



Ipertensione arteriosa e albuminuria in pazienti diabetici di tipo 2: relazione con la cardiopatia ischemica

Roberto Pollastri

Centro per la Prevenzione e Cura del Diabete, Casa di Cura San Camillo, Cremona, Italia

Abstract

Ipertensione arteriosa e albuminuria in pazienti diabetici di tipo 2: relazione con la cardiopatia ischemica

E' noto da studi epidemiologici che tra i vari fattori di rischio, la malattia cardiovascolare aumenta in modo significativo la mortalità e la morbilità nei pazienti diabetici tipo 2 rispetto alla popolazione generale. Il nostro studio ha come scopo quello di indagare le possibili relazioni tra ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica ed albuminuria in pazienti tipo 2. È stata definita:

- Ipertensione arteriosa (IPA) ($\geq 130/80$ mmHg) dimostrata in più occasioni con terapia antiipertensiva in corso;
- Cardiopatia ischemica (CI) (pregresso IMA, dolorabilità anginosa, alterazioni ECG significative per ischemia);
- Albuminuria (escrezione urinaria di albumina dosata mediante immunoturbidimetria: normoalbuminuria (NO) < 30 mg/24h; microalbuminuria (MI) 30-299 mg/24h; macroalbuminuria (MA) ≥ 300 mg/24h).

È stata valutata anche la durata del diabete (anni) e il compenso glicemico (emoglobina glicata e glicemia). Nella coorte di pazienti esaminati l'IPA è statisticamente più significativa nelle femmine, a differenza della cardiopatia ischemica che aveva una distribuzione quasi sovrapponibile. Negli stessi pazienti la NO è predominante (68.8%) contro la MI (24%) e la MA (7%). Rispetto al compenso glicemico ed alla durata della malattia, nel nostro lavoro, non si apprezzano significative differenze nei soggetti con e senza IPA, con e senza cardiopatia ischemica, e nelle tre classi di albuminuria, così come la prevalenza in termini di incidenza della CI e della IPA non varia nei pazienti con NO, MI, o MA. Tuttavia una significativa associazione tra CI ed aumentata albuminuria, indipendente dall'IPA è stata riscontrata solo nelle femmine.

Al termine del nostro studio possiamo affermare che il danno renale può non essere un requisito fondamentale per lo sviluppo dell'IPA nei soggetti diabetici supponendo una diversa suscettibilità alla malattia cardiovascolare per sesso in presenza di alterata albuminuria.

Arterial hypertension and albuminuria in type 2 diabetic patients: relationship with ischemic cardiopathy

It is known from epidemiological studies among the various risk factors, the cardiovascular disease increases significantly the mortality and morbidity in type 2 diabetic patients compared to the general population. The aim of our study is to investigate the possible relationship between arterial hypertension, ischemic cardiopathy and albuminuria in type 2 patients. It has been defined:

- Arterial hypertension (AHP) ($\geq 130/80$ mmHg) shown on several occasions with antihypertensive therapy in progress;

- Ischemic cardiopathy (IC) (previous AMI, anginal pain, significant ECG changes for ischemia);
- Albuminuria (urinary albumin excretion dispensed through immunoturbidimetry: normal albuminuria (NO) <30 mg/24h; microalbuminuria (MI) 30-299 mg/24h; macroalbuminuria (MA) \geq 300mg/24h.

It was also assessed the duration of diabetes (years) and glycemic control (glycated haemoglobin and glycemia); in the multitude of patients examined the AHP is statistically more significant in females, in contrast to ischemic cardiopathy which had a distribution almost similar. In the same patients, the NO is predominant (68.8%) against MI (24%) and MA (7%). Compared with the glycemic control and the duration of the disease, we do not appreciate significant differences in subjects with and without AHP, with and without IC and in the three albuminuria classes, as well as the prevalence of albuminuria in terms of incidence of IC and AHP does not vary in patients with NO, MI, MA. However, a significant association between IC and increased albuminuria, independent from AHP was found only in females. At the end of our study we can say that renal damage may not be a prerequisite for the development of the AHP in diabetic subjects by assuming a different susceptibility to cardiovascular disease by sex in the presence of abnormal albuminuria.

Introduzione

E' noto, come dimostrato da vari studi epidemiologici che i pazienti con diabete tipo 2 abbiano un aumento della morbilità e della mortalità superiore alla popolazione generale, al di là dell'età di presentazione della malattia stessa e del sesso di appartenenza. E' la malattia cardiovascolare che rende ragione di questo riscontro e, accanto ai tradizionali fattori di rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, aumento del fibrinogeno, fumo di sigaretta), negli ultimi anni ha assunto un ruolo di rilievo la presenza di microalbuminuria, considerato non soltanto *marker* di complicanza renale, ma anche elemento fortemente predittivo per lo sviluppo della complicanza macroangiopatica in generale ed ischemica in particolare [1].

Scopo di questo studio è stato quello di indagare le possibili correlazioni tra ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica ed albuminuria in pazienti diabetici di tipo 2.

Materiali e Metodi

Nel nostro studio è stata presa in considerazione una coorte di 279 pazienti. Sono stati valutati i seguenti parametri:

- Ipertensione arteriosa (IPA) (\geq 130/80 mmHg), riscontrata in più occasioni, anche con terapia antiipertensiva in corso.
- Cardiopatia ischemica (CI) (pregressa storia di IMA, dolorabilità anginosa, alterazioni ECG significative per ischemia).
- Albuminuria in assenza di infezioni vie urinarie (dosata mediante immunoturbidimetria ed espressa come media di due valutazioni consecutive). In relazione ai valori riscontrati i pazienti sono stati suddivisi in: normoalbuminurici (NO) < 30mg/24h, microalbuminurici (MI) 30-299 mg/24h, e macroalbuminurici (MA) \geq 300 mg/24h.
- Durata del diabete (anni).
- Compenso glicemico in termini di glicemia a digiuno ed emoglobina Glicosilata (HbA1c), espresse come medie dei valori degli ultimi 5 anni.

Risultati

Nella coorte di pazienti esaminati la frequenza dell'IPA era significativamente più elevata nel sesso femminile che maschile (figura 1). Non vi erano differenze statisticamente significative per la CI nei

pazienti studiati in relazione al sesso (figura 2). Nei soggetti esaminati il 68.8% era normoalbuminurico mentre il 24% aveva microalbuminuria ed il 7% macroalbuminuria (figura 3).

Rispetto al compenso glicemico (glicemia ed emoglobina glicata a digiuno) ed alla durata della malattia, non vi erano differenze significative nei pazienti con e senza CI, con e senza IPA, e nei pazienti normoalbuminurici piuttosto che micro- e macroalbuminurici (tabella 1). La prevalenza in termini di incidenza della CI e dell'IPA nei soggetti macro-, micro-, e normoalbuminurici era sovrapponibile (tabella 2). Una significativa associazione tra CI ed aumentata albuminuria, indipendente dall'IPA, è stata riscontrata solo nel sesso femminile (tabella 3).

Discussione

In questa indagine si è evidenziata un'associazione tra microalbuminuria e ipertensione arteriosa, anche se risultati controversi sono emersi in diversi studi. In quello di Klausen *et al* [2] la microalbuminuria era positivamente correlata con la pressione arteriosa diastolica negli uomini, ma nessuna associazione vi era nelle donne; in un ampio studio danese una associazione si riscontrava solo tra pressione arteriosa sistolica e microalbuminuria, mentre nello *Islington Diabetes Survey* l'escrezione urinaria di albumina correlava significativamente sia con la pressione arteriosa sistolica e diastolica. Al contrario, in altri studi [3-6] nessuna associazione emergeva tra aumento dei valori pressori e albuminuria in diabetici non insulino-dipendenti, suggerendo un suo ruolo indipendente nel determinare l'aumento della mortalità cardiovascolare in questi pazienti. La relazione tra compenso glicemico e microalbuminuria è stata dimostrata da diversi studi prospettici, in cui il rischio relativo di sviluppare microalbuminuria si riduceva con il miglioramento del compenso glicemico.

Nel nostro studio non si è osservata alcuna relazione tra tipo di terapia (insulinica e non) e microalbuminuria, mentre sia la glicemia a digiuno che l'emoglobina glicosilata erano più elevate nei soggetti microalbuminurici, anche se la significatività statistica veniva raggiunta solo per la prima. Ciò conferma che una particolare attenzione deve essere dedicata al raggiungimento del buon controllo glicemico, attraverso strategie mirate non solo farmacologiche ma anche educazionali e comportamentali. Diverse anomalie della coagulazione sono state descritte nei pazienti diabetici e tra queste anche un aumento del fibrinogeno, riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare. In questa indagine, inoltre, è stata riscontrata un'associazione tra microalbuminuria e fibrinogeno, già evidenziata anche in altri studi [8]. Tale associazione è di particolare interesse in quanto suggerisce che le alterazioni dell'emostasi possano concorrere al determinarsi delle complicanze cardiovascolari nei diabetici microalbuminurici. I nostri dati, contrariamente ad altri studi, non sono riusciti a evidenziare un'associazione tra microalbuminuria e *body mass index* e fumo, come pure con altri fattori di rischio cardiovascolari (quale colesterolo totale, colesterolo HDL e LDL, trigliceridi), probabilmente per la limitata numerosità del campione da noi esaminato. In conclusione, questi dati confermano ancora una volta come la frequenza dell'ipertensione arteriosa nei soggetti diabetici di tipo 2 sia maggiore rispetto alla popolazione generale e, nel contempo, come l'associazione tra ipertensione arteriosa e nefropatia sia meno certa in questi pazienti; infatti l'ipertensione arteriosa può essere presente ancor prima della diagnosi di diabete oppure manifestarsi in seguito per altre cause. Tuttavia una significativa associazione tra cardiopatia ischemica ed aumentata albuminuria, indipendente dall'ipertensione arteriosa, è stata riscontrata solo nelle femmine.

Il danno renale può quindi non essere un requisito obbligatorio per lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa nei soggetti diabetici tipo 2, supponendo una diversa suscettibilità alla malattia cardiovascolare per sesso in presenza di alterata albuminuria.

Tabelle e Figure

	NO	MI	MA	Con CI	Senza CI	Con IPA	Senza IPA
Glicemia (mg/dl)	145.9±24.3	154.2±25.2	155.7±29.0	142.3±23.3	145.7±27.5	148.4±24.3	148.9±26.5
HbA1c (%)	8.7±2.1	9.2±2.1	8.8±2.8	8.5±2.2	8.6±2.3	8.8±1.9	8.8±2.5
Durata (anni)	11.0±7.2	10.8±8.1	13.6±8.7	10.3±6.6	10.9±6.3	11.5±7.6	10.5±7.4

Tabella 1. Glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), e durata della malattia (durata) (media±deviazione standard) nei soggetti con normoalbuminuria (NO), microalbuminuria (MI), macroalbuminuria (MA), con e senza cardiopatia ischemica (CI), e con e senza ipertensione arteriosa (IPA).

	NO	MI	MA
CI (%)	28.1	34.3	30
IPA (%)	61.5	68.7	70

Tabella 2. Prevalenza della cardiopatia ischemica (CI) e dell'ipertensione arteriosa (IPA) nei soggetti con normoalbuminuria (NO), microalbuminuria (MI), e macroalbuminuria (MA).

	ALBUMINURIA <30 mg/24 h		ALBUMINURIA ≥30 mg/24 h	
	CI (%)	IPA (%)	CI (%)	IPA (%)
Maschi	26.2	56.1	23.5	58.8
Femmine	29.8	71.5	51.5	72.3

Tabella 3. Prevalenza della cardiopatia ischemica (CI) e dell'ipertensione arteriosa (IPA) in relazione all'albuminuria nei maschi e nelle femmine.

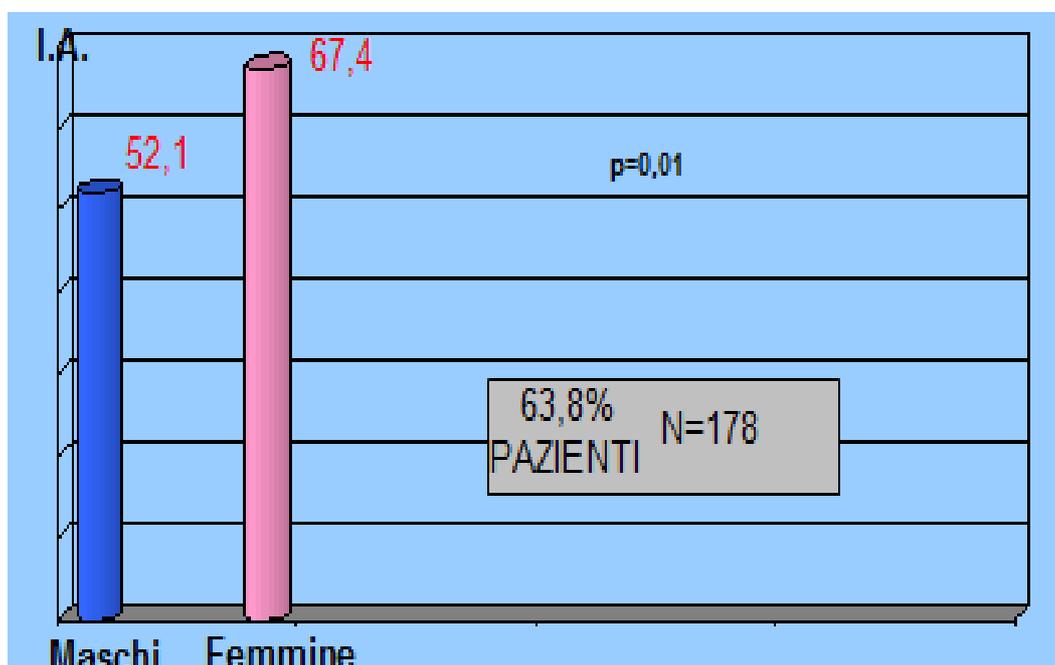


Figura 1. Frequenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti studiati in relazione al sesso.

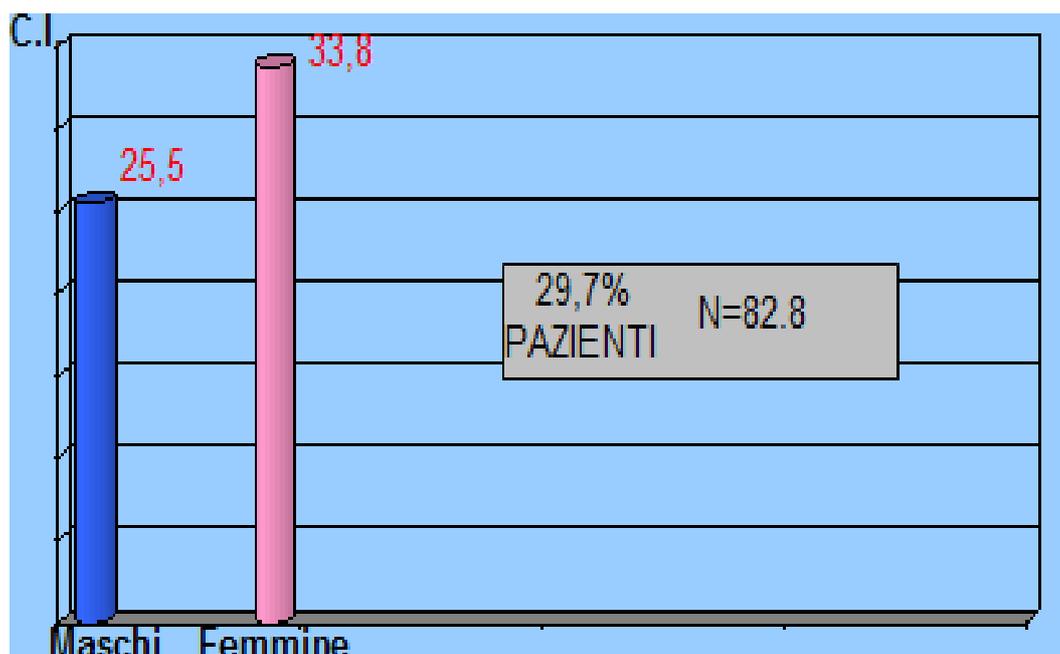


Figura 2. Frequenza della cardiopatia ischemica nei pazienti studiati in relazione al sesso.

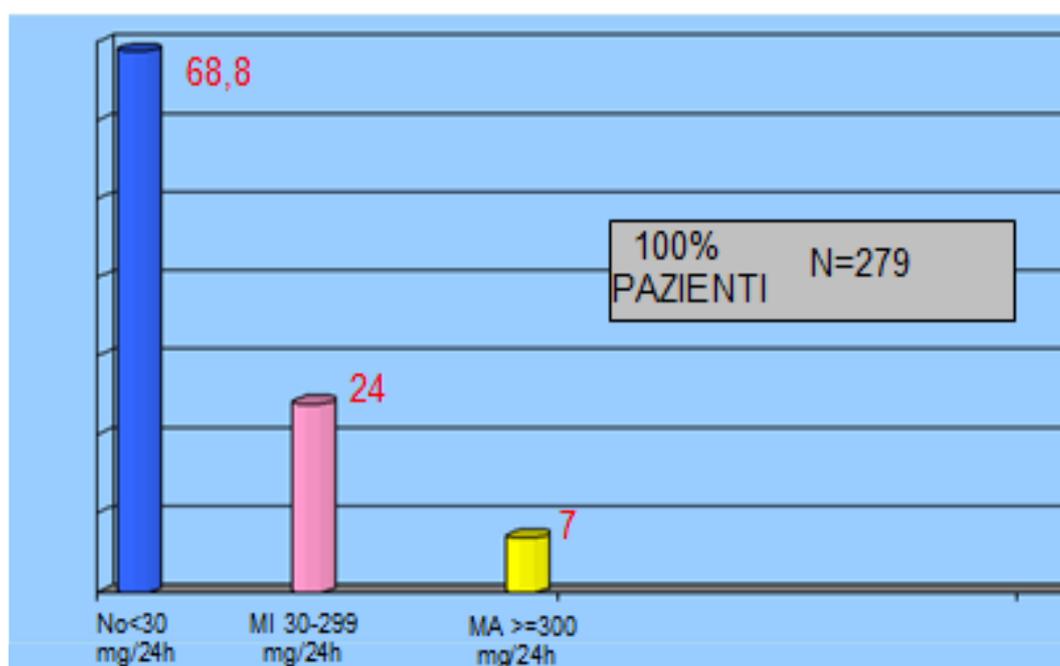


Figura 3. Diversa prevalenza dell'albuminuria nei pazienti studiati.

Bibliografia

1. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vose Med* 2002; 7: 35-43.
2. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32-35.

3. Reboldi GP, Quintiliani G, Bueti A. Nefropatia ed ipertensione nel diabete tipo 2. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). *Il Diabete* 2004; 16: 348-358.
4. Rossing K, Christensen PK, Hovind P et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596-1605.
5. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
6. Bruno G, Merletti F, Bargero G et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 2007; 50: 941-948.
7. Reboldi GP, Quintiliani G, Bueti A. Nefropatia ed ipertensione nel diabete di tipo 2. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). *Il Diabete* 2004; 16: 348-358.
8. Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al: Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-1097.