

# Aggiornamento dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi, Bari

Articolo n. 1/il Diabete n. 3/Settembre 2009

## Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. Effetti renali e retinici dell'enalapril e del losartan nel diabete di tipo 1.

*N Engl J Med*, July 2009; 361: 40-51.

Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R.

### Riassunto

**Background.** La nefropatia e la retinopatia restano delle gravi complicanze del diabete mellito tipo 1 (DMT1). Non è chiaro se la precoce somministrazione di farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (RAS) sia in grado di rallentarne la progressione.

**Metodi.** È stato condotto uno studio controllato multicentrico che ha coinvolto 258 pazienti normotesi affetti da DMT1 e normoalbuminurici. Essi sono stati randomizzati per ricevere losartan (100 mg/die), enalapril (20 mg/die) o placebo ed è stato effettuato un follow-up per 5 anni. Gli endpoint primari erano rappresentati da una variazione, rispetto al basale, della frazione di volume glomerulare occupata dal mesangio in campioni biopsici renali e da un aumento, sempre rispetto al basale, della severità della retinopatia di almeno 2 gradi di una scala a 15 punti, rilevata attraverso l'osservazione del fondo oculare. L'analisi statistica, eseguita in base al principio del treat-to-target, è stata condotta con l'uso di modelli di regressione lineare e logistica.

**Risultati.** Il 90% e l'82% dei pazienti aveva rispettivamente dati completi di biopsia renale e di fondo oculare sia al basale sia al termine del follow-up della durata di 5 anni. Non sono state riscontrate differenze significative tra i 3 gruppi sia nelle modificazioni del volume della frazione mesangiale del glomerulo nei 5 anni (0,016 unità vs 0,005,  $p=0,38$  per placebo vs enalapril; 0,016 unità vs 0,026,  $p=0,26$  per placebo vs losartan), sia in altre variabili strutturali delle biopsie renali. L'incidenza cumulativa a 5 anni di microalbuminuria (definita come la media di almeno 2 di 3 valori consecutivi tra 20 e 200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) è stata del 6% nel gruppo placebo, del 17% in quello losartan ( $p=0,01$ ) e del 4% in quello enalapril ( $p=0,96$ ). In confronto a placebo, la probabilità di progressione di almeno 2 gradi di retinopatia è risultata ridotta del 65% con enalapril (OR 0,35, 95% CI 0,14-0,85) e del 70% con losartan (OR 0,30, 95% CI 0,12-0,73), indipendentemente dalle variazioni nella pressione arteriosa. Si sono verificati 3 eventi avversi gravi biopsia-dipendenti che si sono completamente risolti. La tosse cronica è comparsa in 12 pazienti del gruppo enalapril (2 hanno, di conseguenza, interrotto il trattamento), in 6 del gruppo losartan e in 4 del gruppo placebo.

**Conclusioni.** Il blocco precoce del RAS nei pazienti con DMT1 non è stato in grado di frenare la progressione della nefropatia diabetica, mentre ha rallentato quella della retinopatia.

### Commento

L'articolo rappresenta la conclusione dello studio RASS (*Mauer M et al., J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2002 Dec; 3: 262-269*), randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico, della durata di 5 anni. In particolare, questo articolo valuta gli effetti dell'inibizione del RAS con ACE-inibitori (enalapril) o sartani (losartan) sulle caratteristiche morfologiche renali e retiniche in pazienti con DMT1 normotesi e normoalbuminurici.

La frazione di volume glomerulare, un endpoint primario predeterminato, è la variabile che correla strettamente con la riduzione del GFR nella nefropatia diabetica. Nonostante all'inizio dello studio i pazienti fossero normotesi e normoalbuminurici, la biopsia renale ha messo in evidenza la presenza di alterazioni strutturali caratteristiche della nefropatia diabetica. L'aumento della frazione di volume glomerulare nel DMT1, così come confermato nello studio RASS, si caratterizza principalmente per un incremento della matrice mesangiale con un contributo minore da parte della componente cellulare mesangiale. Così, l'aumento del volume della frazione mesangiale e tutte le alterazioni strutturali glomerulari caratteristiche della nefropatia diabetica, ad eccezione del volume della frazione cellulare del mesangio, progredivano nel gruppo controllo e sia l'enalapril sia il losartan non sono stati in grado di ridurre significativamente l'entità di questa evoluzione. Inoltre, non si è osservato un beneficio del trattamento anche sui livelli di albuminuria o sulla riduzione del GFR. La quantità di escrezione di albumina è risultata più alta nel gruppo trattato con losartan rispetto al gruppo placebo sia durante sia alla fine dello studio e un maggior numero di pazienti del gruppo losartan presentava una progressione da normo a microalbuminuria.

Lo studio DIRECT (*Diabetic Retinopathy Candesartan Trial*) ha valutato la prevenzione della microalbuminuria con il blocco del RAS mediante candesartan. Anche in questo studio il sartano non ha avuto un impatto positivo sull'incidenza di microalbuminuria dopo quasi 5 anni di trattamento in pazienti normoalbuminurici diabetici tipo 1 o tipo 2. Tuttavia, in questo lavoro non è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di microalbuminuria tra i pazienti che assumevano il candesartan rispetto ai controlli. Pertanto, al momento, l'aumento dell'incidenza di microalbuminuria osservata nel gruppo losartan manca di conferme in altri studi clinici controllati randomizzati.

Il trattamento con enalapril e losartan ha mostrato una pari efficacia nella diminuzione della progressione della retinopatia diabetica: la probabilità di progressione di almeno 2 gradi di retinopatia è risultata ridotta del 65% con enalapril e del 70% con losartan. Queste riduzioni, non correlate alla glicemia, potrebbero essere invece attribuibili all'azione antiipertensiva o agli effetti diretti del blocco del RAS. Studi recenti hanno dimostrato un rallentamento della progressione della retinopatia diabetica in pazienti diabetici tipo 2 sottoposti a uno stretto controllo della pressione arteriosa, indipendentemente dall'impiego di un ACE-inibitore. La severità della retinopatia diabetica all'inizio dello studio nei pazienti normotesi dello studio RASS correlava con i valori di pressione arteriosa sistolica notturna. Sebbene il beneficio sulla progressione della retinopatia diabetica permanesse anche dopo aggiustamento dei valori pressori nel gruppo enalapril e nel gruppo losartan rispetto al gruppo placebo, non si possono escludere gli effetti del controllo della pressione arteriosa sulla retinopatia diabetica. I risultati di questo studio confermano quelli dello studio DIRECT. Il RAS è stato implicato nella patogenesi della retinopatia diabetica. La sintesi dell'angiotensina II si realizza in quelle zone dell'occhio suscettibili alla retinopatia diabetica. È stato osservato che i livelli vitreali del VEGF (*vascular endothelial growth factor*) sono aumentati negli occhi di pazienti con retinopatia diabetica proliferante e correlano con l'attività vitreale dell'ACE. Pertanto, i benefici dell'enalapril e del losartan sulla retinopatia diabetica in questo studio potrebbero rappresentare effetti diretti sull'occhio, indipendenti dagli effetti sistemici sulla regolazione della pressione arteriosa.

In conclusione, l'inibizione del RAS, sia con ACE-inibitori sia con sartani, non ha dimostrato benefici strutturali o funzionali sulla nefropatia in pazienti con DMT1 normotesi e normoalbuminurici. Quindi, anche in considerazione della nostra attuale capacità di predire il rischio di nefropatia, il blocco del RAS per la prevenzione primaria di questa complicanza in pazienti con DMT1 non è supportato dalle evidenze di questo studio. Di contro, il trattamento con enalapril e con losartan si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di progressione della retinopatia diabetica nel DMT1.