

Opinioni a confronto

A cura di Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone nel trattamento della nefropatia diabetica. È utile il doppio blocco?

Partecipanti

Michele Dalla Vestra¹, Paola Fioretto²

¹U.O.A. Medicina Interna, Ospedale dell'Angelo, Mestre, ULSS 12 Veneziana

²Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Alessandro Roberto Dodesini, Roberto Trevisan

USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è uno dei principali responsabili della regolazione della pressione arteriosa ed è implicato nel mantenimento dell'omeostasi del sodio e dell'acqua corporea. Il sistema RAAS rappresenta un "target privilegiato" per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e questo è particolarmente vero nel diabete, essendoci evidenze che nella nefropatia diabetica esiste una eccessiva attivazione del RAAS e che l'inibizione di quest'ultimo è utile per prevenirla e/o limitarne la progressione.

Con la sopravvenuta disponibilità di strategie terapeutiche differenti per inibire l'azione del RAAS (riduzione della produzione di angiotensina II attraverso il blocco dell'angiotensin converting enzyme (ACE), limitazione dell'azione dell'angiotensina II mediante il blocco del suo recettore, blocco dell'attività reninica) ci si è chiesto se usare contemporaneamente diversi approcci (doppio blocco) potesse dare vantaggi aggiuntivi rispetto all'uso dell'uno o dell'altro da soli. La questione è stata affrontata in importanti studi clinici i cui risultati tuttavia, come spesso avviene, si prestano a interpretazioni differenti.

È per questo che in queste "Opinioni a Confronto" abbiamo chiesto a esperti del settore di valutare le evidenze disponibili e di fornire la loro risposta al quesito: "Il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone è realmente utile nel trattamento della nefropatia diabetica?"

Il Dottor Dalla Vestra e la Professoressa Fioretto argomenteranno le ragioni del "no", mentre il Dottor Dodesini e il Dottor Trevisan argomenteranno le ragioni del "sì". Come in ogni "disputa" accademica non è verosimile che le ragioni siano tutte da una parte o dall'altra (e di questo sono ovviamente consapevoli gli autori), ma nell'elaborazione del ragionamento critico di entrambe le parti sono sicuro che i lettori troveranno ampi spunti di riflessione e di arricchimento scientifico.

Il doppio blocco del RAAS nel trattamento della nefropatia diabetica: perché il suo utilizzo appare ancora discutibile

► Michele Dalla Vestra, Paola Fioretto

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza del RAAS nella patogenesi della nefropatia diabetica. La prevenzione e il trattamento con farmaci in grado di interagire con questo sistema [ACE inibitori (ACE-I) e bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB)] sono uno dei grandi successi della ricerca farmacologica di questi ultimi anni e ormai sono numerosi i *trials* in cui ACE-I e ARB hanno dimostrato la loro efficacia nel prevenire o rallentare la progressione dell'albuminuria, la perdita di GFR (*glomerular filtration rate*), lo sviluppo di insufficienza renale terminale e la morte nella popolazione diabetica. ACE-I e ARB non sono tuttavia stati testati in modo omogeneo: gli ARB sono stati valutati prevalentemente nei pazienti affetti da diabete tipo 2 (DMT2), mentre gli ACE-I in modo più approfondito nel diabete tipo 1 (DMT1). *Sarafidis et al.* (1) hanno valutato gli effetti di ACE-I e ARB sull'incidenza di *outcomes* renali (raddoppio della creatinemia e progressione verso l'insufficienza renale terminale) e sulla mortalità per tutte le cause in pazienti con nefropatia diabetica, distinguendo l'effetto delle due classi di farmaci. In questa metanalisi sono stati selezionati 24 studi randomizzati (10.598 soggetti), 20 dei quali confrontavano una terapia con ACE-I rispetto a un trattamento che non lo comprendeva, mentre quattro *trials* prevedevano un regime terapeutico che includeva un ARB. Questa metanalisi ha evidenziato come ARB e ACE-I riducano il rischio di progressione della malattia renale. Dallo studio emerge come la terapia con ARB sembri essere più vantaggiosa in termini di nefroprotezione rispetto a quella con ACE-I; questo dato, come sottolineano gli stessi autori, è da interpretare con cautela ed è probabilmente riconducibile all'eterogeneità dei *trials* che valutavano l'azione degli ACE-I. Partendo dalla considerazione che il singolo blocco del RAAS permette di avere un'inibizione parziale e non duratura del sistema, è stato ipotizzato che il doppio blocco con ACE-I e ARB potesse offrire maggiori benefici nella gestione della malattia renale cronica rispetto a quanto ottenibile con un solo farmaco. Dal punto di vista teorico l'aggiunta di un ARB limita gli effetti dell'angiotensina II sul recettore 1 dell'angiotensina II (AT1), gli ACE-I riducono l'aumento dell'angiotensina II secondario al blocco dell'AT1, attenuandone gli effetti peraltro ancora parzialmente sconosciuti sul recettore AT2. Una serie di studi, molti dei quali caratterizzati da significativi limiti metodologici o da una popolazione di pazienti decisamente ridotta, ha valutato gli effetti del doppio blocco nei pazienti con nefropatia diabetica.

Gli studi ONTARGET e ALTITUDE

Lo studio ONTARGET (2, 3) ha preso in esame 25.620 pazienti con patologia vascolare aterosclerotica (di questi oltre 9000 erano affetti da DMT2) trattati con ramipril, telmisartan o con la loro combinazione, con un follow-up medio di 56 mesi. Lo scopo dello studio era chiarire il ruolo della terapia con ACE-I, ARB o con entrambi sugli *outcomes* cardiovascolari. I pazienti che ricevevano il doppio blocco andavano incontro più spesso a ipotensione, sincope e disfunzione renale, con un rischio di raggiungere l'*endpoint* primario simile a quello dei pazienti che assumevano ramipril e telmisartan. È emerso che l'*outcome* primario renale, che comprendeva la necessità di dialisi, il raddoppio della creatinina e la morte, si verificava più frequentemente nei pazienti in terapia con l'associazione ACE-I e ARB rispetto a chi assumeva la monoterapia (rispettivamente nel 13,5, 13,4 e 14,5% nei soggetti in terapia con ramipril, telmisartan e doppio blocco). Lo stesso risultava anche dalla valutazione degli *outcomes* secondari renali (raddoppio della creatinina e dialisi). È interessante sottolineare come i pazienti che ricevevano il doppio blocco avessero, alla fine dello studio, valori di albuminuria inferiori rispetto ai pazienti che assumevano soltanto uno dei due farmaci. Questo dato evidenzia come una riduzione della proteinuria non significhi necessariamente miglior prognosi renale. Il meccanismo che ha fatto registrare un peggioramento della funzione renale nei pazienti con doppio blocco del RAAS è probabilmente da individuarsi nell'ipoperfusione renale secondaria a episodi ipotensivi; è quindi ipotizzabi-

le che in tale studio sia stata applicata una terapia di inibizione del RAAS troppo drastica. Va inoltre sottolineato che l'incremento di eventi avversi renali non è stato mitigato da un effetto positivo su altri *outcomes*; infatti, il doppio blocco non è risultato superiore alla monoterapia sugli obiettivi cardiovascolari. Il doppio blocco del RAAS espone inoltre i pazienti a un aumentato rischio di iperpotassiemia, con una percentuale di interruzione del trattamento all'interno degli studi clinici che si aggira sul 5% circa; va tuttavia ricordato che il tasso di iperkaliemia in corso di inibizione del RAAS ricavato dagli studi clinici non sempre corrisponde alla realtà per *bias* di selezione iniziali. Lo studio ALTITUDE (4) è stato condotto in 8461 pazienti con DMT2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o entrambi. I pazienti venivano randomizzati ad aliskiren (inibitore diretto della renina) 300 mg o placebo in aggiunta a un ACE-I o a un ARB. L'obiettivo era valutare i potenziali benefici del doppio blocco con aliskiren nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e renali. Lo studio è stato interrotto precocemente, dopo la seconda analisi di efficacia, dopo 32,9 mesi di follow-up. Sulla base delle analisi il monitoraggio dei dati ha concluso che i pazienti in studio non avevano una diminuzione del rischio di sviluppare l'*endpoint* primario composito cardiovascolare e renale. Inoltre, in questa popolazione ad alto rischio è stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi, quali ipotensione, iperkaliemia e arresto cardiaco. È stata perciò presa la decisione di interrompere prematuramente lo studio. I valori di pressione sistolica e diastolica erano più bassi nei pazienti trattati con aliskiren rispetto a quelli trattati con placebo. L'albuminuria si riduceva di più nel gruppo in terapia con il doppio blocco, come precedentemente dimostrato dai risultati dello studio AVOID a un follow-up di 24 settimane. A 6 mesi di follow-up il GFR stimato diminuiva di più nei pazienti che ricevevano aliskiren. Anche in questo studio, quindi, viene evidenziata una discrepanza fra effetto sull'albuminuria ed effetto sul GFR. Dall'interruzione dello studio si sono resi disponibili - e sono stati valutati dall'*European Medicine Agency* (EMA) - altri dati e analisi dello studio ALTITUDE, insieme a quelli di altri studi e alle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse. Tali dati suggeriscono un rischio di eventi avversi (ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale) quando il farmaco è associato a un ACE-I o a un ARB, specie nei soggetti diabetici e in quelli con insufficienza renale. Per questo motivo l'EMA ha concluso che aliskiren è controindicato e non va prescritto in associazione a ACE-I e ARB nei pazienti con diabete mellito o con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1,73 m²) (nota AIFA febbraio 2012).

Prima di ONTARGET e ALTITUDE

Prima di condannare farmaci e schemi terapeutici va però ricordato quali erano le esperienze che precedevano questi due importanti studi. Nel 2003 lo studio COOPERATE (5) ha riportato che una terapia di combinazione (trandolapril associato a losartan) riduceva la proteinuria e rallentava la velocità di progressione verso l'insufficienza renale terminale in modo più efficace rispetto alla monoterapia in pazienti affetti da nefropatie non diabetiche. Tuttavia, tale studio è stato ampiamente criticato per una serie di incongruenze nei dati pubblicati che ne inficiavano pesantemente l'attendibilità dei risultati e che hanno determinato il ritiro ufficiale della pubblicazione da *Lancet* (6).

In pazienti con DMT1 gli studi disponibili sono scarsi, coinvolgono un numero limitato di pazienti e hanno durata molto breve. *Jacobsen et al.* (7) hanno pubblicato i dati di un *trial* su 18 pazienti con DMT1 e nefropatia, dimostrando che in 8 settimane l'associazione benazepril + valsartan induceva una riduzione dell'albuminuria di gran lunga superiore alla monoterapia (43% vs monoterapia), a discapito di una diminuzione, seppur reversibile, del GFR. Lo stesso autore (8) ha condotto un *trial* in 21 pazienti con DMT1 e proteinuria >1 g/24 ore. Ai pazienti trattati con ACE-I veniva aggiunto irbesartan 300 mg o placebo. L'aggiunta di irbesartan alla terapia convenzionale comportava una riduzione dell'albuminuria del 37%, oltre a un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica di 8 e 5 mmHg, rispettivamente. Risultati analoghi venivano poi confermati anche da un altro studio della durata di 8 settimane in cui irbesartan 300 mg veniva associato alla massima dose raccomandata di enalapril (9). Alcuni studi con risultati contraddittori sono stati condotti anche nel DMT2.

Il *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria* (CALM) (10) è stato uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, effettuato in 199 pazienti con DMT2, ipertensione e microalbuminuria. Il disegno prevedeva 12 settimane di monoterapia (candesartan 16 mg o lisinopril 20 mg) seguite da ulteriori 12 settimane di monoterapia o di terapia con l'associazione dei due farmaci. A 24 settimane la riduzione della pressione arteriosa e del rapporto albu-

mina/creatinina era maggiore nei pazienti in terapia con doppio blocco del RAAS. Questi dati però non sono stati poi confermati da *Andersen et al.* (11) nello studio CALM II dopo un follow-up di 12 mesi.

Rossing et al. (12) hanno condotto un *trial* della durata di 2 mesi, associando candesartan o placebo all'usuale terapia anti-ipertensiva (che comprendeva anche ACE-I) in 18 pazienti con DMT2 e nefropatia diabetica. L'introduzione del candesartan in terapia induceva un'ulteriore riduzione dell'albuminuria del 25%, una diminuzione della pressione arteriosa sistolica di ulteriori 10 mmHg e una riduzione del 5% del GFR (dato questo significativo). Risultati analoghi sono stati descritti dallo stesso gruppo anche quando candesartan veniva associato a dosi massimali di ACE-I (13). *Kim et al.* (14) hanno effettuato un interessante studio confrontando il doppio blocco del RAAS con la monoterapia in due distinte popolazioni, 24 pazienti affetti da DMT2 con nefropatia e 19 pazienti affetti da nefropatia da IgA. Candesartan 4 mg veniva somministrato in associazione al ramipril per 12 settimane. La combinazione dei due farmaci non comportava un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa, non alterava la *clearance* della creatinina, ma induceva una diminuzione significativa dell'albuminuria solo nei pazienti con nefropatia da IgA, suggerendo che differenti patologie proteinuriche potrebbero rispondere in modo diverso all'inibizione aggressiva del RAAS.

In un piccolo gruppo di diabetici tipo 2 *Kuriyama et al.* (15) hanno comparato due differenti regimi terapeutici: amlodipina 5 mg + temocapril 2 mg e candesartan 4 mg + temocapril 2 mg per 12 settimane. A parità di riduzione dei valori pressori l'associazione ACE-I + ARB induceva una maggior diminuzione dell'albuminuria. Gli autori segnalavano comunque una riduzione dell'ematocrito nei pazienti trattati con il doppio blocco del RAAS. In 11 pazienti con DMT2 e proteinuria un importante effetto antiproteinurico dell'associazione losartan 50 mg e enalapril 20 mg è stato recentemente confermato da *Cetincaya et al.* (16). Nella stessa popolazione, ma in pazienti microalbuminurici, *Tutuncu et al.* (17) non hanno invece avvalorato tali dati, suggerendo che i livelli basali di albuminuria potrebbero essere importanti nel selezionare i pazienti che più potrebbero giovare del doppio blocco del RAAS. Una metanalisi (18) di 1079 pazienti con microalbuminuria o proteinuria, con o senza diabete, ha confermato un effetto anti-proteinurico maggiore del doppio blocco del RAAS rispetto alla monoterapia, ma ha evidenziato che il risultato è pesantemente influenzato dall'entità della proteinuria basale e che valutazioni su *endpoints* più solidi, tra cui la perdita di GFR, non erano possibili soprattutto per la breve durata dei follow-up.

In conclusione, i risultati degli studi che hanno preceduto ONTARGET e ALTITUDE non permettono di trarre delle considerazioni definitive sul ruolo del doppio blocco del RAAS con ACE-I e ARB nei pazienti diabetici con microalbuminuria o proteinuria, essenzialmente perché si tratta di studi eterogenei, di breve durata e con *endpoints* deboli. Le modificazioni dell'albuminuria rappresentano un indicatore di andamento della funzione renale poco attendibile sia per l'estrema variabilità anche individuale sia per l'ormai nota possibile discrepanza tra andamento dell'albuminuria e andamento del GFR. Studi più importanti come ONTARGET e ALTITUDE ci insegnano invece che probabilmente non tutti i pazienti diabetici con nefropatia possono essere considerati uguali per quanto concerne l'approccio terapeutico. Lo studio ONTARGET ha arruolato pazienti con patologia vascolare aterosclerotica avanzata, coronaropatia e diabete pluri-complicato, in cui anche minime, ma brusche, variazioni pressorie possono indurre importanti conseguenze, come evidenziato dall'incremento di dialisi in urgenza (per insufficienza renale acuta) nello studio ONTARGET e di ipotensione, iperkaliemia e arresto cardiaco nello studio ALTITUDE.

Conclusione

L'esperienza con doppio blocco del RAAS si può considerare limitata; il doppio blocco è in grado di ridurre l'albuminuria, mentre le evidenze disponibili non permettono di supportare l'ipotesi che diminuisca il rischio di *endpoints* solidi cardiovascolari e renali. I due studi a lungo termine hanno documentato che, a fronte di una riduzione dell'albuminuria, il doppio blocco del RAAS aumenta il rischio di eventi avversi renali e cardiovascolari. Ciò non significa che il doppio blocco (ACE-I e ARB) non debba essere impiegato nei pazienti diabetici con nefropatia. Tuttavia, riteniamo sia necessario testare tale approccio terapeutico in termini di efficacia antiproteinurica e di sicurezza (iperkaliemia) e riservarlo ai pazienti *responder*. È possibile che in futuro, se si selezionano in modo accurato i pazienti e si utilizzano dosaggi adeguati di questi farmaci, il blocco completo del RAAS possa trovare ancora spazio nella pratica clinica. Tuttavia ulteriori studi su popolazioni ben selezionate e con follow-up idoneo sono necessari.

Il doppio blocco del RAAS nel trattamento della nefropatia diabetica: perché rappresenta una valida opzione terapeutica

») Alessandro Roberto Dodesini, Roberto Trevisan

Proteinuria, sistema renina-angiotensina e l'efficacia del doppio blocco: l'importanza della proteinuria come target del trattamento

Per comprendere il motivo per cui noi crediamo che il doppio blocco del RAAS sia a tutt'oggi una valida scelta terapeutica nella nefropatia diabetica manifesta, è importante ricordare il ruolo del RAAS. Il RAAS è implicato nel mantenimento dell'omeostasi del sodio e dell'acqua corporea e nella regolazione della pressione arteriosa e della risposta del sistema vascolare a stimoli infiammatori e a stress emodinamici. Tale azione è esplicata attraverso una serie di meccanismi operanti a livello renale e dei vasi e coinvolge numerosi mediatori ormonali. C'è ampia evidenza che nella nefropatia diabetica esiste un'eccessiva attivazione del RAAS, soprattutto a livello tissutale.

È ben dimostrato che l'angiotensina II peggiora la permeabilità glomerulare attraverso l'incremento della pressione intraglomerulare e induce un riarrangiamento del citoscheletro dei podociti e dei pori della membrana glomerulare (il cosiddetto *slit diaphragm*) (19). Questi processi causati dall'aumento dell'angiotensina II facilitano l'ultrafiltrazione delle proteine plasmatiche, che da una parte sono perse nelle urine, dall'altra si accumulano nei podociti o sono riassorbite dai tubuli prossimali. A loro volta, queste cellule rilasciano fattori di crescita e citochine infiammatorie che portano sia a una progressiva sclerosi glomerulare sia a sclerosi interstiziale, due meccanismi che conducono a danno renale progressivo, indipendentemente dalla causa iniziale della malattia renale (19).

È per questo che la proteinuria è il principale fattore di progressione delle malattie renali croniche e la riduzione di essa conferisce nefroprotezione (19). In uno studio pubblicato su *JAMA*, condotto su una coorte di 920.985 soggetti adulti seguiti per quasi 3 anni, è stato osservato che per ogni livello di funzione renale il rischio di morte, di infarto miocardico e di progressione verso l'insufficienza renale era legato all'entità della proteinuria (20).

Questi dati sono stati chiaramente confermati anche nella nefropatia diabetica. Come è noto, l'enzima di conversione ACE, che trasforma l'angiotensina I in angiotensina II, rappresenta un elemento chiave nella regolazione del RAAS e ha evidentemente costituito il primo target della terapia farmacologica di blocco del sistema. Successivamente sono state sviluppate numerose altre strategie terapeutiche, tanto che oggi il blocco del RAAS comprende, oltre agli ACE-I, farmaci che inibiscono la renina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) e della vasopressina e antagonisti recettoriali/funzionali dell'aldosterone. Negli ultimi anni si sono accumulate importanti evidenze che documentano che l'inibizione del RAAS influenza la progressione della malattia renale sia diabetica sia non diabetica. ACE-I e ARB hanno dimostrato la capacità di prevenire lo sviluppo e di rallentare la progressione della patologia renale (21–24).

Inoltre, in tutti gli studi di intervento la funzione renale si stabilizza e, in alcuni casi, può addirittura migliorare quando la proteinuria viene persistentemente ridotta al di sotto del grammo nelle 24 ore (25). Tale concetto è stato definito come "remissione" della malattia renale. L'angiotensina II gioca un ruolo chiave nelle modifiche funzionali e strutturali che legano proteinuria e progressione della malattia renale. Gli ACE-I e gli ARB, grazie alla loro capacità di migliorare le capacità selettive della barriera glomerulare, riducono la proteinuria e conferiscono nefroprotezione. Nello studio REIN, per esempio, l'effetto nefroprotettivo del ramipril aumentava in parallelo con la severità della proteinuria al reclutamento nello studio (26).

Inoltre, l'effetto nefroprotettivo era anche in relazione all'entità della diminuzione della proteinuria ottenuta durante il periodo di trattamento. Il ramipril dimezzava la velocità di perdita del GFR in quei pazienti che al reclutamento avevano una proteinuria superiore a 4,5 g/24 ore. L'effetto del trattamento, tuttavia, si riduceva progressivamen-

te fino a scomparire per valori di proteinuria inferiori al grammo nelle 24 ore. Altri *trials*, in cui sono stati valutati sia ACE-I sia ARB, hanno osservato lo stesso effetto: il beneficio del trattamento è in stretta relazione con il livello della proteinuria basale. Nello studio RENAAL è stato visto che l'entità della diminuzione della proteinuria ottenuta col trattamento anti-ipertensivo è il più importante predittore di una minore progressione della nefropatia diabetica (27). Inoltre, è stato riscontrato che anche il livello della proteinuria residua predice il successivo peggioramento della funzione renale. In sostanza, è stato calcolato che se si riesce a dimezzare la proteinuria si riduce del 50% la velocità di progressione del danno renale.

La diminuzione della proteinuria è maggiore quando viene usato il doppio blocco e questo suggerisce un miglioramento ulteriore del coefficiente di permeabilità glomerulare che dovrebbe tradursi in una maggiore nefroprotezione (18). Al contrario, appare evidente che l'inibizione del RAAS non conferisce un vantaggio ulteriore rispetto alla terapia anti-ipertensiva tradizionale nei pazienti con ipertensione, diabete o a elevato rischio cardiovascolare, ma senza proteinuria (28). È verosimile che questi soggetti non siano sottoposti agli effetti nefrotossici diretti della proteinuria e questo conferma come la perdita di funzione renale di questi soggetti non sia in fondo diversa da quella osservata nella popolazione generale (28).

D'altra parte però, nonostante i benefici ottenuti con gli ACE-I e i sartanici, è risultato chiaro che da soli non erano in grado di arrestare completamente la progressione della nefropatia diabetica, tanto che un numero rilevante di pazienti mantiene una elevata proteinuria e continua a mostrare una rapida progressione verso l'insufficienza renale terminale (22, 23). Inoltre, è apparsa evidente l'impossibilità di raggiungere un'inibizione completa del sistema con l'utilizzo di un singolo farmaco. In particolare, il razionale dietro il doppio blocco del RAAS deriva dall'osservazione del fenomeno dell'*escape* durante terapia con ACE-I, con conseguente accumulo di angiotensina I e successiva generazione di angiotensina II (29). L'ipotesi che l'aggiunta di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II possa determinare un blocco più completo del RAAS e pertanto ottenere una maggior protezione cardiovascolare e renale si è largamente diffusa nella comunità scientifica e nella pratica clinica ed è stata persino accolta in recenti linee guida. Alcuni studi, condotti su piccole coorti di pazienti selezionati e di relativa breve durata, hanno suggerito che il doppio blocco del RAAS possa risultare benefico in pazienti proteinurici. Una recente metanalisi (18), comprendente 49 studi, per un totale di oltre 6000 pazienti, riporta una riduzione della proteinuria maggiore del 20–25% con il doppio blocco rispetto a ciascuno dei due farmaci in monoterapia. I dati, inoltre, indicano che il maggiore effetto sulla proteinuria è, almeno in parte, indipendente da un maggiore effetto sui livelli di pressione arteriosa.

ONTARGET e ALTITUDE: la fine del doppio blocco?

Anche i risultati dello studio più significativo su questo argomento, l'ONTARGET (2), hanno dimostrato una maggior diminuzione della proteinuria con il trattamento combinato con ramipril e telmisartan rispetto alla monoterapia. Tuttavia, l'osservazione di un raddoppio dei valori di creatinemia e del numero di dialisi nel gruppo trattato con entrambi i farmaci, malgrado la riduzione dell'albuminuria, ha suscitato scalpore e un notevole dibattito sul ruolo del doppio blocco del RAAS nel trattamento delle malattie renali croniche. Tale dissociazione tra effetto positivo sull'albuminuria ed effetto negativo sulla funzione renale del doppio blocco ha indotto alcuni autori a mettere in discussione l'utilità dell'albuminuria come *endpoint* surrogato negli studi sulle malattie renali (30).

Tuttavia, noi crediamo che i dati dello studio ONTARGET non possano costituire il motivo per abbandonare il doppio blocco nella strategia del trattamento della nefropatia diabetica.

In primo luogo, la popolazione presa in esame nello studio ONTARGET era a basso rischio di progressione verso l'insufficienza renale cronica, presentava un rapporto medio albumina/creatinina urinaria di 7,2 mg/g, un GFR medio di 73,6 mL/min/1,73 m², con una riduzione media di 0,9 mL/min per anno (una velocità di perdita di funzione renale simile alla perdita fisiologica di funzione renale cui tutti i soggetti normali vanno incontro nell'età adulta con l'invecchiamento). Solo 263 dei 25.620 pazienti arruolati nello studio ONTARGET avevano un GFR <30 mL/min/1,73 m², mentre tutti gli altri non erano pazienti affetti da malattie renali progressive (solo il 13% era microalbuminurico). Soltanto 98 pazienti - e cioè solo lo 0,4% della popolazione in studio - sono progrediti verso l'insufficienza renale terminale. In pratica, la coorte dell'ONTARGET non era costituita da pazienti con malattia renale proteinurica.

In secondo luogo, nello studio ONTARGET l'incidenza d'insufficienza renale terminale nel gruppo trattato col doppio blocco era sovrapponibile a quella osservata nei soggetti trattati con solo ACE-I o ARB.

In terzo luogo, la mortalità e il raddoppio della creatinina non erano differenti nel gruppo trattato col doppio blocco rispetto ai gruppi trattati col singolo farmaco inibente il RAAS.

L'eccesso di eventi renali nei pazienti trattati col doppio blocco era sostanzialmente dovuto alla maggiore frequenza di dialisi acute necessarie a trattare insufficienze renali acute manifestatesi nel corso del trattamento. È verosimile che tali procedure fossero conseguenti a momentanee e improvvise cadute del flusso renale in pazienti con disidratazione, ipovolemia o eccessiva ipotensione, tutte condizioni che ovviamente migliorano con la sospensione della terapia combinata. Pertanto, l'aumento della dialisi acuta osservato con il doppio blocco va considerato un effetto avverso correlato al trattamento e non può essere ritenuto un *outcome* renale correlato alla proteinuria o alla progressione della malattia renale. Infine, va ricordato che una recente rianalisi dei dati dell'ONTARGET ha nuovamente ribadito l'importanza prognostica della proteinuria: è stato riscontrato che la riduzione dell'albuminuria durante la *trial* si associava a una migliore prognosi cardio-renale, mentre l'aumento dell'albuminuria si associava a un incremento degli eventi cardiovascolari e renali, confermando perciò, ancora una volta, come la proteinuria sia un indicatore sia del rischio sia dell'efficacia della terapia (31).

Anche se lo studio ONTARGET non ha documentato benefici clinici rilevanti del doppio blocco sulla funzione renale (che anzi potrebbe essere dannoso nei pazienti con malattia cardiovascolare e senza proteinuria), riteniamo che questi risultati non debbano essere estrapolati ai pazienti con malattie renali proteinuriche. Il calo della proteinuria è un importante obiettivo nel trattamento volto a ridurre la velocità di progressione delle malattie renali, inclusa la nefropatia diabetica e questo dato non può essere messo in discussione dai risultati dello studio ONTARGET (32).

Completamente diversi sono invece i risultati dello studio ALTITUDE (4): in questo caso il doppio blocco ottenuto mediante associazione di un sartanico all'aliskiren, un inibitore della renina, ha dimostrato un risultato assolutamente divergente per quanto riguarda il rene e l'apparato cardiovascolare. Infatti, nonostante un significativo beneficio sulla proteinuria, l'aggiunta di aliskiren ha comportato un aumentato numero di eventi avversi cardiovascolari, in particolare un incremento degli accidenti cerebrovascolari. Anche se la ragione di tale effetto avverso non è chiara, possiamo sicuramente concludere che il doppio blocco con aliskiren è assolutamente controindicato nella gestione della nefropatia diabetica.

Il doppio blocco con ACE-inibitore associato a inibitori dell'aldosterone

Va infine accennato che è possibile un'altra modalità per ottenere il doppio blocco e cioè l'associazione di un antialdosteronico alla terapia con ACE-I. L'aldosterone sta sempre più emergendo come un ormone potentemente coinvolto nella patogenesi del danno sia renale sia cardiovascolare, soprattutto attraverso una sua attività profibrotica a livello tissutale (33). Piccoli studi hanno suggerito che sia lo spironolactone sia l'eplerenone sono in grado di ridurre significativamente la proteinuria in soggetti diabetici già trattati con ACE-I (34). Studi a più lungo termine sono necessari per verificare se tale strategia possa offrire una ulteriore possibilità di migliorare la prognosi della nefropatia diabetica.

Conclusione

In conclusione, la terapia col doppio blocco è a tutt'oggi un modo adeguato per ridurre la proteinuria nella nefropatia diabetica. Da un punto di vista clinico noi suggeriamo di cominciare il trattamento del paziente con nefropatia diabetica (con proteinuria >1 g/24 ore) con un ACE-I o con un sartanico. Il dosaggio del farmaco va gradualmente massimizzato in modo tale da raggiungere il massimo effetto sulla proteinuria. Nel caso la proteinuria permanga superiore al grammo nelle 24 ore si inizia il doppio blocco introducendo una bassa dose del secondo farmaco inibitore del RAAS. Funzione renale e potassiemia vanno attentamente monitorate nelle settimane successive. Il dosaggio del farmaco può essere aumentato se la proteinuria non scende al di sotto del grammo/die. Nel caso

in cui invece il doppio blocco non riduca la proteinuria o produca effetti avversi (aumento della potassiemia o netto peggioramento della funzione renale) consigliamo la sospensione del doppio blocco. In questo caso sono maggiori i rischi che i possibili benefici del trattamento. È evidente che nella pratica clinica il doppio blocco deve essere ottenuto con gradualità, attuando uno stretto controllo della potassiemia, il cui incremento rappresenta ancora uno dei principali problemi pratici di questa strategia terapeutica. L'obiettivo deve essere sempre quello di ridurre il più possibile l'entità della proteinuria. È probabile che la risposta definitiva sul beneficio del doppio blocco verrà dagli studi randomizzati prospettici attualmente in corso su pazienti con DMT2 con vari gradi di malattia renale (VALID e VA NEPHRON-D, *Clinical-Trial.gov registry numbers* NCT00494715 e NCT055217 rispettivamente).

Bibliografia

- Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, et al. Effects of renal-angiotensin system blockers on renal outcomes and all cause mortality in patients with diabetic nephropathy: An updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 21: 922-929, 2008.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547-1559, 2008.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. 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.
- Parving H-H, Brenner BM, McMurry JJ, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2012 Nov 3 [Epub ahead of print].
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
- Kunz R, Wolbers M, Glass T, et al. The COOPERATE trial: A letter of concern. *Lancet* 371: 1575-1576, 2008.
- Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, et al. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14: 992-999, 2003.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1019-1024, 2002.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 63: 1874-1880, 2003.
- 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* 321: 1440-1444, 2000.
- Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: The CALM II study. *Diabetes Care* 28: 273-277, 2005.
- Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 25: 95-100, 2002.
- Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, et al. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 26: 2268-2274, 2003.
- Kim MJ, Song JH, Suh JH, et al. Additive antiproteinuric effect of combination therapy with ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist: Differential short-term response between IgA nephropathy and diabetic nephropathy. *Yonsei Med J* 44: 463-472, 2003.
- Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, et al. Antiproteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 25: 849-855, 2002.
- Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 58: 432-435, 2004.
- Tütüncü NB, Gürlek A, Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: A prospective study. *Acta Diabetol* 38: 157-161, 2001.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 148: 30-48, 2008.
- Perico N, Benigni A, Remuzzi G. Present and future drug treatments for chronic kidney diseases: Evolving targets in renoprotection. *Nat Rev Drug Discov* 7: 936-953, 2008.
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303: 423-429.
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-1951, 2004.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. 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.
- Brenner BM, Cooper 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* 345: 861-869, 2001.
- Lewis EJ, Hunsicker L, Bain R, Rhode R. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.

25. Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 19: 1213–1224, 2008.
26. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G; GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 63: 2254–2261, 2003.
27. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: Post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 18: 1540–1546, 2007.
28. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026–2033, 2005.
29. van den Meiracker AH, Man in 't Veld AJ, Admiraal PJ, et al. Partial escape of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment: Does it exist and does it affect the antihypertensive response? *J Hypertens* 10: 803–812, 1992.
30. Epstein, M. Re-examining RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 5: 12–13, 2009.
31. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353–1364.
32. de Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 51: 713–716, 2008.
33. Waanders F, de Vries LV, van Goor H, et al. Aldosterone, from (patho)physiology to treatment in cardiovascular and renal damage. *Curr Vasc Pharmacol* 9: 594–605, 2011.
34. Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: Current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int* 81: 955–968, 2012.

