

Razionale e indicazione clinica del doppio blocco del sistema RAS nell'iperteso con sindrome metabolica

Simona Frontoni

Dipartimento di Medicina Interna, Università "Tor Vergata", Roma

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle componenti che più frequentemente vengono diagnosticate nei soggetti affetti da sindrome metabolica (1). Tra i meccanismi patogenetici, ritenuti responsabili dell'associazione tra sindrome metabolica e ipertensione, l'angiotensina riveste un ruolo particolarmente importante, per i numerosi effetti emodinamici e metabolici, sempre più studiati e chiariti, negli ultimi anni. L'angiotensina esercita numerosi effetti pressori, alcuni a breve e altri a medio-lungo termine. In particolare, determina aumento diretto delle resistenze vascolari, aumento dei livelli circolanti di aldosterone con conseguente ritenzione di sodio e attivazione simpatica sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello periferico (Figura 1). Risulta pertanto evidente che i farmaci in grado di bloccare il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) presentano un enorme interesse nel trattamento delle patologie presenti nell'iperteso con sindrome metabolica.

In questa review, verranno affrontati i tre aspetti fondamentali, che presentano al momento il maggior numero di dati (seppure, purtroppo, spesso preliminari) sull'impiego del doppio blocco del sistema RAS, in soggetti ipertesi con sindrome metabolica, in particolare:

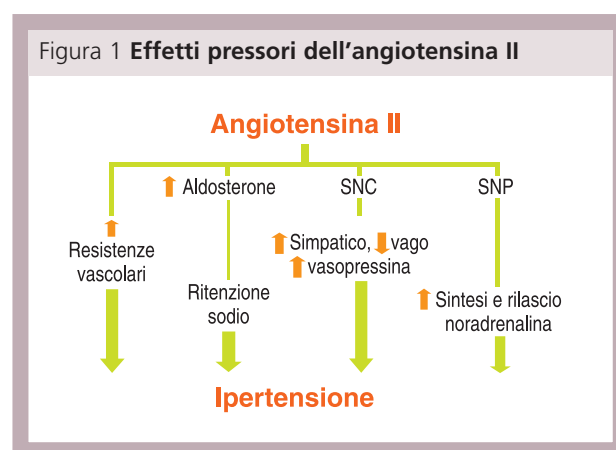
1. rene
2. malattia cardiovascolare
3. metabolismo glucidico.

Rene

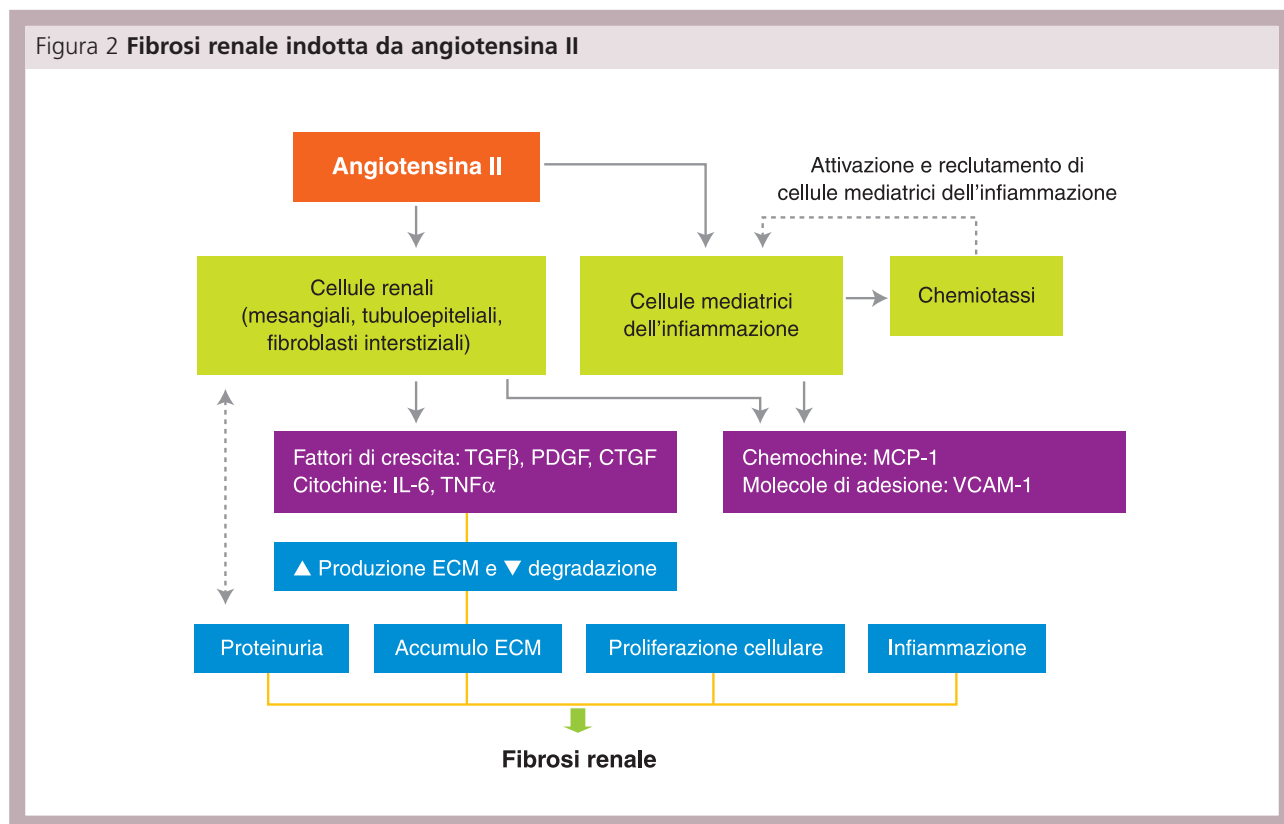
In aggiunta agli effetti emodinamici mediati dall'angiotensina II, dati relativamente recenti hanno contri-

buito alla sua maggior comprensione e caratterizzazione quale citochina con un ruolo attivo nello sviluppo e nella progressione della patologia renale (Figura 2). L'angiotensina II, infatti, attraverso il suo effetto a livello di mediatori quali il *transforming growth factor-β* (TGF-β) e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 (PAI-1), aumenta la proliferazione cellulare e influisce sulla modulazione della sintesi e degradazione della matrice extracellulare (ECM).

Diversi dati suggeriscono inoltre come l'angiotensina II sia in grado di attivare le cellule dell'infiammazione sia direttamente, attraverso un meccanismo di chemiotassi, sia indirettamente attraverso l'attivazione



Schema illustrante i meccanismi pressori dell'angiotensina II. L'angiotensina II aumenta la pressione, attraverso meccanismi a breve e a medio termine: aumenta direttamente le resistenze vascolari; aumenta la secrezione di aldosterone e, perciò, la ritenzione di sodio; a livello del sistema nervoso centrale (SNC) determina attivazione simpatica e relativa prevalenza di questa sull'attività vagale e rilascio di vasopressina; a livello del sistema nervoso periferico (SNP), aumenta la sintesi e il rilascio di noradrenalina (2).

Figura 2 **Fibrosi renale indotta da angiotensina II**

Schema illustrante il ruolo dell'angiotensina II nello sviluppo e nella progressione della patologia renale. Attraverso il fattore di crescita TGF- β e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 (PAI-1), l'angiotensina aumenta la proliferazione cellulare e la matrice extracellulare (ECM). L'angiotensina II, inoltre, attiva le cellule dell'infiammazione, anche attraverso l'attivazione di chemochine quali la proteina 1 chemoattrattrice per i monociti (MCP-1), molecole di adesione e fattori di crescita (TGF- β). Le cellule infiammatorie a loro volta, stimolano la proliferazione e l'attivazione di cellule renali e contribuiscono potenzialmente al perpetuarsi del danno renale (3).

di chemochine quali la proteina 1 chemoattrattrice per i monociti (MCP-1), molecole di adesione e fattori di crescita (TGF- β). Le cellule infiammatorie a loro volta, attraverso la liberazione di una vasta gamma di fattori di crescita, ivi compresa l'angiotensina II, sono in grado di stimolare la proliferazione e l'attivazione di cellule renali e contribuire potenzialmente al perpetuarsi del danno renale.

Prima di affrontare il razionale dell'impiego del doppio blocco del RAS, è utile ricordare i meccanismi che normalmente regolano il sistema renina-angiotensina. Vari stimoli fisiologici, tra cui l'ortostatismo e la ridotta perfusione a livello dell'arteriola afferente, accanto ad altri stimoli provenienti dalla macula densa, in condizioni di ridotto carico di sodio a livello del tubulo distale, determinano la produzione di renina da parte delle cellule iuxta-glomerulari. La renina converte l'angiotensinogeno in angiotensina I che, a sua volta, viene convertita nell'octapeptide angiotensina II, principalmente a opera dell'enzima di conversione (ACE) ma

anche, in misura minore, mediante una via non ACE-dipendente, attraverso altri enzimi quali chimasi, *chymostatin-sensitive angiotensin II-generating enzyme* (CAGE) e catepsina G. L'angiotensina II, come già ricordato, aumenta la pressione con vari meccanismi:

- direttamente, attraverso la vasocostrizione renale periferica;
- attraverso il rilascio di catecolamine;
- mediante la secrezione di aldosterone che stimola la macula densa e determina ritenzione di sodio, con conseguente espansione volumetrica e quindi aumento della pressione;

infine, l'angiotensina II viene inattivata ad angiotensina III. Questo sistema ovviamente prevede, oltre che vie attivatorie, anche vie inibitorie: in particolare, l'aumento della pressione arteriosa inibisce direttamente la produzione di renina, mentre la ritenzione di sodio riduce lo stimolo a livello della macula densa, con conseguente ridotta secrezione di aldosterone e, infine, l'aumento dei livelli circolanti di angiotensina II eser-

cita un meccanismo di feed-back negativo direttamente sulla produzione di renina.

Cosa succede, in questo sistema, quando blocchiamo l'enzima di conversione ACE utilizzando farmaci della classe degli ACE-inibitori? Come precedentemente illustrato, l'inibizione dell'ACE blocca la maggior parte della produzione di angiotensina II; tuttavia una certa quota continua comunque a essere formata, a opera della via non ACE-dipendente. Un secondo effetto che si ottiene con l'impiego degli ACE-inibitori è quello di aumentare i livelli circolanti di bradichinina. Infatti, l'ACE possiede attività chininasica II e pertanto promuove la degradazione della bradichinina, una potente sostanza vasoattiva, che esercita la sua azione vasodilatante attraverso la stimolazione di recettori B_2 , con conseguente rilascio di ossido nitrico (NO) e prostaciclina. Entrambi questi effetti sono stati evidenziati in studi condotti durante trattamento con ACE-inibitori.

a. La mancata inibizione totale della produzione di angiotensina II è nota come *escape* dell'angiotensina II e si traduce in un progressivo incremento dei valori di angiotensina II, in soggetti cronicamente trattati con ACE-inibitori (4).

b. Il secondo aspetto collegato alla terapia con ACE-inibitori, e cioè l'aumento dei valori di bradichinina, è stato dimostrato dall'osservazione che l'icatibant, un inibitore del recettore B_2 della bradichinina è in grado di prevenire l'eccesso di riduzione pressoria determinata dal captopril vs. losartan, confermando che questo è determinato dall'aumento dei valori circolanti di bradichinina (5, 6).

Tornando ai meccanismi che regolano il RAS una volta che l'angiotensina II è stata prodotta, si lega ai suoi recettori, l' AT_1 e l' AT_2 . L'attivazione del recettore AT_1 è quella che determina gli effetti al momento più noti nell'uomo: in particolare, a livello del surrene determina produzione di aldosterone e rilascio di catecolamine; a livello renale, vasocostrizione soprattutto dell'arteriola efferente e aumentato riassorbimento tubulare di sodio; a livello dei vasi, vasocostrizione e sensibilizzazione all'azione delle catecolamine; infine, a livello di sistema nervoso centrale l'attivazione di AT_1 si traduce in un aumento del rilascio di catecolamine e di ADH e in una serie di meccanismi di rimodellamento tissutale. Ne consegue che il blocco del recettore AT_1 , mediante farmaci della classe dei sartani, non soltanto si associa a una riduzione di questi effetti pro-ipertensivanti, ma anche a uno "spostamento" del legame dell'angiotensina II circolante sul recettore AT_2 .

Quest'ultimo, seppure ancora poco caratterizzato nell'uomo, sembra lavorare attraverso l'attivazione di una proteina G diversa da quella utilizzata dall' AT_1 , determinando effetti antitetici rispetto a quelli dell' AT_1 e, quindi, protettivi, che si traducono in vasodilatazione e prevenzione del rimodellamento cellulare (7).

Da quanto esposto finora, risulta evidente l'interesse di valutare gli effetti di un doppio blocco (ACE-inibitori + sartani) a livello renale (8): il primo studio, pubblicato sull'argomento in soggetti con diabete di tipo 2 microalbuminurici, è lo studio CALM (9). Questo studio ha dimostrato che la combinazione di candesartan e lisinopril era in grado di determinare una maggiore riduzione pressoria e una maggiore riduzione dell'escrezione urinaria di albumina, rispetto alle due molecole utilizzate separatamente, dopo 12 settimane di trattamento. Tuttavia, il follow-up successivo (CALM2, ref. 10) ha prodotto risultati piuttosto deludenti: infatti, a 12 mesi, le differenze sia in termini pressori sia in termini di escrezione urinaria di albumina risultavano sostanzialmente annullate, suggerendo che il doppio blocco non dimostrava una superiorità significativa, rispetto all'uso delle singole molecole. Al contrario, uno studio molto recente di Sengul e coll. (11) ha dimostrato che il doppio blocco, ottenuto in diabetici di tipo 2 con microalbuminuria combinando telmisartan con lisinopril permetteva di ottenere migliori risultati, sia in termini di riduzione pressoria sia di escrezione urinaria di albumina, rispetto all'impiego dei singoli agenti, utilizzati al dosaggio di 80 e di 20 mg, rispettivamente.

Esiste, infine, un ultimo aspetto, che merita di essere sottolineato, nell'affrontare i meccanismi di controllo del RAS: il fenomeno dell'*escape* di aldosterone, e cioè di quella quota che viene comunque prodotta direttamente mediante stimolazione da parte dell'ACTH. Questo aspetto ha ricevuto recentemente particolare attenzione, perché alcuni soggetti, per motivi ancora largamente indefiniti, ma probabilmente legati a predisposizione genetica, presentano durante doppio blocco del RAS, valori di aldosterone sostanzialmente simili a quelli basali. A livello del rene, questo fenomeno dell'*escape* si associa a una maggiore percentuale di riduzione del filtrato glomerulare, traducendosi pertanto in una progressione del danno renale (12).

In conclusione, a livello renale:

- vi sono evidenze di effetti positivi sull'escrezione urinaria di albumina e sulla protezione renale;
- non è noto, al momento se una monoterapia ad alte dosi possa dare risultati simili;

- benché largamente utilizzato dai nefrologi, i dati sul doppio blocco nel diabete e nella sindrome metabolica sono ancora preliminari.

Malattia cardiovascolare

Oltre ai noti effetti emodinamici, è ormai noto che l'angiotensina II esercita anche numerosi effetti pro-aterogeni. In particolare, attraverso i meccanismi dello stress ossidativo e conseguente disfunzione endoteliale, attiva una cascata di fenomeni che, in ultima analisi, sono responsabili di trombosi, infiammazione, vasocostrizione, rimodellamento tissutale e instabilità della placca aterosclerotica (Figura 3). È pertanto evidente, che esiste un ben preciso razionale nel blocco del RAS, per la prevenzione del danno cardiovascolare. I dati attualmente disponibili su questo aspetto nel diabete e nella sindrome metabolica sono estremamente preliminari. Tra questi, un recentissimo studio di Ogawa e coll. (13), che ha esaminato gli effetti del doppio blocco sui marker di stress ossidativo renali in diabetici ipertesi con nefro-

patia, ha dimostrato che l'aggiunta di un sartano in soggetti già precedentemente trattati con ACE-inibitore non era in grado di migliorare significativamente i marker urinari di stress ossidativo. Al contrario, questi miglioravano significativamente, quando il sartano veniva aggiunto in soggetti precedentemente trattati con diuretico. Questi dati sembrano suggerire che il doppio blocco del RAS non aggiunge nulla, in termini di protezione dallo stress ossidativo, a quanto già ottenibile con i soli ACE-inibitori. Risultati simili possono essere ricavati dall'analisi dello studio Valiant (14): in questo caso, la combinazione del valsartan con il captopril non presentava vantaggi significativi, rispetto ai singoli agenti, in termini di mortalità per tutte le cause, in soggetti post-infartuati.

In conclusione, a livello di malattia cardiovascolare:

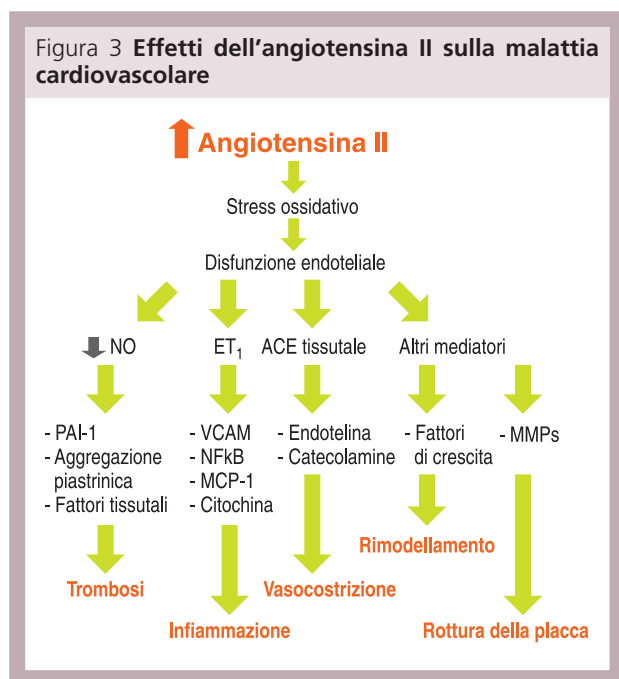
- vi è qualche evidenza di effetti positivi nello scompenso cardiaco e nell'ipertrofia ventricolare;
- non è noto, al momento, se una monoterapia ad alte dosi possa dare risultati simili;
- i dati su diabete e sindrome metabolica sono ancora scarsi.

Metabolismo glucidico

L'interesse sugli effetti metabolici del blocco del RAS è scaturito dall'osservazione di numerosi studi condotti con ACE-inibitori e sartani che hanno documentato una riduzione del rischio relativo di nuovi casi di diabete, rispetto alle altre classi di farmaci antipertensivi (15). I potenziali meccanismi attraverso i quali questi farmaci sono in grado di influenzare positivamente il metabolismo glucidico sono molto numerosi: alcuni sul versante della secrezione, altri su quello della sensibilità insulinica (Tabella 1). Questi ultimi sono di particolare interesse, perché meglio studiati e prevedono, tra gli altri, la rimozione dell'effetto inibitorio che l'angiotensina II esercita sulla conversione di pre-adipociti in adipociti maturi, con conseguente riduzione del flusso di acidi grassi liberi verso il muscolo e aumento della sensibilità insulinica (16). Un secondo meccanismo, attraverso cui il blocco del RAS migliora la sensibilità insulinica, riguarda l'inibizione degli effetti negativi dell'angiotensina II a livello del segnale insulinico (17).

L'ultimo aspetto da sottolineare è specifico per la classe dei sartani e in particolare del telmisartan: questa molecola si è recentemente dimostrata, *in vitro*, capace di attivare il PPAR γ e cioè il recettore nucleare

Figura 3 Effetti dell'angiotensina II sulla malattia cardiovascolare



Schema illustrante il ruolo dell'angiotensina II nella malattia cardiovascolare. L'attivazione dello stress ossidativo da parte dell'angiotensina II e la conseguente disfunzione endoteliale, attraverso una cascata di fenomeni intermedi, è responsabile della comparsa di trombosi, infiammazione, vasocostrizione, rimodellamento tissutale e instabilità della placca aterosclerotica.

NO: ossido nitrico, ET $_1$: endotelina 1, VCAM: molecola di adesione cellulare vascolare, NFkB: fattore nucleare kB, MMP: metalloproteinasi.

Tabella 1 Potenziali meccanismi mediante i quali il blocco del sistema renina-angiotensina previene il diabete di tipo 2

Effetti sulla secrezione insulinica

- Miglioramento dell'equilibrio ionico (K^+ , Mg^{++})
- Aumento del flusso ematico insulare
- Miglioramento della funzione insulinare (attivazione RAS intrapancreatico)

Effetti sulla sensibilità insulinica

- Miglioramento dell'equilibrio ionico
- Aumento del flusso ematico muscolare
- Effetti sulla composizione delle fibre muscolari (> tipo 2)
- Riduzione attività simpatica
- Effetti sul tessuto adiposo
- Potenziamiento del segnale insulinico
- Parziale attività PPAR γ degli ARB

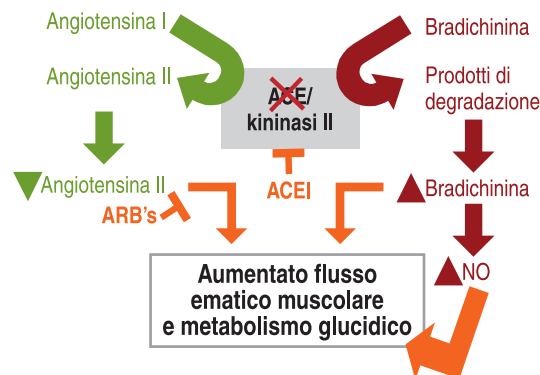
su cui agiscono i farmaci insulino-sensibilizzanti della categoria dei glitazonici (18).

Riassumendo i principali meccanismi potenziali del doppio blocco sul RAS a livello di metabolismo glucidico, il blocco dell'ACE determina da una parte una riduzione dei valori circolanti di angiotensina II e dall'altra parte un aumento dei valori di bradichinina. I ridotti valori circolanti di angiotensina II e l'aumento della bradichinina, direttamente e attraverso l'aumento di ossido nitrico, si associano ad aumentato flusso ematico muscolare e quindi aumentato metabolismo glucidico (19). Appare evidente che bloccando il legame dell'angiotensina II al recettore AT_1 , questo miglioramento del flusso ematico muscolare appare amplificato e potenziato (Figura 4). Tuttavia, è importante sottolineare che i vari studi condotti sulla prevenzione sul diabete hanno dimostrato che, sia per quanto riguarda gli ACE-inibitori e, ancora di più per quanto riguarda i sartani, la loro capacità in termini di riduzione del rischio di sviluppare diabete non è certamente paragonabile ad altri mezzi di prevenzione, sia farmacologici (glitazonici) sia sullo stile di vita (20). Ciò suggerisce che, al momento, i farmaci inibitori del RAS non possono essere utilizzati come mezzi di prevenzione del diabete.

In conclusione, a livello del metabolismo glucidico:

- vi sono buone evidenze di una prevenzione del diabete, sia per quanto riguarda gli ACE-inibitori sia per quanto riguarda i sartani;

Figura 4 Meccanismi potenziali degli inibitori del RAS sui difetti emodinamici e metabolici degli stati di insulino-resistenza



Schema riassuntivo dei principali meccanismi potenziali del doppio blocco sul RAS a livello di metabolismo glucidico. L'inibizione dell'ACE si associa a riduzione dei valori circolanti di angiotensina II e ad aumento dei valori di bradichinina, con conseguente aumento del flusso ematico muscolare, sia direttamente sia attraverso l'aumento di ossido nitrico. L'ulteriore blocco del legame dell'angiotensina II al proprio recettore AT_1 amplifica tale miglioramento del flusso ematico muscolare (19).

- al momento, nessuna evidenza è disponibile nel diabete e nella sindrome metabolica;
- bisogna fare attenzione a non considerare gli inibitori del RAS come farmaci per la prevenzione del diabete.

Il meccanismo d'azione delle due classi di farmaci inibitori del RAS suggerisce fortemente un razionale d'uso in terapia combinata; tuttavia, ancora non sono disponibili evidenze forti nel diabete e nella sindrome metabolica. È perciò necessario aspettare i risultati di grandi trial, attualmente in corso (Ontarget, 21).

Bibliografia

1. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, and Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart rate disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52: 1210-1214, 2003
2. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 41: 625-633, 2003.
3. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 38: 635-638, 2001.
4. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Anti-hypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin rela-

- tionships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 4: 966-972, 1982.
5. Gainer GV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 339: 1285-1292, 1998.
 6. Homig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 95: 1115, 1997.
 7. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev* 4: 43-55, 2003.
 8. Luno J, Praga M, Garcia de Vinuesa S. The reno-protective effect of the dual blockade of the renin angiotensin system (RAS). *Curr Pharmac Design* 11: 1291-1300, 2005.
 9. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. 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.
 10. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. *Diabetes Care* 28: 273-277, 2005.
 11. Sengul AM, Altuntas Y, Kurklu A, Aydin L. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 71: 210-219, 2006.
 12. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 47: 1936-1939, 2004.
 13. Ogawa S, Mori T, Nako K, Kato T, Takeuchi K, and Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension* 47: 1-7, 2006.
 14. Pfeffer MA, Mc Murray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM: Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 349: 1893-1906, 2003.
 15. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 30: 487-505, 2004.
 16. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 40: 609, 2002.
 17. Leung PS, Carlsson PO. Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. *J Mol Endocrinol* 26: 155, 2001.
 18. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 43: 993-1002, 2004.
 19. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 196: 171- 179, 2003.
 20. Prisant LM. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 44: 406-413, 2004.
 21. Sleight P. The ONTARGET/TRASCEND Trial Programme: vaseline data. *Acta Diabetol* 42 (Suppl 1): S50-6, 2005.

