto alle donne non diabetiche, mentre gli uomini con diabete hanno un rischio aumentato di "solo" 2-3 volte rispetto agli uomini non diabetici. Le donne diabetiche hanno una prognosi peggiore dopo infarto miocardico e un più alto rischio complessivo di morte per malattie cardiovascolari di quanto non abbiano gli uomini diabetici (1). Il tasso di mortalità per infarto del miocardio è di 4 volte superiore negli uomini con il diabete e di 7 volte maggiore nelle donne diabetiche rispetto agli individui senza diabete (2). Da una meta-analisi di 37 studi prospettici emerge che le donne con il diabete hanno un incremento del 50% della mortalità cardiovascolare rispetto agli uomini (4).

Dagli studi che hanno indagato le associazioni tra la diversità di genere e la prevalenza dell'ipertensione e del diabete si evidenzia che i maschi hanno una maggiore probabilità rispetto alle femmine di avere ciascuna delle 2 condizioni. Gli uomini hanno una prevalenza di diabe-

te del 9,3% mentre le donne del 7,2%; lo stesso vale per l'ipertensione, che presenta una prevalenza del 22,8% negli uomini e del 20,1% nelle donne (Figura 3) (5).

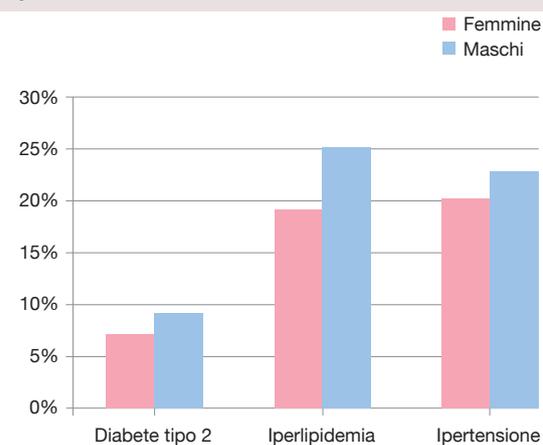
Una recente rianalisi dei dati dell'EVA Study ha mostrato nelle donne una prevalenza di ipertensione e di DMT2 del 45,6 e del 13,3%, rispettivamente (6).

Semberebbe, quindi, che gli uomini si ammalino di più di diabete e ipertensione rispetto alle donne, ma quando tali patologie sono presenti le donne hanno una morbilità e una mortalità cardiovascolare maggiore rispetto agli uomini.

L'ipertensione arteriosa è una patologia per molti aspetti diversa negli uomini e nelle donne. Gli uomini, più spesso delle donne, hanno un'ipertensione mascherata (7), caratterizzata da una PA clinicamente normale, ma elevata all'auto-controllo e quasi sempre alta durante la notte (8). Il danno d'organo e gli eventi cardiovascolari nei pazienti con ipertensione sono simili a quelli con ipertensione sostenuta (7).

Nelle persone con diabete molte differenze di genere sono legate alla fisiologia riproduttiva delle donne: ad esempio, la sindrome dell'ovaio policistico correlata, come noto, alla resistenza all'insulina e alla sindrome metabolica; l'obesità, che presenta una prevalenza aumentata nelle donne rispetto agli uomini; il diabete gestazionale, che aumenta il rischio di sviluppare la malattia cardiovascolare e il DMT2 (1).

Figura 3 Differenze di genere nella prevalenza di ipertensione e diabete



Mod. da (5)

Un'altra interessante differenza che sta emergendo tra uomini e donne ipertesi riguarda i target pressori raggiunti. Infatti, nelle donne è più difficile attuare terapie aggressive per ridurre il rischio cardiovascolare e gli obiettivi raccomandati vengono conseguiti più raramente (1). In accordo con questa tendenza sono i dati del registro svedese del diabete dai quali si evidenzia che dal 2005 al 2009 si è assistito a una diminuzione della PA media e della percentuale di pazienti con PA  $\geq 140/90$  mmHg dal 58 al 46% (9), in maniera diversa negli uomini e nelle donne. Dal registro finlandese si evince che dal 1997 al 2002 nei pazienti diabetici uomini in terapia anti-ipertensiva la PA media ha subito un calo da 154/87 mmHg a 150/84 mmHg, mentre nelle donne da 149/82 mmHg a 148/78 mmHg (10).

Le differenze di genere, oltre che per fisiopatologia e clinica, si estendono alla risposta ai farmaci. La farmacocinetica e la farmacodinamica sono influenzate sia dall'assetto enzimatico sia dalle diversità anatomico-fisiologiche proprie dei due sessi. Tutti questi parametri possono essere ulteriormente modificati dai differenti assetti ormonali che si susseguono nel corso della vita della donna. Prendendo in esame i farmaci anti-ipertensivi, le principali diversità di genere riguardano, per esempio, i recettori adrenergici (la numerosità di quelli  $\beta$ -adrenergici è maggiore nell'uomo, così come l'entità della risposta  $\alpha_1$ -mediata) e il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Gli estrogeni inibiscono nella donna la sintesi epatica di angiotensina e l'espressione miocardica degli ATR1, mentre aumentano quella degli ATR2. Effetti collaterali e reazioni avverse si verificano con maggiore frequenza nella donna in terapia con ACE-inibitori (11). Tuttavia, i dati della letteratura non sono concordi. Infatti, da una meta-analisi che ha analizzato il beneficio della terapia anti-ipertensiva nell'uomo e nella donna (diabetici e non) (6) emerge che sia la riduzione dei valori di PA sia quella degli eventi risultano simili nei due sessi e non è possibile rilevare differenze dipendenti dal sesso nella risposta alle diverse classi di farmaci anti-ipertensivi (12).

In 15.773 pazienti con DMT2 lo studio italiano multicentrico RIACE (*Renal Insufficiency And Cardiovascular Events*) ha dimostrato nelle donne un profilo di rischio cardiovascolare peggiore rispetto agli uomini e una maggiore probabilità di fallimento nel raggiungimento dei target, senza differenze significative in termini di terapia. Questi dati sembrano confermare che altri fattori, oltre a una semplice differenza di intensità nell'approccio terapeutico, influenzano i diversi com-

portamenti tra uomo e donna in termini di rischio cardiovascolare (13).

Se è vero che la medicina in tutte le sue branche sta volgendo l'attenzione alle diversità di genere, è altrettanto vero che nel frattempo queste diversità si traducono in disparità da un punto di vista della mortalità. Infatti, tra il 1971 e il 2000 fra gli uomini diabetici si è assistito a una riduzione relativa del 43% del tasso di mortalità (compresa quella cardiovascolare). Di contro, le donne diabetiche non hanno avuto alcuna diminuzione in termini di mortalità né totale né cardiovascolare (14).

Un'accurata revisione della letteratura sull'argomento conclude che è di estrema importanza considerare un approccio diagnostico terapeutico genere-specifico per la cura delle persone con diabete mellito e definisce "mandatoria" la raccomandazione di sviluppare studi clinici specifici per identificare le diversità di genere che possano tradursi, per la stessa patologia, in approcci clinici differenti nell'uomo e nella donna (11).

Verosimilmente, solo quando questi dati saranno disponibili sarà possibile esprimere raccomandazioni specifiche per l'uomo e per la donna ipertesi e diabetici sui target pressori da raggiungere e sui farmaci da utilizzare. Per ora riteniamo che non sia possibile formulare raccomandazioni specifiche sulla base del genere.

## Bibliografia

1. Legato MJ, Legato MJ, Gelzer A, Golland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, Kosowski M; Writing Group for The Partnership for Gender-Specific Medicine. Gender-specific care of the patient with diabetes: Review and recommendations. *Gend Med* 3: 131-158, 2006.
2. Barrett-Connor E, Ferrara, A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 21: 1236-1239, 1998.
3. Cipollini F, Arcangeli E, Greco E, et al. Gender difference in the relation blood pressure - left ventricular mass and geometry in newly diagnosed arterial hypertension. *Blood Pressure* 21: 255-264, 2012.
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332: 73-78, 2006.
5. Crawford AG, Cote C, Couto J, et al. Prevalence of obesity, type II diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in the United States: Findings from the GE Centricity Electronic Medical Record database. *Popul Health Manag* 13: 151-161, 2010.
6. Fernández-Vega F, Prieto-Díaz MA, Redondo M, et al. Cardiovascular risk in women attending primary care centres: Baseline data of the EVA study. *Nephrol Dial Transplant* 27 (Suppl 4): iv22-iv27, 2012.

7. Phillips RA. Controversies in blood pressure goal guidelines and masked hypertension. *Ann Ny Acad Sci* 1254: 115–122, 2012.
8. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 40: 795–796, 2002.
9. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius B, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 20: 348–354, 2011.
10. Barengo NC, Tuomilehto JO. Blood pressure treatment target in patients with diabetes mellitus - current evidence. *Ann Med* 44 (Suppl 1): S36–S42, 2012.
11. Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Tonolo G. Sex-gender differences in diabetes vascular complications and treatment. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 12: 179–196, 2012.
12. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27: 2121–2158, 2009.
13. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G; the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: The RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 274: 176–191, 2013.
14. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 147: 149–155, 2007.

