

TERAPIA ANTIPERTENSIVA E DIABETE

A. TIENGO

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova, Padova

Il progressivo incremento dell'incidenza del diabete tipo 2, osservato negli ultimi anni e ulteriormente previsto nei prossimi decenni, ha rivalutato il concetto della prevenzione e riaffermato l'importanza dei fattori di rischio ambientali. Alcuni studi prospettici hanno dimostrato che il miglioramento dello stile di vita è in grado di ridurre nei soggetti a rischio l'incidenza del diabete di più del 50% (1, 2). Tra i fattori capaci di smascherare un diabete incipiente o di accelerare la storia naturale del diabete dalla ridotta tolleranza all'iperglicemia conclamata sono stati considerati i farmaci che possono interferire sul metabolismo del glucosio.

Nella popolazione diabetica, accanto agli agenti ipoglicemizzanti, i farmaci più usati sono gli antipertensivi per i seguenti motivi: l'ipertensione arteriosa è presente in circa il 60-80% dei diabetici, il diabete tipo 2 e l'ipertensione arteriosa costituiscono due elementi fondamentali della sindrome metabolica, la prevenzione delle complicanze cardiovascolari è il principale obiettivo del trattamento del diabete e della sindrome metabolica.

L'efficacia della terapia antipertensiva nella popolazione diabetica è stata ampiamente dimostrata da recenti studi prospettici, e ha indotto le organizzazioni scientifiche internazionali a prospettare nuove linee guida e un trattamento più aggressivo nei diabetici ipertesi.

La letteratura degli anni '90 ha considerato le possibili alterazioni metaboliche indotte dai farmaci antipertensivi e, tra questi, dai tiazidici e dai β -bloccanti (3). Studi a breve termine hanno dimostrato che i tiazidici e i β -bloccanti sono in grado di indurre insulino-resistenza e di alterare il compenso glicemico, mentre gli altri agenti antipertensivi sono stati considerati "neutri" o favorevoli l'utilizzazione del glucosio.

In particolare nell'ultimo decennio sono presenti studi significativi *in vivo* sul miglioramento dell'utilizzazione del glucosio insulino-indotta dopo trattamento con antagonisti del sistema renina-angiotensina e più recentemente con bloccanti i recettori dell'angiotensina I. Ultimamente si è cercato di chiarire, mediante la

rivalutazione della letteratura e i più recenti trial prospettici, se i vari trattamenti antipertensivi siano in grado di modificare l'incidenza del diabete, soprattutto raffrontando gli effetti dei farmaci antagonisti del sistema renina-angiotensina rispetto ai calcioantagonisti, ai β -bloccanti e ai diuretici.

Una recente rassegna, comparsa su "Diabetes Care" di quest'anno (4), è molto utile nel definire il problema e nel mettere ordine tra numerosi contributi della letteratura spesso non valutabili statisticamente o addirittura fuorvianti. Tra 250 studi comparsi nella letteratura anglosassone ne sono stati considerati solo 23 di cui uno studio caso-controllo, 8 studi di coorte e 14 trial controllati e randomizzati. Pur non arrivando a una vera metanalisi resa impossibile da insuperabili differenze delle metodologie adottate, la rassegna ci offre alcune conclusioni assai interessanti.

Tra gli studi di coorte, nessuno dei quali aveva per obiettivo gli effetti degli agenti antipertensivi sull'incidenza del diabete, il più rigoroso è l'ARIC (5) che evidenzia un aumento del rischio di diabete nei soggetti trattati con β -bloccanti. Nei trial controllati randomizzati nei quali l'incidenza del diabete era un obiettivo secondario, solo in alcuni veniva raffrontato il farmaco al placebo. Tra i più noti è da ricordare lo studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (6) nel quale la terapia con tiazidici induceva un aumento, peraltro non significativo, dell'incidenza del diabete, lo studio Hope (7) che in un gruppo di 5720 soggetti non ipertesi, ma ad alto rischio cardiovascolare, trattati con ramipril evidenziava nel corso di 4,5 anni una significativa riduzione del 34% della comparsa del diabete, risultato confermato in un più esiguo gruppo di soggetti con disfunzione del ventricolo sinistro trattato con enalapril (8) e, infine, lo studio CHARM (9) che dimostrava che anche il trattamento con antagonisti dei recettori dell'angiotensina (candesartan) eseguito in 5439 pazienti, era in grado di ridurre del 22% l'incidenza del diabete, risultato confermato anche se non in modo significativo nello studio SCOPE (10).

I trial degni di nota di comparazione tra differenti classi di farmaci sono i più numerosi. Tre di questi confermano il beneficio dei trattamenti a base di ACE-inibitori o di bloccanti il recettore dell'angiotensina sul rischio di nuovi casi di diabete nei confronti di altre terapie. Nello studio CAPP (11) su 10.413 soggetti ipertesi la terapia a base di captopril riduceva l'incidenza del diabete tipo 2 del 14% rispetto alla terapia con β -bloccanti o tiazidici; nello studio LIFE (12, 13), che comprendeva 7998 pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, si assisteva a una riduzione del 25% dell'incidenza del diabete nel corso di 4,8 anni nei soggetti trattati con losartan rispetto a un trattamento con atenololo; nello studio ALLHAT (14) su 14.816 ipertesi ad alto rischio vascolare la terapia con lisinopril otteneva una riduzione del diabete del 25% rispetto a quella con clortalidone.

Alcuni studi hanno anche sottolineato il beneficio del trattamento con calcioantagonisti a base di amlodipina e nifedipina (studi ALLHAT e INSIGHT rispettivamente) (14, 15).

Da tutti questi studi si può sostenere il beneficio degli antagonisti del sistema renina-angiotensina sul possibile sviluppo di nuovi casi di diabete rispetto ai trattamenti prolungati con diuretici e β -bloccanti.

Il limite di questi risultati è rappresentato dal fatto che in nessuno studio, anche nei trial controllati con placebo, l'incidenza del diabete rappresentava un "end point" predefinito e che negli studi di raffronto tra diversi trattamenti è difficile distinguere, sui risultati ottenuti, gli effetti negativi di un farmaco rispetto a quelli positivi di un altro tipo di trattamento. Per esempio i risultati dello studio LIFE (12, 13) possono riflettere gli effetti avversi dei β -bloccanti sul controllo metabolico invece degli effetti benefici dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina.

Nondimeno è importante sottolineare "l'efficacia metabolica" degli antagonisti del sistema renina-angiotensina che d'altra parte nella popolazione diabetica hanno dimostrato ampiamente i loro effetti benefici nella protezione renale e cardiovascolare.

Gli ACE-inibitori possono migliorare il controllo metabolico e la sensibilità insulinica interferendo sul meccanismo emodinamico e sulle diverse tappe dell'azione insulinica. Gli ACE-inibitori aumentano, infatti, il flusso sanguigno a livello muscolare favorendo il reclutamento del microcircolo e agendo positivamente sulla resistenza vascolare (16, 17). Tutto ciò si può tradurre in una migliore insulinizzazione e una migliore utilizzazione del glucosio a livello dei tessuti periferici. D'altra parte è noto che l'angiotensina I può interferire sulle tappe post-recettoriali dell'azione insulinica inibendo la fosforilazione della tirosina dell'IRS-1 e riducendo

l'attività della fosfoinositol-3-chinasi, tappa fondamentale nella cascata degli effetti metabolici dell'insulina. L'angiotensina I è in grado perciò di indurre insulino-resistenza e di ridurre il trasporto intracellulare di glucosio.

Gli studi *in vitro* di Folli (18), su cellule muscolari di aorta, e quelli di Velloso e Kahn (19) confermano che l'attivazione del sistema renina-angiotensina può indurre insulino-resistenza a livello vascolare e che gli antagonisti di tale sistema sono in grado di ripristinare l'azione insulinica. Carvalho e coll. (20) hanno anche dimostrato nell'animale che gli ACE-inibitori modulano le prime tappe dell'azione insulinica e che questi effetti possono essere simulati dalla somministrazione di bradichinina.

Il miglioramento dell'insulino-sensibilità, a livello cellulare, è stato evidenziato nel ratto obeso trattato con ACE-inibitori sulla base di un aumento del trasporto del glucosio e dell'attività dell'esochinasi (21). Oltre a questi effetti benefici emodinamici e metabolici degli antagonisti dell'angiotensina I, recentemente è stata prospettata una possibile attivazione da parte di molecole come il talmisartan (22) dei PPAR γ , che favoriscono l'azione insulinica, e il metabolismo degli acidi grassi.

Sulla base anche di queste considerazioni la scelta degli antagonisti del sistema renina-angiotensina come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa non va solo limitata al diabete tipo 1, ma va estesa anche al diabete tipo 2 come anche suggerito dalle raccomandazioni 2004 dell'American Diabetes Association (23).

Non va dimenticato peraltro che altre classi di farmaci come i β -bloccanti sono in grado, anche nella popolazione diabetica, di ridurre gli eventi e la mortalità cardiovascolare (24, 25) e possono comunque essere presi in considerazione nonostante i loro potenziali effetti di deterioramento del metabolismo glucidico e lipidico.

Affermare oggi che il trattamento con ACE-inibitori o con antagonisti dei recettori dell'angiotensina I costituisce una sicura modalità di prevenzione del diabete tipo 2 è per ora troppo impegnativo e ancora prematuro.

Per una risposta definitiva è necessario avere a disposizione alcuni trial controllati e randomizzati in cui la prevenzione del diabete rappresenti un obiettivo primario (4). Tre studi sono stati programmati e uno di questi potrà offrire risultati a breve termine.

Il DREAM Study (diabetes reduction approaches with medication) coinvolgerà 5269 soggetti con ridotta tolleranza al glucosio che saranno trattati con ramipril o rosiglitazone. L'ONTARGET Study (ongoing talmisartan alone and in combination with ramipril global end

point trial) è uno studio a doppio cieco che in 2300 pazienti studierà gli effetti di talmisartan, ramipril e di talmisartan + ramipril nel corso di 5,5 anni sulla patologia cardiovascolare e secondariamente sull'incidenza del diabete. Infine, lo studio NAVIGATOR che è il più avanzato e che, nel corso di 3 anni, in 7500 pazienti con ridotta tolleranza al glucosio sottoposti a terapia randomizzata con nateglinide, valsartan, nateglinide + valsartan, placebo, ha per obiettivo primario gli effetti dei vari tipi di trattamento sugli eventi cardiovascolari e sull'incidenza del diabete tipo 2.

Grazie a questi studi potremo confermare i benefici metabolici a lungo termine di alcune molecole della classe degli ACE-inibitori e degli antagonisti recettoriali in soggetti a rischio di diabete tipo 2 e prospettare il possibile uso di questi farmaci non solo a scopo antipertensivo, ma anche a scopo metabolico. D'altra parte, nella sindrome metabolica le varie espressioni cliniche rappresentate dalla ridotta tolleranza al glucosio o dal diabete tipo 2, dall'ipertensione arteriosa e dalla dislipidemia, possono essere determinate da comuni fattori genetici o patogenetici, prima fra tutti l'insulino-resistenza. Farmaci capaci di agire in modo significativo e protratto sull'insulino-resistenza potranno rappresentare un'efficace strategia nel trattamento della sindrome metabolica e nella prevenzione dei suoi principali eventi metabolici e cardiovascolari.

Bibliografia

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **344**, 1343-1350, 2001
2. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346**, 393-403, 2002
3. Lithell HOL: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* **14**, 203-209, 1991
4. Padwal R, Lampicis A: Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 247-255, 2004
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **342**, 905-912, 2000
6. Savage PH, Pressel SL, Curb D, Schon EB, Applegate WB et al: Influence of long-term, low dose, diuretic-based antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* **158**, 747-751, 1998
7. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Walffebuttel BHR, Zinman B: Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* **286**, 1882-1885, 2001
8. Vernes E, Ducharme A, Bourassan MG, Lessard M, White M, Tardif JC: Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. *Circulation* **107**, 1291-1296, 2003
9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson CL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* **362**, 759-766, 2003
10. Lithell H, Hansson L, Skoop I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalker P, Zanchetti A: The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principle results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* **21**, 875-886, 2003
11. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* **353**, 611-616, 1999
12. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* **359**, 995-1003, 2002
13. Lindholm LH, Ibsern H, Borch-Johnsen et al for the LIFE study group: Risk of new-onset diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* **20**, 1879-1886, 2002
14. The ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in the high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* **288**, 2991-2997, 2002
15. Mancia G, Brown M, Castagne A et al: Outcomes with nifedipine GITS or co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension* **41**, 431-436, 2003
16. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmidt MB, Dietze GJ: ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: roles of of brodykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* **277**, R332-336, 1999
17. McForlane sl, Kumar A, Sower JR: Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* **91**, 30H-37H, 2003
18. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bonchice JL, Feener EP: Angiotensin I inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. *J Clin Invest* **100**, 2158-2169, 1997
19. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR: Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci* **93**, 12490-12495, 1996

20. Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, Velloso LA, Saad MJ: Effect of captopril, losartan and brodykinin on early steps of insulin action. *Diabetes* **46**, 1950-1957, 1997
21. Jacob S, Henriksen EJ, Fogt DL, Dietze GJ: Effects oftrandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism* **45**, 535-541, 1996
22. Benson SC, Pershedsingh HA, Ho CI et al: Identification of telmisartan as a unique angiotensin I receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* **43**, 1-10, 2004
23. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* (suppl 1), S65-68, 2004
24. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* **356**, 1955-1964, 2000
25. UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* **317**, 713-720, 1998