

NORMOALBUMINURIA AD OGNI COSTO?



Dr.ssa Milena Maggio

UOC Nefrologia

Ospedale Maggiore di Lodi

Lodi

e-mail: milenamaggio@hotmail.com

La microalbuminuria è un marcatore precoce di nefropatia diabetica e un fattore di rischio di malattia cardiovascolare (1). Numerosi studi clinici hanno evidenziato che farmaci ACE-inibitori (*Angiotensin-Converting Enzyme*) e ARBs (*Angiotensin Receptor Blockers*), inibitori del sistema renina-angiotensina, rallentano la progressione della microalbuminuria nei pazienti diabetici (2).

In uno studio comprendente 43 pazienti diabetici di tipo 2 Ikeda et al. hanno osservato che Olmesartan riduceva in maniera significativa la microalbuminuria (3).

Nello studio ORIENT (*Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*), 566 pazienti diabetici con nefropatia sono stati trattati con Olmesartan (10-40 mg/die) in aggiunta al preesistente trattamento antipertensivo. Tale farmaco determinava un maggior numero di morti cardiovascolari (10 vs 3) solo nei pazienti con preesistente malattia coronarica e pressione arteriosa (PA) inferiore a 120 mmHg. Gli eventi cardiovascolari non fatali erano sovrapponibili nei due gruppi (4).

Anche nello studio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial*), un maggiore rischio di morte cardiovascolare è stato osservato nei pazienti con malattia coronarica e PA <120 mmHg.

L'ultimo studio randomizzato, multicentrico, controllato, doppio-cieco pubblicato sull'argomento è il ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) (5), in cui sono stati arruolati 4447 pazienti diabetici tipo 2 normoalbuminurici con PA >135 mmHg (2232 in Olmesartan 40 mg/die e 2215 in placebo) con follow-up mediano di 3.2 anni. L'end point primario era il tempo di comparsa di microalbuminuria. La terapia con Olmesartan determinava un significativo ritardo di esordio della microalbuminuria rispetto al gruppo placebo (23%). Il target pressorio (PA <130/80 mmHg) era raggiunto in 48 mesi nell'80% dei pazienti in Olmesartan rispetto al 71% in placebo. Tutti i pazienti in Olmesartan raggiungevano valori di pressione sistolica e diastolica più bassi (-3.1/1.9 mmHg).

La mortalità cardiovascolare era più elevata nel gruppo in Olmesartan (0.7% rispetto allo 0.1% del gruppo placebo. P=0.01). I pazienti deceduti avevano una preesistente malattia coronarica ma, in assenza di malattia coronarica, la mortalità era simile nei due gruppi.

I risultati dello studio ROADMAP si prestano ad alcune considerazioni: a) la maggiore incidenza di eventi cardiovascolari è correlata a un maggiore effetto ipotensivo del farmaco?

La comparsa di eventi cardiovascolari mortali non dipende da una classe specifica di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina, bensì l'effetto nocivo si osserva solo nei pazienti normoalbuminurici e normotesi in cui tale sistema non è significativamente attivato. Inoltre, è nota l'esistenza di un effetto "J curve" nel trattamento dell'ipertensione, con un aumento della mortalità ai due estremi dei valori pressori ottenuti; b) gli eventi cardiovascolari osservati nello studio ROADMAP modificano la nostra opinione sull'effetto nefroprotettivo di Olmesartan e degli ARBs? I benefici di Olmesartan nei pazienti ipertesi sono superiori ai rischi cardiovascolari potenziali, sia per lo scarso potere statistico dell'analisi in relazione con l'esiguità dei morti per cause cardiovascolari nello studio ROADMAP sia per i numerosi studi pubblicati con altri ARBs, dove non sono emersi elementi a favore di un aumentato rischio cardiovascolare. Tuttavia, lo studio ROADMAP non ha permesso di dimostrare con sufficiente evidenza se l'effetto nefroprotettivo di Olmesartan sia da imputare a un maggiore effetto antipertensivo raggiunto o all'azione specifica del farmaco sull'emodinamica intrarenale, ritardando la comparsa della microalbuminuria.

L'inibizione del sistema renina-angiotensina ha un ruolo protettivo sul rene e la terapia precoce con ARBs può rallentare la comparsa di albuminuria, ma non si può tenere conto che il raggiungimento di un target pressorio eccessivamente basso nei pazienti diabetici con progressiva malattia coronarica aumenta il rischio di mortalità cardiovascolare.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1 (8287): 1430-2.
2. 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* 2001; 345 (12): 851-60.
3. Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S, Nabe K, Wada Y, Koshiyama H. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 117-8.
4. Imai E, Ito S, Haneda M, Chan JC, Makino H; ORIENT Investigators. Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT): rationale and study design. *Hypertens Res* 2006; 29 (9): 703-9.
5. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364 (10): 907-17.