

Attualità in tema di terapia antipertensiva nella nefropatia in pazienti con diabete di tipo 2

A. Rauseo, A. Pacilli, A. Palena
e S. A. De Cosmo
s.decosmo@operapadrepio.it

Struttura Complessa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" viale Cappuccini, 1 71013 San Giovanni Rotondo (FG)

Parole chiave: Nefropatia diabetica, terapia anti-ipertensiva, albuminuria, diabete di tipo 2

Key words: Diabetic nephropathy, antihypertensive treatment, albuminuria, type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2010;13:71-75



Riassunto

La malattia renale cronica (MRC) ha assunto in questi ultimi anni un carattere epidemico ed il diabete, soprattutto di tipo 2 (DT2), con la sua complicanza renale, contribuisce in maniera preponderante a questa "epidemia". In questa rassegna discuterò del ruolo che il controllo pressorio ha nel ridurre l'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica, particolarmente nei pazienti con DT2. Dati recenti mostrano come l'utilizzo di farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina (ACE-i) siano in grado di ridurre, in pazienti con diabete di tipo 2 ipertesi, la comparsa di nefropatia, mentre dubbi si hanno con l'utilizzo di farmaci Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (ARB). Diversi importanti trial negli anni scorsi hanno documentato come gli ARB svolgano invece un ruolo cruciale nel ridurre la progressione del danno renale sempre in pazienti con DT2. Illustrerò anche i risultati che si sono avuti con un trial che ha valutato l'efficacia, in termini di protezione renale, del cosiddetto doppio-blocco, cioè l'utilizzo contemporaneo di ACE-i ed ARB. Nuovi farmaci come gli inibitori diretti della renina vengono oggi studiati ed appaiono avere un potenziale ruolo nella protezione renale, mentre si conferma l'efficacia di farmaci già noti come gli antagonisti recettoriali dell'Aldosterone. È necessario infine ricordare che è proprio la terapia multifattoriale quella che permette di ottenere nei nostri pazienti i migliori risultati in termini di protezione cardiovascolare e renale.

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem because of its prevalence and its devastating adverse outcomes. Diabetes, particularly type 2 diabetes, mostly contributes to this figure. In the present review I will focus the role of blood pressure control on the onset and progression of diabetic nephropathy, mainly in type 2 diabetes. Recent evidences suggest as Angiotensin Converting Enzyme-inhibitors (ACE-i) play a relevant role in reducing the risk of nephropathy onset in T2D, while discordant results have been described with the Angiotensin II Receptor Antagonists (ARB). The latter have been, instead, largely studied in trial aiming to investigate their ability in reducing the progression of diabetic nephropathy with positive results. We will also illustrate and discuss the effect of the so called "double-block" on kidney disease. Finally, the effect of multifactorial intervention will be reminded.

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) ha assunto in questi ultimi anni, in tutto il mondo, un carattere epidemico interessando oltre 50 milioni di persone, con un aumento significativo anche dei pazienti con insufficienza renale cronica terminale (IRT). Il diabete, soprattutto di tipo 2 (DT2), con la sua complicanza renale contribuisce in maniera preponderante a questa "epidemia". Secondo dati recenti del "US Renal Data System Report", il 44% dei pazienti che sviluppa l'IRT è affetto da diabete, con una larga maggioranza affetta da DT2 (Fig. 1) (1).

In tabella 1 sono riportati i vari stadi della nefropatia diabetica che ne illustrano anche la progressione verso la IRT.

Controllo pressorio e nefropatia diabetica

L'ipertensione arteriosa (IA), definita nei pazienti con diabete da valori della pressione arteriosa $\geq 130/80$ mmHg, rappresenta un importante fattore di rischio di nefropatia diabetica (ND) ed è chiaramente riconosciuta come promotore della progressione del danno renale (2). Numerosi farmaci antipertensivi hanno un effetto nefroprotettivo riducendo la proteinuria, la quale viene oggi considerata non soltanto una manifestazione di danno renale ma anche un promotore della progressione verso l'IRT (3). Viene suggerito che la proteinuria rappresenta un potente predittore

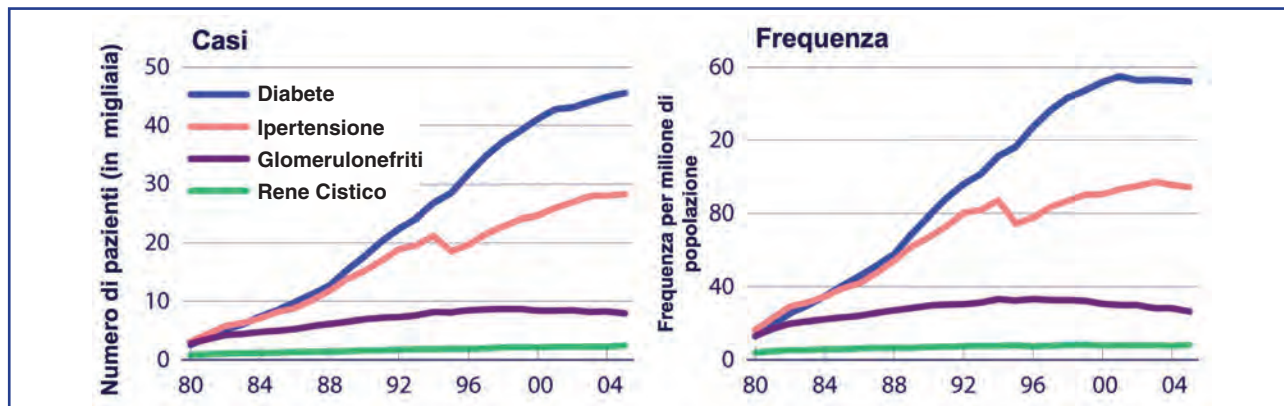


Figura 1. Casi incidenti e frequenza di insufficienza renale terminale aggiustata per età, sesso ed etnia, stratificati per diagnosi primaria.

Tabella 1. Storia naturale della nefropatia diabetica nel diabete mellito di tipo 1.

Stadio	Albuminuria	Pressione arteriosa	GFR	Alterazioni strutturali
<i>Iperfiltrazione</i>	Normale o aumentata	Normale	Aumentato	ipertrofia glomerulare ↑ pressione intraglomerulare
<i>Latente (clinicamente)</i>	Normale	Normale	Normale o aumentato	↑ spessore GBM ↑ volume mesangiale
<i>Nefropatia incipiente</i>	30–299 mg/24 ore	Normale, ma in aumento	Normale o aumentato	↑↑ spessore GBM ↑↑ volume mesangiale
<i>Nefropatia conclamata</i>	300 mg/24 ore	Aumentata	Normale o in progressiva riduzione	↑↑↑ spessore GBM ↑↑↑ volume mesangiale obliterazione glomerulare parziale con ipertrofia glomeruli residui
<i>Insufficienza renale terminale</i>	300 mg/24 ore	Aumentata	Ridotto	obliterazione glomerulare totale

degli effetti nefroprotettivi e, molto probabilmente, anche cardioprotettivi, a lungo termine della terapia anti-ipertensiva, ma queste evidenze necessitano di ulteriori conferme (4). È riconosciuto che non tutti i farmaci antiipertensivi hanno la stessa azione anti-proteinurica e lo stesso effetto nefroprotettivo; farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (RAS) infatti, quali gli inibitori dell'enzima di conversione (ACE-i) o bloccanti del recettore AT1 (ARB), pare conferiscano un effetto nefroprotettivo nei pazienti con diabete che va oltre il loro effetto antipertensivo.

Prevenzione della comparsa della ND

Tra la fine degli anni novanta e l'inizio del 2000 sia l'UKPDS (5) che il micro-HOPE (6), hanno sostanzialmente fallito nel dimostrare la capacità di uno stretto controllo pressorio nel prevenire lo sviluppo della ND, mentre l'ABCD (7) ha documentato un'efficacia solo nel sottogruppo di pazienti normotesi. Il primo trial che ha specificatamente valutato l'efficacia del trattamento con un ACE-i nella prevenzione della ND è stato lo studio *Ber-*

gamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT). Questo studio ha dimostrato che l'utilizzo del Trandolapril (un ACE-i) in pazienti diabetici di tipo 2 ipertesi, sia in grado di rallentare significativamente la comparsa di microalbuminuria (8) (Fig. 2). Questi dati sono stati confermati più recentemente dallo studio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*, nel braccio del trial disegnata per valutare l'efficacia di un'associazione fissa ACE-i, perindopril, e diuretico, indapamide, confrontato a placebo. Il trattamento attivo veniva usato indipendentemente dai valori pressori iniziali o dall'uso di altri farmaci antipertensivi. Dopo un follow-up di 4.3 anni i pazienti in trattamento attivo presentavano oltre ad una riduzione rischio di eventi macro e microvascolari del 9% (p=0.04) e del rischio di morte per cause cardiovascolari del 18% (p=0.03) anche una riduzione del rischio sia di tutti gli eventi renali che di sviluppare microalbuminuria pari al 21% (P<0.0001) (Fig. 3) oltre che una maggiore regressione da micro a normoalbuminuria (9-10). Informazioni contrastanti derivano dal DIRECT. Questo trial, disegnato

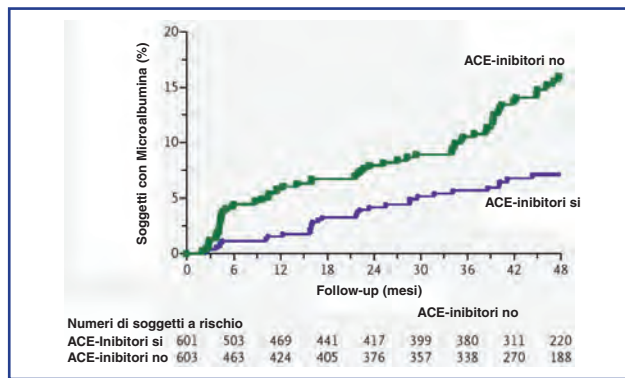


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier con percentuale di soggetti che sviluppano la microalbuminuria durante il trattamento con (linea blu) e senza ACE-inibitori (linea verde) nello studio BENEDICT.

per valutare la capacità di un ARB (Candesartan) di prevenire o ridurre la progressione della retinopatia diabetica in pazienti con DT1 o DT2 normotesi o con pressione arteriosa ben controllata, ci ha dato delle informazioni, sostanzialmente negative sulla capacità di questo farmaco di prevenire la microalbuminuria (11). Siamo ora in attesa della pubblicazione dei risultati dello studio *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)*, trial che ha valutato l'efficacia di un altro ARB, l'Olmesartan nella prevenzione della microalbuminuria in pazienti con DT2 con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. I risultati preliminari di questo trial presentati al congresso della Società Americana di Nefrologia lo scorso anno a San Diego hanno mostrato una significativa riduzione della comparsa di microalbuminuria nel braccio a trattamento attivo (23%; $p=0.014$).

Prevenzione della progressione della ND

L'utilità del trattamento con ARB nei pazienti con DT2 nel ridurre la comparsa di macroalbuminuria è stato documentato in maniera chiara da diversi trial quali

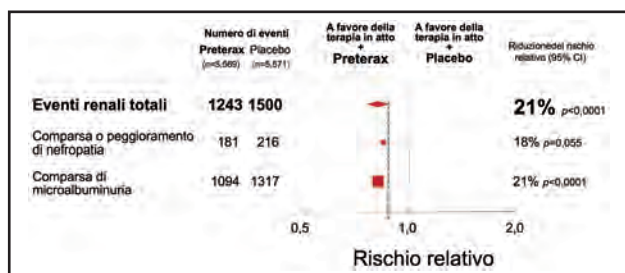


Figura 3. Rischio relativo per tutti gli eventi renali, per la comparsa o peggioramento della nefropatia e per la comparsa di microalbuminuria nei pazienti dello studio ADVACE in trattamento con perindopril + indapamide o placebo, dopo un follow-up di 4.3 anni

l'IDNT (*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial*) (12), il MARVAL (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan*) (13) e, più recentemente l'INNOVATION (*Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy*) study (14) condotto, quest'ultimo, in un'ampia popolazione giapponese di DT2. In presenza di nefropatia conclamata, il *Captopril Collaborative Study Group* (15), condotto nel DT1 con l'utilizzo del Captopril, l'*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) (16) ed il *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) (17) condotti nel DT2 con l'utilizzo di ARB, hanno evidenziato l'efficacia dei farmaci bloccanti il RAS nel ridurre il rischio di IRT e del raddoppio della creatinemia.

Il doppio blocco

Se il doppio blocco del RAS ottenuto dall'associazione tra ACE-i ed ARB fosse in grado di conferire un effetto renoprotettivo aggiuntivo rispetto al singolo farmaco, in pazienti con diverso gradi di danno renale, è stato studiato dall'ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) (18) che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità del ramipril (ACE-i), del telmisartan (ARB) e della loro associazione in 25.620 pazienti con presenza di malattia vascolare o diabete ad alto rischio ($n = 6982$), seguiti per 5 anni. L'*outcome* renale primario era un *outcome* composito rappresentato dalla necessità di terapia dialitica, raddoppio della creatinina o morte. I risultati di questo trial hanno mostrato come la frequenza degli eventi era simile nel gruppo trattato con telmisartan (13.4%) e ramipril (13.5%), mentre aumentava nel gruppo trattato con la terapia di associazione (14.5%; HR 1.09; $P = 0.037$) (Fig. 4). La frequenza degli *outcome* renali (necessità di dialisi o raddoppio della creatinina serica) erano simili nel telmisartan (2.21%) e nel ramipril (2.03%) ma maggiore nella terapia di associazione (2.49%; hazard ratio 1.24; $P = 0.038$). Il FG stimato, inoltre, si riduceva meno velocemente nel gruppo ramipril rispetto al telmisartan (-2.82 mL/min/1.73 m² versus -4.12 , $P < 0.0001$) o alla terapia

Eventi	R, n (%)	T, n (%)	R + T, n (%)	T vs R HR	p	R + T vs R HR	p
Dialisi e creatinina	1150 (13.4)	1147 (13.4)	1233 (14.5)	1.00	0.968	1.09	0.037
Dialisi e creatinina	174 (2.03)	189 (2.21)	212 (2.49)	1.09	0.420	1.24	0.038

Figura 4. Risultati dell'ONTARGET: incidenza dell'outcome renale primario e secondario.

di associazione (-6.11 ; $P < 0.0001$). In contrasto, l'aumento della EUA era inferiore nel gruppo telmisartan ($P = 0.004$) o con la terapia di associazione. ($P = 0.001$) ri-

petto al ramipril. I risultati non differivano tra i diabetici ed i non diabetici. La conclusione, quindi, dell'ONTARGET è stata che in pazienti con alto rischio cardiovascolare l'effetto del telmisartan sugli *endpoint* renali maggiori è simile al ramipril. Per quanto riguarda l'associazione ACE-i ed ARB, sebbene questa riduca la proteinuria, complessivamente aumenta il rischio di danno renale e quindi non dovrebbe essere raccomandata. Questi risultati andranno confermati anche in altri set di pazienti e con studi che abbiamo il danno renale come *endpoint* primario oltre che una adeguata potenza statistica.

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'AVOID (*Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes*), uno studio di fase III, che ha valutato in 599 pazienti con DT2 ipertesi e nefropatici, l'effetto renoprotettivo (*outcome* primario: riduzione della EUA) del doppio blocco del RAS ottenuto aggiungendo un inibitore diretto della renina, aliskiren (150 mg/ die per tre mesi seguiti da 300 mg/die per altri tre mesi) al trattamento con losartan 100 mg/die (19). Il trattamento con aliskiren ha portato ad una riduzione della EUA del 20% ($P < 0.001$), rispetto al placebo. Poiché, però, una riduzione del 50% o più veniva osservata nel 25% dei pazienti che assumevano entrambi i farmaci, un numero considerevole di pazienti potrebbe non avere risposto all'inibizione della renina. Inoltre i pazienti arruolati avevano un controllo abbastanza scadente della glicemia così come la durata dello studio è stata breve, solo 6 mesi. Saranno quindi necessari studi di durata più adeguata (diversi anni) con *endpoint* più solidi (raddoppio della creatinina serica, IRT o mortalità cardiovascolare) per confermare la capacità nefro e cardioprotettiva dell'aliskiren, oltre che definire il profilo di sicurezza dell'uso di questo farmaco. Uno studio in questo senso è già in corso ed è l'ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*), che arruolerà oltre 6000 pazienti con DT2, proteinuria e storia di eventi cardiovascolari. Questi pazienti, già trattati con ACE-i o ARB, saranno randomizzati a ricevere anche aliskiren o placebo.

Antagonisti recettoriali dell'aldosterone

Diverse evidenze suggeriscono che l'aldosterone, elemento finale della cascata del RAS, potrebbe contribuire alla progressione del danno renale con meccanismi che vanno oltre le note proprietà mineralcorticoidi che lo caratterizzano. Infatti, l'aldosterone promuove l'infiammazione, la fibrosi e stimola la sintesi di ROS, oltre che la crescita e la proliferazione cellulare. Oggi sono disponibili antagonisti competitivi dell'aldosterone quali lo spironolattone e l'eplerenone (quest'ultimo non ancora in vendita in Italia). L'eplerenone, essendo più selettivo anche se meno potente dello spironolattone, è associato ad una minore incidenza di effetti collaterali.

Diversi studi hanno mostrato come l'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'aldosterone associ ad una significativa riduzione della escrezione di proteine nei pazienti

con DT1 o DT2 e nefropatia conclamata. Parving et al. in uno studio randomizzato controllato con disegno crossover, hanno documentato come l'aggiunta di spironolattone (25 mg/die) alla terapia antipertensiva in corso, che prevedeva anche l'utilizzo di ACE-i o ARB determinava, in pazienti con ND ed albuminuria nel *range* della sindrome nefrosica, determinava una riduzione dell'EUA pari al 32% ($p < 0.0001$) rispetto al placebo. Questa era associata ad una riduzione significativa della pressione arteriosa registrata durante le ore del giorno (20) Estrema cautela è consigliata con l'uso di antagonisti recettoriali dell'aldosterone visto il rischio di iperkalemia che può manifestarsi, soprattutto in pazienti con FG < 60 ml/min. Si suggerisce un monitoraggio continuo della kaliemia evitando la somministrazione di farmaci che possono aumentare la concentrazione del K serico come, ad esempio, gli antiinfiammatori non steroidei.

Conclusioni

In conclusione non è possibile dimenticare che il trattamento della pressione arteriosa nella prevenzione della ND va inserita nel quadro più complesso della terapia multifattoriale. Ed a questo proposito, oltre i ben noti ed ultracitati dati dello STENO 2, voglio far riferimento ad una osservazione post-hoc dell'ADVANCE pubblicata recentemente. Questa mostra come proprio i pazienti arruolati nel braccio del trattamento intensivo dell'iperglicemia ed che assumevano perindopril più indapamide erano quelli più protetti anche in termini di prevenzione del danno renale (21).

BIBLIOGRAFIA

1. US Renal Data System: *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008
2. Viberti G. The need for tighter control of cardiovascular risk factors in diabetic patients. *J Hypertens* 21(Suppl): S3-6, 2003
3. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339:1448-1456, 1998
4. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy *Circulation* 110:921-927, 2004
5. 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
6. 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 study. *Lancet* 355:253-259, 2000
7. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P: Effects of aggressive blood pressure in normotensive type 2 dia-

- betic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61: 1086–1097, 2002
8. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusagan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini R, Remuzzi G. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351:1941-1951, 2004
 9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* 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
 10. Lowering Blood Pressure Reduces Renal Events in Type 2 Diabetes de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T. *et al* on behalf of the ADVANCE Collaborative Group *J Am Soc Nephrol* 20: 883–892, 2009.
 11. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK *et al.* Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes Three Randomized Trials *Ann Intern Med.* 151:11-20, 2009
 12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870–878, 2001
 13. Viberti G, Wheeldon NM; for the MARVAL Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: Blood pressure independent effect. *Circulation* 106: 672–678, 2002
 14. Makino H, Haneda M, Babazono T *et al.* Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1577–1578, 2007
 15. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohode RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456–1462, 1993
 16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohode 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
 17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snappin SN, 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
 18. Mann JFE *et al.* on behalf of the 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
 19. Parving HH, Persson F, Lewis JB *et al.* AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy *N Engl J Med* 358: 2433–2446, 2008
 20. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70: S36-S42, 2006.
 21. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T *et al.* on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Combined Effects of Routine Blood Pressure Lowering and Intensive Glucose Control on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes New results from the ADVANCE trial *Diabetes Care* 32:2068–2074, 2009.

