

Nefroprotezione primaria nel diabete di tipo 2: una realtà possibile

M. Gai, M. Radogna*

*SCU Nefrologia, Dialisi e Trapianto,
Università di Torino, Ospedale Molinette,
Torino*

**Primario Emerito di Medicina, ASL 17,
Fossano (CN)*

Abstract

Il diabete e l'ipertensione con le loro complicanze rappresentano un crescente problema per la sanità pubblica in tutto il mondo e in particolare nei Paesi industrializzati. Nei soggetti nefropatici, la mortalità cardiovascolare è circa 30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale ed è da imputarsi principalmente alla cardiomiopatia coronarica, all'ipertrofia ventricolare sinistra, allo scompenso cardiaco e alle aritmie.

Per quanto riguarda la nefropatia diabetica, i grandi studi randomizzati ci hanno dato precise indicazioni: in particolare, lo studio IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) e lo studio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) hanno dimostrato che è possibile interrompere la progressione da macroalbuminuria a insufficienza renale con successiva necessità dialitica inibendo il sistema renina-angiotensina con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Nello studio IRMA-2 (Irbesartan Microalbuminuria-2), la progressione da microalbuminuria a macroalbuminuria è stata rallentata bloccando il sistema renina-angiotensina con un antagonista recettoriale dell'angiotensina II.

Questi studi sono stati condotti con l'intento di rallentare la progressione della nefropatia diabetica con un risparmio di necessità di dialisi. Oggigiorno, però, la visione globale del paziente diabetico è cambiata, da quando si è cominciato a rilevare che l'incidenza di eventi fatali cardiovascolari nei soggetti con diabete tipo 2 è molto maggiore dell'incidenza di uremia. In particolare, lo studio BENEDICT ha dimostrato la possibilità di prevenire la comparsa di microalbuminuria persistente in pazienti ipertesi con diabete tipo 2, ma con normale escrezione urinaria di albumina. Pertanto, il nuovo obiettivo è la prevenzione della nefropatia, con lo scopo finale di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari e, in ultimo, la stessa mortalità cardiovascolare.

Parole chiave: Diabete; Ipertensione; Microalbuminuria; Nefropatia Diabetica; Proteinuria

Diabetes, hypertension and their complications are an increasing problem of Public Health in the world. Cardiovascular mortality in the nephropathic patients is about 30 times greater than in the general population, and it is mainly due to coronary cardiopathy, left ventricular hypertrophy, heart failure, and arrhythmia.

Large randomized trials provided us some indications about the treatment of diabetic nephropathy: the IDNT study (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) and the RENAAL study (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) demonstrated that it is possible to stop the progression from macroalbuminuria to end-stage renal disease by the inhibition of the renin-angiotensin system with an angiotensin II receptor blocker. Moreover, in the IRMA-2 study (Irbesartan Microalbuminuria-2) the progression from microalbuminuria to macroalbuminuria was reduced by blocking the renin-angiotensin system.

These studies investigated the possibility to reduce the progression of diabetic nephropathy, saving need for dialysis. However, the picture of diabetic patients is currently changing and cardiovascular morbidity and mortality are increasing more than the incidence of renal disease and uraemia. In particular, the BENEDICT study highlighted the possibility to prevent microalbuminuria in patients with hypertension, type 2 diabetes and normal albuminuria. Thus, we have a new target: the prevention of nephropathy in order to reduce the incidence of cardiovascular events and, ultimately, cardiovascular mortality.

Key words: Diabetes; Hypertension; Microalbuminuria; Diabetic Nephropathy; Proteinuria

Tabella 1. *Fattori di progressione del rischio cardiovascolare nei soggetti nefropatici*

- | | |
|----|--|
| 1. | Fattori di rischio tradizionali: ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, fumo, obesità |
| 2. | Fattori non tradizionali o emergenti: iperomocisteinemia, ipersolfatemia, stress ossidativo, infiammazione, ipersimpaticotonia, accumulo di ADMA (dimetil arginina asimmetrica) |
| 3. | Fattori legati alla nefropatia: anemia, iperparatiroidismo secondario, iperfosfatemia, ipervolemia |

Diabete e ipertensione con le loro complicanze (insufficienza cardiaca, malattie cerebrovascolari e nefropatia) rappresentano un crescente problema per la sanità pubblica in tutto il mondo e in particolare nei Paesi industrializzati. È noto infatti che le malattie cerebrovascolari rappresentano quasi il 50% delle cause di mortalità nella popolazione generale e che l'ipertensione arteriosa ne è la causa più frequente. Pertanto, la riduzione dei valori pressori è senza dubbio un obiettivo importante per la morbidità e la mortalità cardiovascolari, soprattutto quando coesistono altri fattori di rischio.

Per quanto riguarda poi i soggetti nefropatici, la mortalità cardiovascolare è circa 30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale ed è da imputarsi principalmente alla cardiomiopatia coronarica, all'ipertrofia ventricolare sinistra, allo scompenso cardiaco e alle aritmie.¹

Da anni viene ipotizzata la presenza di una specifica cardiomiopatia uremica, benché evidenze sperimentali e cliniche depongano per un precoce interessamento cardiaco da eccesso di sostanze cardiotossiche o da carenza di fattori cardioprotettivi come l' α -fetulina.²⁻³ È inoltre possibile che alla specificità di tale interessamento miocardico si sovrappongano altri fattori aspecifici quali l'anemia, l'ipertensione arteriosa e lo stress ossidativo. Sono noti molti fattori che favoriscono l'insorgenza e la progressione della cardiopatia nei nefropatici e altri sono in fase di studio,⁴ sebbene non per tutti siano note terapie specifiche (Tab. 1).

Molti studi clinici indicano come sia importante mantenere valori pressori bassi nella popolazione degli ipertesi, ma probabilmente anche nei normotesi, soprattutto se sono associati fattori di rischio come la dislipidemia, il diabete o la presenza di danno d'organo o

di patologia cardiovascolare clinicamente manifesta.⁵⁻⁶ È poi stato dimostrato come sia necessario ridurre e mantenere i livelli pressori ai valori più bassi possibili (pressione diastolica <80 mmHg, HOT Study).⁷ Gli effetti della riduzione pressoria sono poi particolarmente evidenti nei soggetti diabetici dove maggiori sono i benefici sull'apparato cardiovascolare.⁸⁻⁹

I farmaci a disposizione del medico per il controllo pressorio sono molti e la scelta del farmaco va effettuata a seconda del profilo del paziente in esame nell'ottica della protezione cardiovascolare globale¹⁰ (Tab. 2).

LE LINEE GUIDA EUROPEE (ESH/ESC 2003)¹¹

Sono uno strumento di formazione medica continua che attualizza la definizione del processo ipertensivo, i suoi aspetti diagnostici e aiuta il medico nella difficile e complessa scelta terapeutica.¹¹ Rappresentano inoltre la naturale evoluzione adattata alla realtà europea delle linee guida OMS del 1999 e del JNC 7 Report.^{10,12}

Quali novità introducono? Premesso che tali linee guida non sono imperative, ma vogliono essere educative e formative, introducono il concetto di valori pressori ottimali (<120/80 mmHg), abbandonano la definizione di pre-ipertensione e portano all'elaborazione di una tavola di stratificazione del rischio. Tra i fattori di rischio di cui bisogna tenere conto nell'inquadramento del singolo soggetto, alcuni sono tradizionali, altri di recente introduzione: grado di ipertensione; età (M >55 anni, F >65 anni); tabagismo; assetto lipidico: colesterolo totale >250 mg/dl, LDL >155 mg/dl, HDL <40 mg/dl (M), <48 mg/dl (F); obesità

Tabella 2. La scelta del farmaco antipertensivo

Classe	Indicazioni	Controindicazioni
α-bloccanti	Ipertrofia prostatica Dislipidemia	Ipotensione ortostatica
ACE-inibitori	Diabete tipo 1 Scompenso cardiaco Disfunzione ventricolare sinistra IMA	Gravidanza Iperpotassiemia Stenosi bilaterale dell'arteria renale
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II	Diabete tipo 2 Tosse da ACE-inibitori Scompenso cardiaco	Gravidanza Iperpotassiemia Stenosi bilaterale dell'arteria renale
β-bloccanti	Angina IMA Tachiaritmie Scompenso cardiaco Gravidanza Diabete tipo 1 e tipo 2	Asma/BPCO Blocco AV di 2° o 3° grado Vasculopatia periferica Dislipidemia Soggetti maschi sessualmente attivi
Calcio antagonisti	Paziente anziano Angina Iperensione sistolica Vasculopatia periferica	Blocco AV di 2° o 3° grado con calcio antagonisti non diidropiridinici Scompenso cardiaco
Diuretici	Paziente anziano Scompenso cardiaco Iperensione sistolica	Gotta Dislipidemia

addominale; proteina C reattiva; storia cardiovascolare familiare. Ma vediamo in dettaglio.

Le linee guida europee ci hanno indicato i target pressori da raggiungere: obiettivo generale <140/90 mmHg; valori ottimali (negli individui <55 anni) <120/80 mmHg; nei soggetti ad alto rischio <130/80 mmHg; nei soggetti con insufficienza renale cronica o con proteinuria superiore a 1 g/24 ore <125/75 mmHg.

Quindi, scopo del medico dev'essere la riduzione dei valori pressori per ridurre il rischio cardiovascolare degli ipertesi ed è necessario abbassare la pressione ai valori più bassi e il più precocemente possibile prima che si instauri il danno d'organo.¹³ In particolare, sappiamo che più bassi sono i valori pressori, minore è la progressione dell'insufficienza renale.¹⁴ Ma tutto ciò non è sufficiente e occorre ridurre i fattori di rischio avendo ben presente il "rischio globale" del paziente. La stratificazione del rischio, riassunta in tabelle di facile lettura, assume un valore prognostico,

guida gli interventi non farmacologici e suggerisce i tempi per l'avvio della terapia farmacologica con relativi obiettivi da raggiungere. Le indicazioni fornite circa le variazioni dello stile di vita riguardano l'abolizione del fumo, la riduzione del peso corporeo, la riduzione dell'introito di alcool e di sale con la dieta, l'incremento del consumo di frutta e verdura e la riduzione del consumo di grassi saturi e grassi totali.

Anche per quanto riguarda il trattamento farmacologico le linee guida europee introducono novità. Ancora una volta, ribadiamo il concetto che l'oggetto di cura deve essere il rischio globale del soggetto e non i valori pressori. La terapia va iniziata in generale quando i valori pressori risultano >140/90 mmHg, ma nei soggetti diabetici o definiti ad alto rischio quando la pressione è >130/80 mmHg.

A questo punto, il medico si trova di fronte a una duplice possibilità di scelta per l'avvio della terapia: l'uso di un singolo farmaco a basso dosaggio o del-

l'associazione di due farmaci a bassa dose.

È stato dimostrato che il maggior beneficio per il paziente viene dal trattamento stesso dell'ipertensione e dalla riduzione dei valori pressori e questo indipendentemente dal farmaco utilizzato per primo, anche in considerazione del fatto che la maggior parte degli ipertesi necessita di una politerapia per il raggiungimento di un controllo pressorio ottimale.¹⁵

Tuttavia, una scelta ragionata deve tenere conto dell'esperienza precedente del paziente o di eventuali terapie già avviate dallo stesso, del costo dei vari farmaci (a parità di efficacia e tollerabilità nel singolo paziente), del rischio globale e dell'eventuale presenza di danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, ispessimento ultrasonografico della parete arteriosa, incremento dei valori di creatininemia, microalbuminuria/proteinuria), dei risultati di studi clinici e randomizzati sulle indicazioni dei vari principi attivi. Così, sappiamo che nel diabete tipo 1 vi è l'indicazione all'utilizzo degli ACE-inibitori, nel diabete tipo 2 e nell'ictus degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, nell'ipertrofia prostatica e nell'iperlipidemia degli α -bloccanti. In particolare, gli studi IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial)¹⁶ e RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)¹⁷ hanno dimostrato che si può interrompere la progressione da macroalbuminuria a insufficienza renale inibendo il sistema renina-angiotensina con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Nello studio IRMA-2 (Irbesartan Microalbuminuria-2), la progressione da microalbuminuria a macroalbuminuria veniva rallentata bloccando il sistema renina-angiotensina con un antagonista recettoriale dell'angiotensina II.¹⁸

Questi studi sono stati condotti con l'intento di rallentare la progressione della nefropatia diabetica con un risparmio di necessità di dialisi. Con il tempo, la visione globale del paziente diabetico è cambiata da quando si è cominciato a rilevare che l'incidenza di eventi fatali cardiovascolari nei soggetti con diabete tipo 2 è molto maggiore dell'incidenza di uremia. Pertanto, lo scopo della cura, che è ovviamente plurispecialistica (diabetologo, cardiologo, nefrologo, internista e medico di medicina generale), si è spo-

stato sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari del diabete ed eventualmente sulla riduzione della mortalità cardiovascolare.¹⁹

A queste indicazioni, oggi se ne aggiunge una che estende i vantaggi dell'utilizzo degli ACE-inibitori anche ai soggetti con diabete di tipo 2, con la possibilità di prevenzione della comparsa di microalbuminuria.²⁰ Ciò è molto importante se ricordiamo quanto ci ha mostrato un'analisi post hoc dello studio HOPE, cioè che la microalbuminuria è un fattore di rischio indipendente e altamente significativo per morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus.²¹

LO STUDIO BENEDICT (BERGAMO NEPHROLOGIC DIABETES COMPLICATIONS TRIAL)²⁰

La microalbuminuria è il primo segno clinico della comparsa di nefropatia nel soggetto diabetico ed è associata a un incremento di tre volte del tasso di mortalità tra questi pazienti. La prevenzione o il ritardo della comparsa della microalbuminuria può essere un mezzo per ridurre l'eccesso di rischio cardiovascolare associato al diabete tipo 2.

Lo studio BENEDICT (BERgamo NEphrologic Diabetes Complication Trial) ha valutato la possibilità di prevenire la comparsa di microalbuminuria persistente in pazienti ipertesi con diabete tipo 2, ma con normale escrezione urinaria di albumina. Un totale di 1204 pazienti di età >40 anni, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa e normoalbuminuria (<20 $\mu\text{g}/\text{min}$) è stato randomizzato in 4 gruppi di trattamento con un follow-up di almeno 3 anni (mediana 3,6 anni; range 1,3-4,3):

- trandolapril, 2 mg/die (n = 301)
- verapamil SR, 240 mg/die (n = 303)
- verapamil SR, 180 mg/die, più trandolapril, 2 mg/die (n = 300)
- placebo (n = 300).

Tutti i pazienti ricevevano altri farmaci antipertensivi convenzionali per il controllo pressorio (target $\leq 120/80$ mmHg). La microalbuminuria si è sviluppata

nel 5,7% dei pazienti trattati con verapamil e trandolapril, nel 6% nel gruppo trandolapril, nell'11,9% nel gruppo verapamil e nel 10% nel gruppo trattato con placebo e, riassumendo, la microalbuminuria si è sviluppata nel 5,8% dei soggetti che hanno ricevuto l'ACE-inibitore contro il 10,9% di quelli che non l'hanno ricevuto. I risultati ci dimostrano che la microalbuminuria si può prevenire nel diabetico tipo 2 iperteso utilizzando specifici farmaci antipertensivi (in questo caso l'ACE-inibitore trandolapril). L'associazione del trandolapril con un calcio antagonista (verapamil SR) aiutava a ridurre i valori pressori e a mantenerli controllati.

In conclusione, i risultati di questo studio unificano gli sforzi di nefrologo, cardiologo, diabetologo e medico di medicina generale poiché lo scopo ultimo della prevenzione della microalbuminuria è la riduzione di comparsa della nefropatia, delle malattie cardiovascolari e, in ultimo, della mortalità cardiovascolare globale.

Bibliografia

1. Levey AS, Eknayan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:828-833
2. Zeisberg M, Muller GA, Kalluri R. Are the endogenous molecules that protect kidneys from injury? The case for bone morphogenic protein-7 (BMP-7). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:759-761
3. Monasterio G, Gigli G, Donato L, Muiesan G. La cardiopatia renale. *Atti XVIII Congresso Soc Ital Cardiol, Trieste* 1956
4. von Eckardstein A. Is there a need for novel cardiovascular risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:761-765.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-ys cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-444.
6. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1976;235(8):825-827.
7. 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) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
9. 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;317:713-720.
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-183.
11. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al; ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21(10):1779-1786
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031
14. 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* 2000;36(3):646-661
15. Staessen JA, Thijs L, Biltjheer G, et al. Determining the trough-to-peak ratio in parallel-group trials. Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators. *Hypertension* 1997;29(2):659-667
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; 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(12):851-860
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869
18. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al; 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(12):870-878
19. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225-232
20. 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(19):1941-1951
21. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001;134(8):629-636