

# Il ruolo degli antagonisti del recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II nella nefro- e cardioprotezione nel diabete mellito tipo 2

Maura Ravera, Luca Deferrari\*, Elena Ratto, Simone Vettoretti, Denise Parodi, Giacomo Deferrari

*Nefrologia e Dialisi, \*Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi, Genova*

**Key words:**  
Diabetes mellitus;  
Hypertension; Mortality.

Blood pressure reduction and intensive antihypertensive treatment are effective in reducing both microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes. Blood pressure target levels < 130/85 or 130/80 mmHg are now recommended. Antagonism of the renin-angiotensin-aldosterone system seems to be an important goal in the treatment of hypertension and diabetes-related complications.

The renoprotective role of angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors has been well documented in type 1 diabetes; in type 2 diabetes ACE-inhibitors have been deemed more effective than other traditional drugs in reducing the onset of overt nephropathy in microalbuminuric patients (secondary prevention) but not in reducing renal dysfunction in patients with clinical proteinuria (tertiary prevention). Recently, four large trials performed on type 2 diabetes showed that angiotensin II receptor blockers (ARBs) prevent the development of clinical proteinuria in microalbuminuric patients (IRMA and MARVAL studies) and delay the progression of nephropathy towards end-stage renal failure in patients with overt nephropathy (IDNT and RENAAL studies). Moreover, ARBs have been deemed more effective in reducing hospitalizations for heart failure compared to placebo (IDNT and RENAAL studies) and in reducing cardiovascular morbidity and mortality compared to conventional therapy (LIFE study) in type 2 diabetes.

In conclusion, ARBs are effective in preventing and delaying renal damage in type 2 diabetes. Thus, the recent guidelines for the prevention and treatment of diabetic nephropathy state that ACE-inhibitors are the first-choice drugs in type 1 diabetes while ARBs are considered as the first-choice drugs in secondary prevention, the same as ACE-inhibitors, and are the unique first-choice drug in tertiary prevention of end-stage renal failure in type 2 diabetes. Finally, ACE-inhibitors and ARBs are both first-choice drugs in cardiovascular prevention in type 2 diabetes.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (3): 210-216)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 26 novembre 2002; nuova stesura l'8 aprile 2003; accettato l'11 aprile 2003.

*Per la corrispondenza:*

Prof. Giacomo Deferrari

*Nefrologia e Dialisi  
Dipartimento di  
Medicina Interna  
e Specialità Mediche  
Università degli Studi  
Viale Benedetto XV, 6  
16123 Genova  
E-mail:  
gildaplm@unige.it*

La prevalenza di diabete mellito è in continuo aumento. Circa 150 milioni di soggetti adulti sono oggi affetti da questa malattia e questo numero è destinato ad aumentare secondo l'International Diabetes Federation raggiungendo i 300 milioni nel 2025<sup>1</sup>. Il diabete tipo 2 è la forma più comune e maggiormente diffusa (circa il 90% di tutti i casi di diabete) e colpisce il 6-7% della popolazione generale, con una prevalenza pari a oltre il 10% nella popolazione di età > 55 anni<sup>2</sup>.

L'ipertensione arteriosa è frequentemente associata al diabete: la sua prevalenza è doppia nei diabetici rispetto alla popolazione generale e circa il 60% dei diabetici di tipo 2 sviluppa ipertensione nel corso della malattia<sup>3</sup>; l'elevata prevalenza di tale associazione può contribuire a spiegare l'aumentato rischio di complicanze micro e macrovascolari che si osserva nel diabete.

L'ipertensione arteriosa gioca infatti un importante ruolo nello sviluppo e nella progressione della nefropatia diabetica<sup>4,5</sup> e rappresenta, inoltre, il maggior fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare associato al diabete come confermato da studi epidemiologici, secondo i quali l'associazione delle due patologie quadruplica il rischio di eventi cardiovascolari rispetto al rischio di soggetti non diabetici né ipertesi<sup>4,5</sup>. Inoltre recenti trial clinici hanno dimostrato che la riduzione dei valori pressori e il trattamento antipertensivo intensivo sono in grado di ridurre non solo la progressione della nefropatia, ma anche la morbilità e la mortalità cardiovascolare<sup>6-10</sup>. Sulla base di tali dati, le linee guida sul controllo dell'ipertensione arteriosa nel diabete sono state recentemente modificate e raccomandano un target pressorio < 130/85 o 130/80 mmHg nel paziente diabetico

iperteso<sup>11-17</sup>. Occorre tuttavia ricordare che questo obiettivo non è stato raggiunto in nessuno dei trial che hanno valutato l'efficacia del controllo pressorio intensivo rispetto a quello moderato e ai quali le linee guida fanno riferimento<sup>9,10,18</sup>.

Numerose evidenze indicano che il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) svolge un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione del danno renale e cardiovascolare in corso di diabete. Il SRAA è infatti coinvolto non solo nella regolazione della pressione arteriosa, della volemia e dell'omeostasi del sodio, ma anche nella modulazione del tono vascolare e del rimodellamento tissutale. È quindi verosimile che l'inibizione farmacologica del SRAA possa giocare un ruolo importante nella prevenzione delle complicanze correlate al diabete.

Tra i farmaci attivi sul SRAA, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sono in grado di inibire la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II ma non di bloccare la produzione di angiotensina II mediata da meccanismi indipendenti dall'ACE (sistema delle chimasi). L'inibizione dell'ACE comporta una soppressione nella degradazione della bradichinina, con il risultato di un incremento dei valori plasmatici di questa sostanza, verosimilmente responsabile sia degli effetti vasodilatatori sia dei ben noti effetti collaterali. D'altra parte, proprio l'assenza di soppressione della degradazione della bradichinina e forse anche della produzione di aldosterone potrebbero rappresentare il limite del trattamento con gli antagonisti del recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II (ARB). Peraltro gli ARB, che agiscono attraverso un blocco selettivo dei recettori AT<sub>1</sub>, sembrano consentire una più completa inibizione degli effetti dell'angiotensina II e contemporaneamente offrire una miglior tollerabilità. Inoltre, gli aumentati livelli plasmatici di angiotensina II, conseguenti al blocco dei recettori AT<sub>1</sub>, determinerebbero un'aumentata esposizione dei recettori AT<sub>2</sub> all'angiotensina II con possibile effetto vasodilatatorio e antiproliferativo. Infine non si può escludere che gli ARB stimolino la produzione locale di bradichinina attraverso la stimolazione dei recettori AT<sub>2</sub><sup>19</sup>. Queste caratteristiche possono avere importanti implicazioni fisiopatologiche e cliniche. Un recente studio di Hollenberg<sup>20</sup> ha infatti dimostrato che gli ARB sono in grado di determinare una maggior risposta vasodilatatoria renale in soggetti sani in condizioni di ridotto apporto sodico rispetto agli ACE-inibitori. Gli ARB potrebbero pertanto risultare particolarmente efficaci proprio in quelle condizioni, come il diabete, nelle quali è presente un'iperattivazione del SRAA<sup>21</sup>.

## Renoprotezione

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di quattro ampi trial clinici internazionali condotti nel diabete tipo 2, volti a valutare il ruolo degli ARB nel ri-

durire l'incidenza di proteinuria clinica nel paziente microalbuminurico (prevenzione secondaria)<sup>22,23</sup> e nel rallentare la progressione del declino del filtrato glomerulare nel paziente proteinurico (prevenzione terziaria)<sup>24,25</sup>.

Gli studi indirizzati alla valutazione del ruolo della terapia antipertensiva tradizionale e in particolare degli ACE-inibitori sugli stessi endpoint renali hanno fornito risultati controversi. Nei pazienti microalbuminurici normotesi con diabete tipo 2, il trattamento con ACE-inibitori, analogamente a quanto osservato nel diabete tipo 1, è in grado di ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata (riduzione del rischio relativo-RRR ~70%), indipendentemente dai valori pressori<sup>26-28</sup>.

Nei pazienti microalbuminurici ipertesi con diabete tipo 2 il trattamento antipertensivo attivo si è rivelato maggiormente efficace nel ridurre l'incidenza di proteinuria clinica rispetto al placebo<sup>29</sup>, mentre nessuna renoprotezione addizionale sembra essere risultata da un controllo pressorio intensivo rispetto a un controllo moderato<sup>9,18</sup>. Prendendo in esame le singole classi di farmaci antipertensivi, lo studio MICRO-HOPE<sup>8</sup>, condotto su un ampio campione, ha dimostrato che gli ACE-inibitori erano superiori alla terapia convenzionale nel ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata; analoghe conclusioni possono essere tratte da altri studi a numerosità più ridotta<sup>30,31</sup>. Tuttavia, l'efficacia degli ACE-inibitori non è stata confermata in altri due studi<sup>18,32</sup>. Pertanto, il trattamento con ACE-inibitori sembra essere meno chiaramente efficace nei pazienti microalbuminurici ipertesi (RRR ~23%) rispetto ai soggetti normotesi.

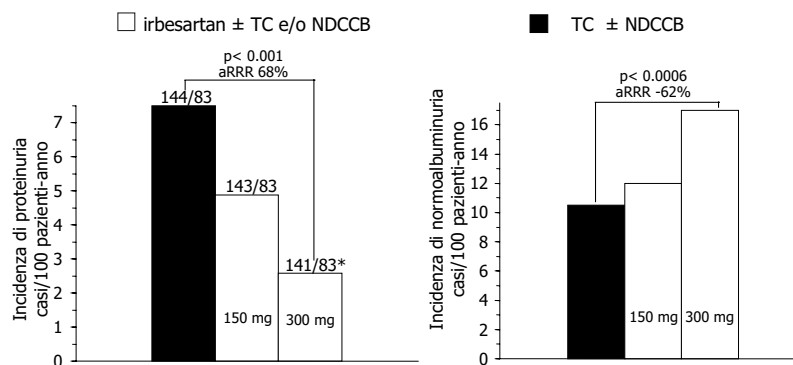
Lo studio IRMA<sup>22</sup>, trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e con gruppo di controllo in placebo, ha confrontato gli effetti di due differenti dosaggi di irbesartan (150 e 300 mg/die), sullo sviluppo di proteinuria clinica in 590 diabetici tipo 2, ipertesi e microalbuminurici. Classi di farmaci antipertensivi, ad esclusione di ACE-inibitori, calcioantagonisti diidropiridinici e ARB, potevano essere aggiunti allo scopo di ottenere i valori pressori previsti dal protocollo di studio (< 135/85 mmHg). L'endpoint primario era lo sviluppo di proteinuria clinica. La durata media del follow-up è stata di 2 anni. I valori pressori raggiunti sono stati di 143/83 mmHg nel gruppo in trattamento con irbesartan 150 mg, di 141/83 mmHg nel gruppo in trattamento con irbesartan 300 mg e di 144/83 mmHg nel gruppo in placebo. Lo studio ha dimostrato che, a parità di controllo pressorio, il trattamento con irbesartan 150 e 300 mg era in grado di ridurre rispettivamente del 44 e 68% il rischio relativo di nefropatia clinica in pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria rispetto alla terapia convenzionale. Peraltro tale risultato si è dimostrato statisticamente significativo solo nel braccio trattato con irbesartan a più alto dosaggio. Inoltre una normalizzazione nell'escrezione urinaria di albumina è stata osservata più frequentemente nel gruppo di pazienti in trattamento con irbesartan 300 mg/die (34%) rispetto a

quelli in terapia a basso dosaggio (24%) e al gruppo trattato con placebo (21%) (Fig. 1).

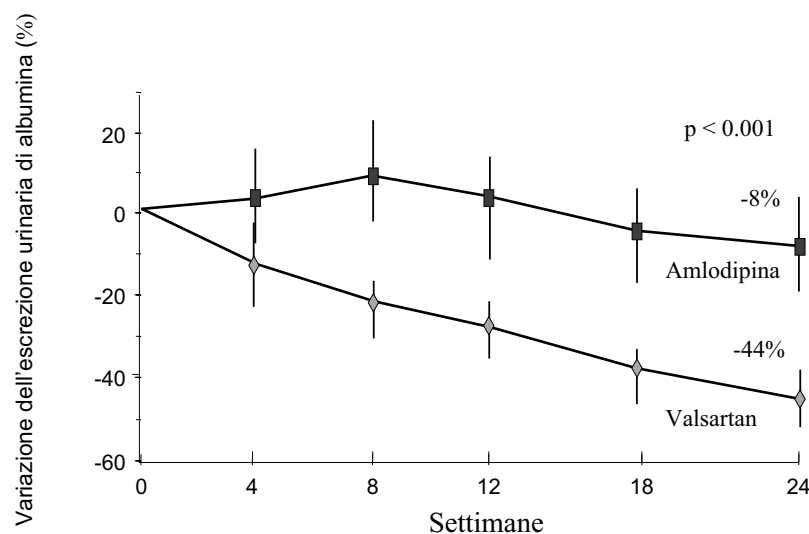
Lo studio MARVAL<sup>23</sup>, trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato l'efficacia dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II valsartan (80 mg/die) con il calcioantagonista diidropiridinico amlodipina (5 mg/die) nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina in 332 pazienti affetti da diabete tipo 2 e microalbuminuria. I pazienti reclutati nello studio erano sia ipertesi sia normotesi. Per ottenere il target pressorio di 135/85 mmHg era consentito il raddoppio della dose del principio attivo e l'eventuale associazione di un diuretico tiazidico o di doxazosina. L'endpoint primario del trial era la variazione dell'escrezione urinaria di albumina dopo 24 settimane rispetto al basale; l'endpoint secondario era costituito dalla percentuale di pazienti che andavano incontro a normalizzazione dell'albuminuria. A 24 settimane l'escrezione urinaria di albumina si è ridotta del 44% rispetto al basale nel gruppo trattato con valsartan, mentre non è variata nel gruppo

in amlodipina (-8%) (Fig. 2). Valsartan si è dimostrato in grado di ridurre l'escrezione urinaria di albumina sia nei pazienti normotesi sia negli ipertesi. L'analisi dell'endpoint secondario ha evidenziato una percentuale significativamente maggiore di pazienti che è ritornata a livelli di albuminuria nella norma nel gruppo in terapia con valsartan (29.9%), rispetto a quello in trattamento con amlodipina (14.5%). La riduzione della pressione arteriosa è risultata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento e per tutto il periodo dello studio non si è osservata nessuna differenza nei valori pressori all'interno di ciascun braccio di trattamento sia nei pazienti ipertesi sia in quelli normotesi.

Lo stretto controllo della pressione arteriosa non si è dimostrato significativamente efficace nel ridurre il declino del filtrato nei pazienti con diabete tipo 2 e proteinuria (prevenzione terziaria) nell'unico studio disponibile in letteratura<sup>18</sup>; inoltre gli studi indirizzati a valutare gli effetti delle diverse classi di farmaci antipertensivi non hanno dimostrato un sicuro effetto renoprotet-



**Figura 1.** Renoprotezione e antagonisti del recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II in 590 pazienti ipertesi microalbuminurici con diabete tipo 2 (studio IRMA)<sup>22</sup>. aRRR = riduzione del rischio relativo aggiustato; NDCCB = calcioantagonista non diidropiridinico; TC = terapia convenzionale. \* differenza statisticamente significativa (p = 0.004) tra i valori di pressione arteriosa sistolica dei gruppi in trattamento con irbesartan e del gruppo in trattamento con TC.



**Figura 2.** Renoprotezione e antagonisti del recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II in 332 pazienti microalbuminurici con diabete tipo 2 (studio MARVAL)<sup>23</sup>.

tivo degli ACE-inibitori (Tab. I)<sup>18,30,33-35</sup>. Tali risultati sono discordanti rispetto a quanto osservato nel diabete tipo 1, nel quale lo stretto controllo pressorio è in grado di rallentare la progressione della nefropatia verso l'uremia terminale<sup>36</sup> e, seppure in modo non univoco<sup>37-39</sup>, gli ACE-inibitori si sono dimostrati maggiormente efficaci rispetto ad altri farmaci antipertensivi (RRR ~30-40%)<sup>40,41</sup>.

Nel diabete tipo 2, due recentissimi trial clinici su ampia casistica (IDNT e RENAAL) hanno dimostrato che l'uso degli ARB in questo stadio della nefropatia è in grado di offrire una renoprotezione addizionale a parità di controllo pressorio<sup>24,25</sup>. Nonostante alcune differenze nelle caratteristiche di base dei pazienti reclutati (nello studio IDNT, la prevalenza di soggetti di razza caucasica, i valori di pressione arteriosa e l'entità della proteinuria erano superiori a quelli osservati nello studio RENAAL), il disegno di entrambi i trial era sostanzialmente sovrapponibile.

Nell'IDNT<sup>24</sup> 1715 pazienti sono stati randomizzati a tre differenti bracci di trattamento: irbesartan (da 75 a 300 mg/die), amlodipina (da 2.5 a 10 mg/die) o placebo. Il raggiungimento del target pressorio previsto dal protocollo poteva consentire il ricorso a farmaci antipertensivi supplementari diversi dagli ACE-inibitori e dalle classi utilizzate nello studio (calcioantagonisti diidropiridinici e ARB). La durata media del follow-up è stata di 2.6 anni. I valori pressori raggiunti erano simili nel gruppo in trattamento con irbesartan e amlodipina mentre erano lievemente superiori nel gruppo in terapia con placebo (140/77, 141/77 e 144/80 mmHg rispettivamente). Il trattamento con irbesartan è risultato

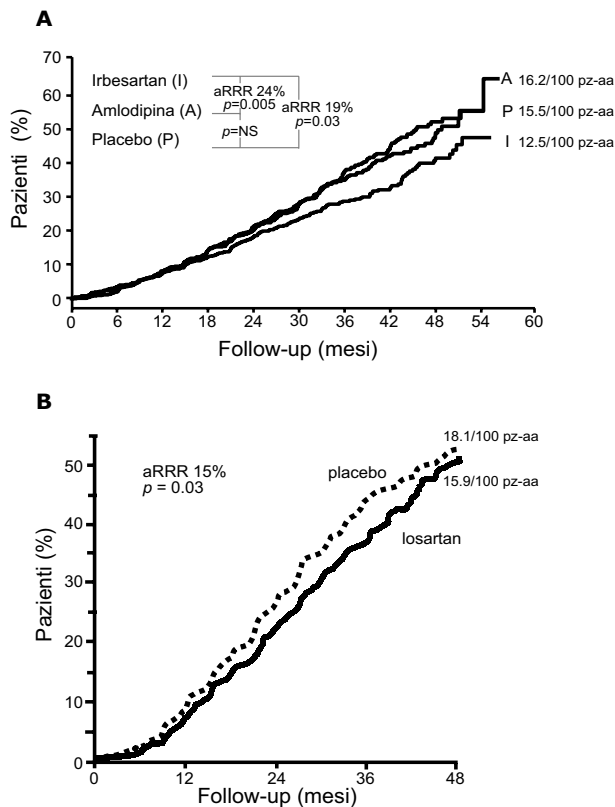
più efficace nel rallentare il declino del filtrato glomerulare, nel ritardare la necessità di trattamento dialitico e nel ridurre la mortalità rispetto a quello con amlodipina o alla terapia convenzionale. Infatti il trattamento con irbesartan ha ridotto del 24% il rischio di sviluppare una delle complicanze che costituivano l'endpoint primario combinato rispetto a quello con amlodipina e del 19% rispetto al placebo (Fig. 3A). L'analisi statistica ha inoltre dimostrato che il trattamento con irbesartan era in grado di ridurre del 29% il rischio di raddoppio della creatinina rispetto al placebo e del 39% rispetto all'amlodipina. Nello studio RENAAL<sup>25</sup> 1513 pazienti sono stati randomizzati a losartan o placebo e seguiti per circa 3.5 anni. Anche in questo studio classi di farmaci antipertensivi diversi dagli ACE-inibitori e dagli ARB, potevano essere aggiunti allo scopo di ottenere i valori pressori previsti dal protocollo di studio. I valori pressori ottenuti sono stati di 140/74 mmHg nel gruppo in terapia con losartan e 142/74 mmHg nel gruppo in terapia convenzionale. A parità di controllo pressorio, il trattamento con losartan si è dimostrato più efficace della terapia convenzionale nel ridurre il rischio di un endpoint composto costituito da raddoppio della creatininemia, sviluppo di insufficienza renale terminale o morte (RRR 15%) (Fig. 3B). Il trattamento con losartan è stato inoltre in grado di ridurre del 25% il rischio di raddoppio della creatininemia rispetto al placebo.

A conclusione di questa analisi sui principali trial condotti utilizzando gli ARB non va dimenticato che in nessuno di questi studi è stato raggiunto il target pressorio previsto. Pertanto non si può escludere l'ipotesi

**Tabella I.** Declino del filtrato glomerulare (GFR) e terapia antipertensiva in pazienti con diabete tipo 2 e nefropatia conclamata (prevenzione terziaria).

| Autore                               | N. pazienti | Follow-up (anni) | Trattamento antipertensivo   | PAM (mmHg)      | GFR iniziale (ml/min) | Declino del GFR (ml/min/anno) | p            |
|--------------------------------------|-------------|------------------|--|-----------------|-----------------------|-------------------------------|--------------|
| Estacio et al. <sup>18</sup> , 2000  | 83          | 5                | Intensivo<br>Moderato  | 96<br>103       | 76                    | 3.6<br>5                      | NS           |
| Lebovitz et al. <sup>30</sup> , 1994 | 46          | 3                | Enalapril 5-40 mg<br>TC  | 104<br>103      | 62                    | 6.4<br>9.6                    | NS           |
| Bakris et al. <sup>33</sup> , 1996   | 52          | 5.2              | Atenololo<br>Lisinopril<br>NDCCB   | 99<br>99<br>100 | 63                    | 3.5*<br>1<br>1.4              | < 0.01<br>NS |
| Nielsen et al. <sup>34</sup> , 1997  | 36          | 3.5              | Lisinopril 10-20 mg + TC o CCB<br>Atenololo 50-100 mg + diuretico<br>o CCB | 109<br>111      | 74                    | 8<br>7.2                      | NS           |
| Fogari et al. <sup>35</sup> , 1999   | 51          | 2                | Ramipril 5 mg<br>Nitrendipina 20 mg  | 109<br>110      | 44                    | 1.9<br>1.2                    | NS           |
| Estacio et al. <sup>18</sup> , 2000  | 83          | 5                | Enalapril 5-40 mg ± TC<br>Nisoldipina 10-60 mg ± TC                        | 100<br>100      | 76                    | 4.1<br>3.9                    | NS           |

CCB = calcioantagonista; NDCCB = calcioantagonista non diidropiridinico; PAM = pressione arteriosa media; TC = terapia convenzionale (diuretico + betabloccante ± idralazina). \* differenza statisticamente significativa tra lisinopril e NDCCB vs betabloccante.



**Figura 3.** Incidenza nello sviluppo dell'endpoint primario composito (raddoppio della creatinemia, insufficienza renale terminale o morte) nello studio IDNT<sup>24</sup> (A) e nello studio RENAAL<sup>25</sup> (B). aRRR = riduzione del rischio relativo aggiustato; pz-aa = pazienti-anno.

che a valori di pressione arteriosa inferiori la differenza di efficacia tra le diverse classi di farmaci possa risultare annullata.

Infine sono stati recentemente pubblicati studi che hanno confrontato l'effetto di ACE-inibitori e ARB su outcome renali dimostrando che questi farmaci rispetto al placebo sono sostanzialmente equivalenti nel ridurre l'albuminuria<sup>42,43</sup>. Nello studio CALM<sup>42</sup> inoltre l'associazione di lisinopril e candesartan si è rivelata superiore agli stessi farmaci impiegati singolarmente nel controllare la pressione arteriosa e, almeno in parte, nel ridurre l'albuminuria. Ulteriori trial sono necessari per verificare la reale efficacia renoprotettiva della terapia di combinazione.

### Protezione cardiovascolare

Ampi trial clinici hanno dimostrato che la riduzione dei valori pressori rappresenta il principale fattore in grado di determinare una riduzione degli eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla classe di farmaci antipertensivi utilizzata<sup>6,7</sup>. Inoltre, due ampi studi clinici che hanno valutato l'effetto del trattamento antipertensivo sugli stessi endpoint cardiovascolari hanno dimostrato la maggior efficacia del controllo pressorio intensivo rispetto al controllo pressorio moderato<sup>9,10</sup>.

Prendendo in esame il ruolo delle differenti classi di farmaci antipertensivi, numerosi studi hanno dimostrato che gli ACE-inibitori sono più efficaci nel ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari in corso di diabete tipo 2 rispetto alla terapia convenzionale<sup>8,44</sup> o ai calcioantagonisti<sup>18,45,46</sup>. Tuttavia tali risultati non sono confermati da altri due studi che non hanno documentato uno specifico ruolo cardioprotettivo degli ACE-inibitori rispetto alla terapia convenzionale nei pazienti con diabete tipo 2<sup>46,47</sup>.

Risultati interessanti si sono osservati con gli ARB. Negli studi IDNT e RENAAL l'endpoint composito cardiovascolare era costituito da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus cerebri e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. Il trattamento con irbesartan e con losartan ha determinato una riduzione del rischio di sviluppare tale endpoint pari al 9 e al 10% rispettivamente; tali differenze non erano statisticamente significative. Tuttavia è stata riscontrata una riduzione significativa del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti in trattamento con irbesartan rispetto al placebo nello studio IDNT (-23%) e nei pazienti in trattamento con losartan rispetto al placebo nello studio RENAAL (-32%).

Sebbene l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori fosse elevata a causa della presenza associata di diabete e nefropatia conclamata, l'assenza di una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di morbilità e mortalità cardiovascolare in entrambi questi studi può essere in parte spiegata dal periodo di follow-up troppo breve. Lo studio LIFE<sup>48</sup> ha infatti dimostrato che, a parità di controllo pressorio, l'efficacia del losartan è superiore alla terapia convenzionale con betablocante nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in una coorte di ipertesi diabetici con ipertrofia ventricolare sinistra con un follow-up prolungato di circa 5 anni. Peraltro l'incidenza di ictus e di infarto miocardico fatali e non fatali non era statisticamente differente nei due bracci di trattamento.

In ultima analisi l'efficacia degli ARB in termini di cardioprotezione resta da stabilire. Ulteriori trial, e in particolare studi di outcome che confrontino gli effetti cardiovascolari di ACE-inibitori e ARB, attualmente non disponibili, potranno meglio chiarire questa ipotesi.

### Conclusioni

In conclusione, nel diabete tipo 2 gli ARB sembrano in grado di prevenire e rallentare la progressione della nefropatia verso l'insufficienza renale terminale.

Sulla base dei risultati di questi importanti studi<sup>22-25</sup>, le raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica sono state pertanto modificate. Gli ACE-inibitori si confermano il farmaco di elezione nel diabete tipo 1, mentre nel diabete tipo 2 gli

ARB sono ora considerati farmaci di prima scelta nella prevenzione secondaria al pari degli ACE-inibitori, e addirittura il farmaco di elezione nella prevenzione terziaria dell'insufficienza renale terminale<sup>15,16</sup>. Tenendo conto dei dati forniti da questi importanti trial ed estrapolando al paziente diabetico con nefropatia i risultati dello studio LIFE, è possibile ritenere che gli ARB possano rappresentare una classe di farmaci di prima scelta anche per la cardioprotezione.

È evidente che ulteriori studi sono necessari per verificare questa ipotesi e per definire il ruolo di questa classe di farmaci nel prevenire l'insorgenza di microalbuminuria nei pazienti normoalbuminurici (prevenzione primaria).

### Riassunto

Il trattamento antipertensivo intensivo si è rivelato in grado di ridurre le complicanze micro e macrovascolari del diabete. Nei pazienti diabetici ipertesi sono raccomandati valori pressori < 130/85 o 130/80 mmHg. L'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone rappresenta un obiettivo terapeutico essenziale nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze renali e cardiovascolari in corso di diabete.

Il ruolo renoprotettivo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è stato documentato chiaramente nel diabete tipo 1 mentre nel diabete tipo 2 gli ACE-inibitori si sono dimostrati superiori alle altre classi di farmaci antipertensivi nel prevenire lo sviluppo di proteinuria nel paziente microalbuminurico (prevenzione secondaria), ma non nel rallentare il declino del filtrato nel paziente con nefropatia conclamata (prevenzione terziaria). Inoltre, in termini di protezione cardiovascolare, numerosi studi hanno dimostrato la maggior efficacia degli ACE-inibitori nel diabete tipo 2 anche se non esiste un consenso univoco.

Recenti trial clinici condotti nel diabete tipo 2 hanno dimostrato che gli inibitori del recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II (ARB) sono in grado di prevenire lo sviluppo di proteinuria clinica nei pazienti microalbuminurici (studi IRMA e MARVAL) e di rallentare la progressione della nefropatia verso l'insufficienza renale terminale nei pazienti proteinurici (studi IDNT e RENAAL). Inoltre gli ARB si sono dimostrati più efficaci nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia rispetto al placebo (studi IDNT e RENAAL) e nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare rispetto alla terapia convenzionale (studio LIFE) nel diabete tipo 2.

Sulla base di questi importanti trial, le raccomandazioni delle linee guida per il trattamento della nefropatia diabetica sono state pertanto modificate in questo modo: nel diabete tipo 1 gli ACE-inibitori si confermano il farmaco di elezione; nel diabete tipo 2 gli ARB sono considerati farmaci di prima scelta nella prevenzione secondaria al pari degli ACE-inibitori, e sono il farma-

co di elezione nella prevenzione terziaria dell'insufficienza renale terminale nel paziente con nefropatia conclamata. Infine, sia gli ACE-inibitori sia gli ARB possono essere considerati terapia di prima scelta nella prevenzione del rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2.

*Parole chiave:* Diabete mellito; Ipertensione arteriosa; Mortalità.

### Bibliografia

1. Kopelman PG, Hitman GA. Diabetes. Exploding type II. *Lancet* 1998; 352 (Suppl IV): 5.
2. Bennet PH. Epidemiology of diabetes mellitus (Elleberg and Rifkin's Diabetes Mellitus). New York, NY: Elsevier, 1990: 346-56.
3. Cowie CC, Harris M. Diabetes in America. 2nd edition. Bethesda, MD: NIH/NIDDKD, 1995.
4. Viberti GC, Walker JD, Pinto J. Diabetic nephropathy. In: Alberti KG, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. International textbook of diabetes mellitus. Chichester: John Wiley & Sons, 1992: 1267-328.
5. Parving HH, Osterby R, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. The kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 1731-73.
6. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
7. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
8. 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* 2000; 355: 253-9.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. 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* 1998; 351: 1755-62.
11. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. Guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-183.
12. Mogensen CE, Keane WF, Bennet PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. Consensus report. *Lancet* 1995; 346: 1080-4.
13. Feldman RD. The 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. On behalf of the Task Force for the development of the 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. *Can J Cardiol* 1999; 15 (Suppl G): 57G-64G.
14. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al, for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
15. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 199-201.

16. Deferrari G, Cavallo Perin P, Di Paolo S, et al. Linee guida della nefropatia diabetica. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2003, in press.
17. Kjeldsen SE, Erdine S, Farsang C, Sleight P, Mancia G, for the 1999 WHO/ISH Hypertension Guidelines Subcommittee. 1999 WHO/ISH hypertension guidelines - highlights & ESH update. *J Hypertens* 2002; 20: 153-5.
18. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Shrier R. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54-B64.
19. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999; 104: 925-35.
20. Hollenberg NK. Renal implications of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Part 2): 237S-241S.
21. Hollenberg NK. Non-insulin-dependent diabetes mellitus, nephropathy, and the renin system. *J Hypertens Suppl* 1997; 15: S7-S13.
22. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
23. Wheeldon NM, Viberti GC, for the MARVAL Trial. Microalbuminuria reduction with valsartan. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1-6.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the REENAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
26. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-81.
27. Sano T, Hotta N, Kawamura TM, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996; 13: 120-4.
28. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1576-81.
29. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19: 511-9.
30. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S150-S155.
31. Chan JC, Ko GT, Leung DH, et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2000; 57: 590-600.
32. Baba S, for the J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191-201.
33. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
34. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182-8.
35. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 47-53.
36. Deferrari G, Cheli V, Robaudo C. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes Metab Rev* 1997; 13: 51-61.
37. Elving LD, Wetzels JF, van Lier HJ, de Nobel E, Berden JH. Captopril and atenolol are equally effective in retarding the progression of diabetic nephropathy. Results of a 2-year prospective, randomized study. *Diabetologia* 1994; 37: 604-9.
38. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1725-30.
39. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 702-9.
40. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
41. Bjork S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304: 339-43.
42. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
43. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60: 650-60.
44. Hansson L. Recent intervention trials in hypertension initiated in Sweden - HOT, CAPPP and others. Hypertension Optimal Treatment Study. Captopril Prevention Project. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 507-15.
45. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
46. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671-5.
47. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-26.
48. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.