

Il sistema renina-angiotensina (Parte seconda)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Il sistema renina-angiotensina è uno dei principali sistemi regolatori dell'apparato cardio-vascolare e del rene. I farmaci che ne bloccano la funzione si sono di recente dimostrati utili nel ridurre gli effetti dell'arteriosclerosi, mediati dall'ipertensione. Anche se questi nuovi concetti non riguardano direttamente la pediatria, essi costituiscono un bagaglio culturale indispensabile anche per il pediatra. Una recente revisione dell'argomento offre l'opportunità per aggiornare le nostre conoscenze: Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007;369:1208-19.

Il sistema renina-angiotensina e l'arteriosclerosi

Prove cliniche e sperimentali indicano chiaramente che l'attivazione del sistema renina-angiotensina è centrale in quasi tutti questi meccanismi:

- Infiammazione vascolare
- Produzione di ossigeno nascente
- Alterazioni della funzione endoteliale
- Rimodellamento di tessuto

Tutti questi meccanismi sono alla base della cascata dell'arteriosclerosi.

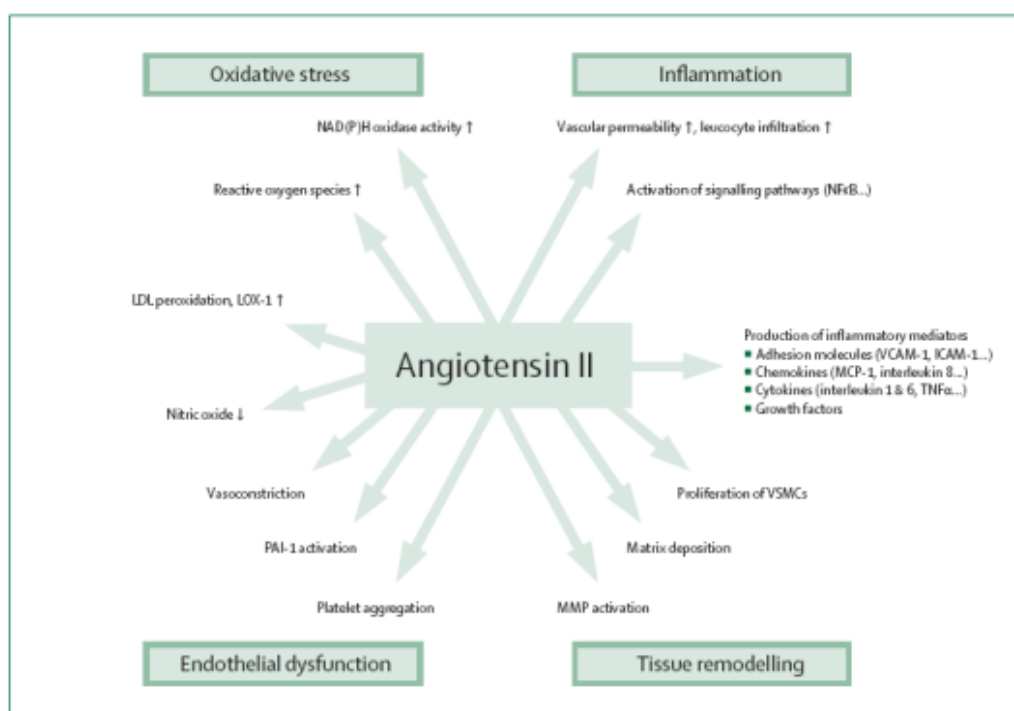
L'angiotensina II agisce legandosi ai recettori AT1 (recettore tipo 1 dell'angiotensina I; vedi Tabella 1 della parte prima), che rappresentano i maggiori effettori.

Come si vede nella Figura 4 la produzione di citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina 1, il tumor necrosis factor α e specialmente l'interleuchina 6, gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'arteriosclerosi.

La concentrazione di citochine circolanti si associa a una prognosi infausta in pazienti con arteriosclerosi coronarica. Sia l'interleuchina 6, sia i recettori AT1 (recettore tipo 1 dell'angiotensina I) sono stati dimostrati nelle placche arteriosclerotiche stabili e non stabilizzate: ci sono prove che l'interleuchina 6 aumenta l'espressione dei recettori AT1 dei vasi e che d'altra parte l'attivazione dei recettori AT1 aumenta la produzione di interleuchina 6. Inoltre un persistente stato proinfiammatorio sembra giocare un importante ruolo nella trasformazione di una placca arteriosclerotica in una placca vulnerabile, pronta alla rottura.

Figura 4. Rappresentazione schematica degli importanti effetti dell'angiotensina II sui meccanismi associati all'arteriosclerosi

ICAM-1 = molecole di adesione intercellulare. LOX-1 = recettori LDL lectina-simili ossidati. MCP-1 = proteine chemoattraenti i monociti. MMP = metalloproteinasi della matrice. PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno. VSMC = cellule muscolari lisce dei vasi. VCAM-1 = molecole di adesione vascolare.



La rottura della placca è stata collegata con l'attivazione delle metalloproteinasi della matrice (MMP) del CAP fibroso della lesione arteriosclerotica e ci sono prove che l'angiotensina II è coinvolta nell'attivazione delle metalloproteinasi della matrice, sia direttamente sia attraverso l'induzione della interleuchina 6.

Inoltre sia gli ACE inibitori che i farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina (ARB) diminuiscono l'espressione di molte molecole di adesione. Risulta quindi che le risposte infiammatorie croniche associate all'arteriosclerosi sembra siano modulate dall'angiotensina II a tutti i livelli e possano essere ridotte terapeutivamente con l'inibizione del sistema renina-angiotensina.

La produzione di ossigeno nascente, come il superossido e l'acqua ossigenata, promuove e mantiene il processo arteriosclerotico. L'angiotensina II stimola l'attività della NADP(H) e della xantina-ossidasi, che sono i principali produttori di radicali liberi di ossigeno nelle pareti vascolari. L'angiotensina II inoltre promuove l'ossidazione del colesterolo LDL e l'espressione dei recettori LDL ossidati lectina-simili presenti nelle cellule endoteliali. D'altra parte lo stesso ossidativo determina l'infiammazione dei tessuti e i danni dovuti alla formazione di citochine stimolanti.

L'endotelio gioca un ruolo importante nella regolazione della funzione vascolare. Molti studi clinici riportano che la disfunzione endoteliale periferica e coronarica contribuisce ad aumentare il rischio di eventi cardiovascolari. L'angiotensina II si è dimostrata capace d'iniziare e di mantenere molti meccanismi che contribuiscono a danneggiare la funzione endoteliale, come la degradazione accelerata dell'ossido nitrico e la riduzione della vasodilatazione endotelio dipendente. L'attivazione del sistema renina-angiotensina non solo promuove la vasocostrizione e la formazione esagerata della matrice extracellulare e delle metalloproteinasi della matrice, ma aumenta inoltre la migrazione e la proliferazione delle cellule

muscolari lisce dei vasi, aumenta la sintesi dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e stimola la liberazione di citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina 6.

Si sa che un'aumentata concentrazione di cellule progenitrici, che si pensa mantengano l'integrità dell'endotelio vascolare, si associa a una favorevole prognosi cardiovascolare in pazienti con malattia arteriosa coronarica. Il trattamento con inibitori del recettore dell'angiotensina II aumenta il numero dei progenitori delle cellule endoteliali rigenerate, che può contribuire a indurre i benefici effetti cardiovascolari, visti con il blocco dei recettori dell'angiotensina II.

Si è visto che l'inibizione ACE in pazienti con malattia arteriosa coronarica e/o con ipertensione migliora la funzione endoteliale. In pazienti ad alto rischio senza segni d'insufficienza cardiaca, è stato visto (*Heart Outcoma Prevention Evaluation*) che il trattamento con ramipril riduce il numero delle morti, d'infarto del miocardio e di stroke del 22%. Risultati simili (<20%) sono stati osservati anche in studi Europei.

Sono in corso studi per valutare se i bloccanti i recettori dell'angiotensina II determinino risultati simili a quelli ottenuti con gli ACE inibitori.

Sistema renina-angiotensina e diabete tipo 2

Il blocco del sistema renina angiotensina diminuisce la resistenza all'insulina, che rappresenta la base fisiopatologica della sindrome metabolica e del diabete tipo 2. I meccanismi secondo i quali aumenta l'insulina sensibilità includono:

- La migliore perfusione del muscolo scheletrico
- Il miglioramento degli scambi microvascolari
- L'aumentata perfusione delle isole pancreatiche
- La riduzione degli effetti diretti dell'angiotensina II sulle β cellule pancreatiche da parte di un sistema renina-angiotensina locale all'interno delle isole, che porta a una perdita della funzione delle β cellule pancreatiche

Sappiamo inoltre che l'attivazione del sistema renina-angiotensina si associa con la fibrosi delle sole pancreatiche negli animali con diabete tipo 2.

Molti studi clinici hanno dimostrato che la frequenza dell'inizio del diabete tipo 2 può essere ridotta dall'uso degli ACE inibitori e dei farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina (vedi Figura 5).

I dati ricavati da queste ricerche confermano che:

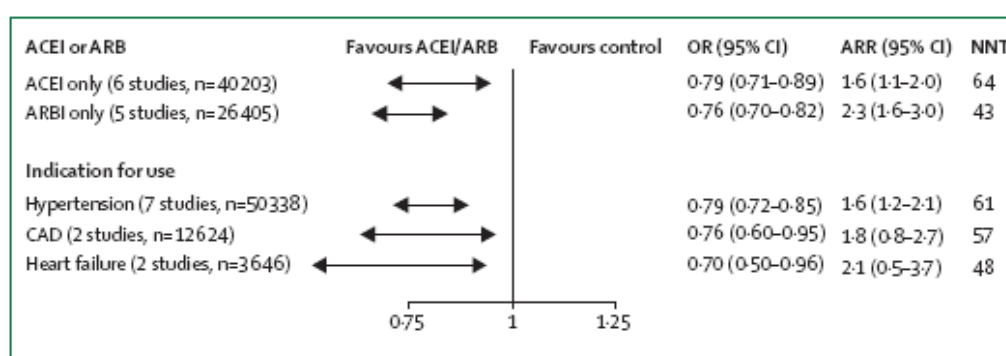
- I diuretici che stimolano il sistema renina-angiotensina sono pericolosi;
- Gli ACE inibitori e i farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina sono efficaci;
- I calcio antagonisti che non agiscono sul sistema sono neutrali.

Complicazioni del diabete

Il blocco del sistema renina-angiotensina riduce la frequenza delle varie complicazioni del diabete, inclusa la nefropatia diabetica. D'altra parte nei pazienti diabetici ad alto rischio il blocco del sistema renina-angiotensina riduce la mortalità e la morbilità cardio-vascolare.

Figura 5. Rischio di sviluppare diabete tipo 2 con gli ACE inibitori e con i farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina, in confronto con altri trattamenti anti-ipertensivi.

In questa metanalisi gli ACE inibitori abbassano il rischio di sviluppare diabete tipo 2 del 21%, mentre i bloccanti i recettori dell'angiotensina del 24%. In un'altra metanalisi la riduzione del rischio è rispettivamente del 27% e del 23%. ACEI = inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina. ARB = blocco dei recettori dell'angiotensina. ARR = rischio relativo aggiustato. CAD = coronaropatia. NNT = numero di intenzione di trattare. OR = odd ratio.



L'albuminuria è un segno precoce di nefropatia diabetica e rappresenta inoltre un indicatore di rischio cardio-vascolare. La microalbuminuria predice infatti gli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete, in quelli con ipertensione e nella popolazione in generale. Questa conoscenza fa pensare che

l'abbassamento dell'albuminuria sia un importante obiettivo della terapia anti-ipertensiva, specialmente in pazienti con diabete e alterazioni della tolleranza glucidica. Vi sono prove cliniche che la riduzione dell'albuminuria si associa a una migliore prognosi renale e cardiovascolare (vedi Figura 6).

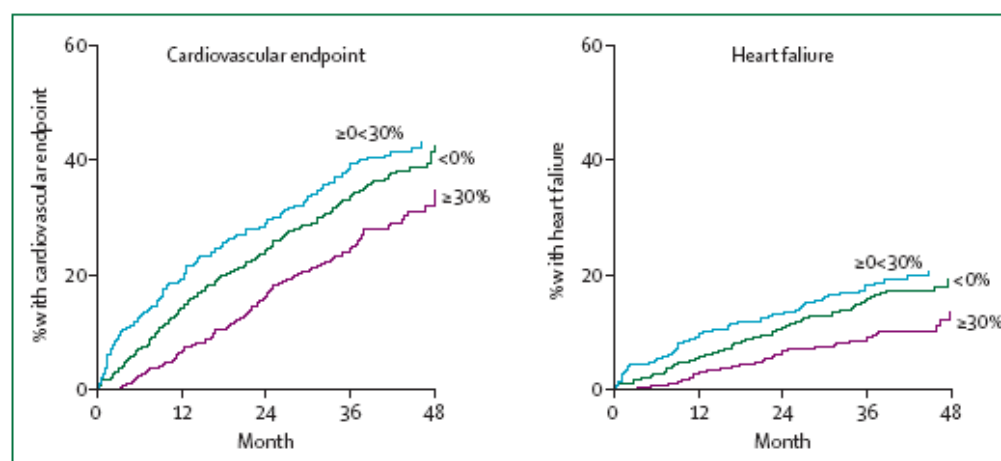


Figura 6. Le modificazioni dell'albuminuria predicono l'insorgenza della patologia cardio-vascolare e l'insufficienza cardiaca in pazienti con nefropatia diabetica evidente (Zeeuw D et al. *Circulation* 2004;110:921-7).

Il blocco del sistema renina-angiotensina previene l'inizio della microalbuminuria e riduce la proteinuria. Oltre a essere renoprotettivi, gli ACE inibitori e i farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina sembrano ridurre le sofferenze cardio-

vascolari nei pazienti diabetici, diminuendo la morbilità e la mortalità.

Pazienti con insufficienza renale in stadio avanzato, special-

mente se diabetici, sono a elevato rischio cardio-vascolare. Il blocco del sistema renina angiotensina in questi pazienti è sicuro ed efficace.

CONCLUSIONI

Il miglioramento del rischio cardiovascolare nei pazienti, in seguito al blocco del sistema renina angiotensina, è causato dalla riduzione della pressione arteriosa, ma comprende anche altri importanti aspetti non emodinamici. I farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina e gli ACE inibitori agiscono, con azioni provate, nel ridurre il danno dell'organo bersaglio in queste condizioni:

- Ipertensione
- Arteriosclerosi
- Diabete

Nuovi aspetti del sistema renina-angiotensina continuano a emergere: essi possono rappresentare l'obiettivo di nuove strategie terapeutiche.

Conflitto d'interessi

Gli Autori sono consulenti e lettori a favore di MSD, Novartis, Takeda, AstraZeneca, Sanofi Aventis, Bristol Meyers-Squibb, Sankyo, Asche Chiesi, Servier, Boehringer Ingelheim, Salvay, Abbott e Roche. Alcuni di loro hanno ricevuto aiuti e fondi per le ricerche. Nessuno di loro è risultato avere un contratto d'impiego nelle Aziende o di far parte del Consiglio direttivo delle Aziende.