



Informazioni: dalle riviste

Pressione sistolica e nefropatia diabetica

Studi a lungo termine hanno dimostrato che l'aumento della pressione arteriosa rappresenta un fattore di rischio di danno renale sia in diabetici che in non diabetici. Bakris et al hanno recentemente studiato 1513 pazienti con diabete di tipo 2 che presentavano una nefropatia diabetica conclamata e un'ipertensione arteriosa (Bakris GL, Weir MR, Shanifar S et al per il RENAAL Study Group: **Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. Results from the RENAAL Study.** *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555). Gli autori si sono proposti di stabilire: 1) quali sono i valori ottimali di pressione arteriosa che comportano un rallentamento della progressione del danno renale in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia, 2) quale è l'importanza relativa della pressione sistolica, della pressione diastolica e della pressione pulsatile o differenziale, in condizioni basali di partenza e in corso di terapia antiipertensiva nei riguardi della progressione verso l'insufficienza renale terminale in pazienti con diabete di tipo 2, 3) quale è l'effetto dei bloccanti il recettore per l'angiotensina (ARB, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "angiotensin receptor blockers") sul decorso e l'esito in funzione del valore di pressione raggiunto e 4) quale è la differenza del decorso in rapporto all'uso di calcio-antagonisti diidropiridinici con o senza ARB.

È stato rilevato che, come già indicato in una precedente ricerca del RENAAL Study Group (Brenner BM, Copper ME, De Zeeuw D et al: **Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy** *N Engl J Med* 2001; 345: 861), la riduzione della pressione arteriosa ottenuta con ARB rallenta in maniera significativa l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale. Inoltre l'ipertensione sistolica, presente in condizioni basali di partenza, rappresenta un fattore indipendente di rischio di insufficienza renale terminale e di obitus unitamente ai valori di pressione pulsatile. Per contro i valori basali di pressione diastolica non consentono di prevedere l'evoluzione del danno renale in questi pazienti. Gli autori riferiscono che, a qualsiasi livello di pressione sistolica al di sopra di 140 mmHg, è evidente un significativo rischio di progressione del danno renale, a confronto con livelli inferiori a 130 mmHg. Inoltre è stata rilevata una correlazione tra aumentata pressione pulsatile in condizioni basali e decorso della nefropatia; gli autori ritengono pertanto che i pazienti con elevata pressione pulsatile traggano il miglior beneficio dalla terapia antiipertensiva nei riguardi delle condizioni renali.

Gli autori ricordano che la pressione diastolica può rappresentare un utile indice predittivo di danno renale in individui giovani con nefropatie non diabetiche o con diabete di tipo 1; senonché, con la rigidità arteriosa che progredisce con l'avanzare degli anni, la pressione diastolica perde il suo valore prognostico, analogamente, del resto, a quanto si osserva nei confronti del rischio cardiovascolare.

Lo studio di Bakris et al (*loc cit*) conferma il favorevole effetto degli ACE-I e degli ARB nel rallentare il tempo di raddoppiamento della creatininemia, segnalato in precedenti ricerche; per contro la terapia con cal-

cio-antagonisti, pur determinando un positivo controllo della pressione, non ha esplicato analogo positivo effetto sull'evoluzione del danno renale.

Gli autori ritengono che questo mancato effetto sul rene potrebbe essere dovuto a soppressione dei meccanismi di autoregolazione renale causata dai calcio-antagonisti, come indicato da ricerche su modelli animali di progressivo danno renale.

Gli autori concludono affermando che i pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica manifestano chiaramente un rallentamento della progressione del danno renale a seguito di terapia antiipertensiva che porti la pressione sistolica al di sotto di 130 mmHg. Questa meta, secondo gli autori, può essere raggiunta con ACE-I o con ARB; i diuretici possono essere aggiunti come farmaci di seconda linea al fine di ridurre il rischio cardiovascolare, tenendo presente che i pazienti con diabete di tipo 2 presentano spesso un'ipervolemia.

ACE-I nella prevenzione del diabete nell'insufficienza cardiaca

Recenti studi hanno indicato che il diabete rappresenta un fattore indipendente di morbidità e di mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e che una condizione diabetica è presente nel 20-25% di questi pazienti.

È noto che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE-I) riducono la mortalità e la necessità di ospedalizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca delle classi da I a IV secondo la New York Heart Association (NYHA), migliorandone le condizioni funzionali. Recentemente il trattamento di soggetti diabetici con ACE-I ha consentito di prevenire la comparsa e la progressione della nefropatia e di ritardare l'evoluzione della retinopatia. Con questa terapia è stato inoltre possibile ridurre il numero di nuovi casi di diabete in una popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca.

Recentemente i ricercatori dello studio SOLV (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) hanno valutato l'impatto della terapia con ACE-I sulla comparsa di un diabete in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (Vernes E, Ducharme A, Bourassa MG et al: **Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).** *Circulation* 2003; 107: 1291). Il SOLVD è uno studio clinico multicentrico, randomizzato, a doppio cieco e controllato con placebo che ha valutato l'effetto dell'ACE-I enalapril sulla sopravvivenza di pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra uguale o inferiore al 35%. Nella presente ricerca sono state valutate, da esaminatori indipendenti, le cartelle cliniche dei soggetti arruolati ponendo diagnosi di diabete quando la glicemia a digiuno è risultata uguale o superiore a 7 mmol/L (126 mg/dL) in 2 visite eeguite in un periodo di controllo di $2,9 \pm 1,0$ anni. Sono stati esaminati 391 pazienti dei quali 291 non diabetici (glicemia a digiuno <126 mg/dL) e senza anamnesi diabetica; 153 di questi soggetti hanno avuto un trattamento con enalapril e 128 con placebo. Le caratteristiche cliniche e biochimiche dei due gruppi erano simili all'inizio dello studio.

È stato osservato che, durante il periodo di studio, in 40 pazienti è comparso un diabete; di questi 9 (5,9%) appartenevano al gruppo trattato con enalapril e 31 (22,4%) a quello trattato con placebo ($P < 0,0001$). È stato inoltre rilevato che l'effetto dell'enalapril è stato nettamente evidente nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (glicemia tra 110 mg/dL (6,1 mmol/L) e (126 mg/dL)) secondo la classificazione dell'American Diabetes Association (vedi questa Rivista, vol. 91, gennaio 2000, pag. 21); è infatti comparso un diabete in 1 solo paziente (3,3%) del gruppo enalapril contro 12 (48,01%) del gruppo placebo ($P < 0,0001$).

Gli autori osservano che i dati ottenuti sono particolarmente significativi, poiché nel loro studio i pazienti con insufficienza cardiaca sono stati trattati, oltre che con ACE-I, anche con beta-bloccanti che, fatta eccezione del carvedilolo, possono accrescere il rischio di diabete.

Secondo gli autori i risultati da loro ottenuti estendono l'uso degli ACE-I alla prevenzione del diabete nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra, sia sintomatica che asintomatica. Essi ritengono che la prevenzione con ACE-I sia particolarmente efficace nei soggetti con alterata glicemia a digiuno e ricordano che risultati analoghi sono stati segnalati nello studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) con il bloccante il recettore per l'angiotensina losartan (Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K et al: **Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. J Hypertens** 2002; 20: 1879).

Gli autori sottolineano che tuttora non è chiarito il meccanismo con cui gli ACE-I esplicano un effetto protettivo verso l'insorgenza di un diabete e ricordano che, probabilmente, l'aumento dei livelli di bradichinina, provocato dagli ACE-I attraverso l'inibizione della sua degradazione mediata dalla chininasi II, dà luogo a incremento della sensibilità all'insulina; d'altra parte l'aumento della bradichinina, determinando un incremento della produzione di prostaglandine e di ossido nitrico (NO), dà luogo ad aumento della sensibilità del tessuto muscolare all'insulina con conseguente aumento della captazione di glucosio mediata dall'insulina. Gli autori ricordano, inoltre, che l'effetto vasodilatatore periferico degli ACE-I causa un aumento del flusso ematico alla muscolatura scheletrica con conseguente aumentata captazione di glucosio e che questi farmaci inibiscono l'effetto vasocostrittore dell'angiotensina anche a livello del pancreas, aumentandone il flusso ematico.

Gli autori concludono affermando che la ridotta incidenza di diabete osservata in pazienti con insufficienza cardiaca trattati con ACE-I potrà portare al miglioramento a lungo termine della prognosi di questi malati.

Valore diagnostico dell'iperglicemia postprandiale

È stato dimostrato che per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) è necessario un rigoroso controllo dell'iperglicemia e in particolar modo dell'iperglicemia postprandiale.

In una rassegna su questo argomento sono stati riassunti i dati ottenuti in recenti studi sul significato clinico, sulla patogenesi e sul trattamento dell'iperglicemia postprandiale (Gerich JF: **Clinical significance, pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia. Arch Intern Med** 2003; 163: 1306).

L'autore ricorda che è stato dimostrato che il livello glicemico, sia a digiuno che postprandiale, rappresenta una variabile continua nei confronti del rischio cardiovascolare, senza un evidente valore soglia della glicemia, e che l'iperglicemia postprandiale, anche in assenza di iperglicemia a digiuno, si associa ad aumentato rischio cardiovascolare. Inoltre l'intolleranza glicidica (IGT, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "impaired glucose tolerance"), definita secondo l'American Diabetes Association (ADA) come glicemia a digiuno < 126 mg/dL (7,0 mmol/L), ma con glicemia tra 140 e 199 mg/dL (7,77 mmol/L – 11,05 mmol/L) alla prova di tolleranza con carico orale di 75g di glucosio anidro, precede la comparsa del DM2. Infatti nei soggetti geneticamente predisposti al DM2 è stata osservata una riduzione della risposta insulinica precoce al carico glicidico, mentre tale riduzione è accentuata nelle persone con IGT, ma non ancora con diabete conclamato, e rappresenta il principale fattore responsabile dell'iperglicemia postprandiale.

L'autore ricorda che i soggetti con IGT possono presentare livelli di emoglobina glicata (o glicemoglobina) HbA_{1c} inferiori al livello del 6,1% che è considerato normale, e ciò induce a ritenere che la concentrazione di HbA_{1c} è un indice "relativamente insensibile" di iperglicemia postprandiale.

Gerich (*loc cit*) cita al riguardo il recente studio NHA-NES III, secondo il quale nel 40% dei pazienti con DM2, trattati con dieta e antidiabetici orali e ritenuti in soddisfacente controllo glicemico secondo i criteri dell'ADA ($HbA_{1c} < 7,0\%$), era presente un'iperglicemia postprandiale (> 200 mg/dL: 11,11 mmol/L), mentre la glicemia a digiuno era in media di 120 mg/dL (6,66 mmol/L). L'autore ritiene pertanto che: 1) anche normali livelli di HbA_{1c} possano associarsi a iperglicemia postprandiale e, conseguentemente, ad accresciuto rischio cardiovascolare e 2) l'iperglicemia postprandiale provochi aumento dell' HbA_{1c} e quindi dei suoi prodotti di derivazione terminale che possono avere un ruolo nella patogenesi della microangiopatia diabetica. L'autore è pertanto dell'avviso che nei pazienti diabetici sia necessario controllare l'iperglicemia postprandiale, unitamente all' HbA_{1c} , e inoltre che sia utile valutare questo parametro nei soggetti non diabetici con noti rischi cardiovascolari (obesità, ipertensione, dislipidemia e anamnesi famigliare positiva).