

ACE-inibizione e prevenzione del rischio cardiometabolico

Claudio Borghi

Dipartimento di Medicina Interna,
dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche
Università di Bologna

Tenere sotto controllo sia i fattori emodinamici che quelli metabolici determinanti il rischio cardiovascolare è fondamentale per ridurre mortalità e morbilità. L'ACE-inibizione con zofenopril sembra in grado di agire contemporaneamente sui diversi fattori predisponenti al rischio

Vi è ormai comune accordo sul concetto che per ridurre efficacemente il rischio cardiovascolare occorre tenere sotto controllo i diversi fattori di rischio che concorrono a determinarlo.

Gli studi osservazionali indicano che l'ipertensione arteriosa è di per sé associata a circa il 50% dei casi di mortalità e morbilità cardiovascolare (*Plos Med* 2005; 2: e133), ma nella grande maggioranza dei casi (75-85%) questo disturbo si accompagna ad altri fattori di rischio, specie di natura metabolica, al punto che si può parlare di rischio cardiometabolico. Tra le forme di espressione del rischio cardiometabolico, un ruolo centrale è svolto dalla sindrome metabolica.

La prevalenza di questa condizione è in drammatica crescita nel mondo occidentale e la sua presenza si associa ad un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari (*J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14), soprattutto in pazienti che presentano già altri fattori di rischio, come l'ipercolesterolemia o l'ipertensione arteriosa. Tenere sotto controllo i diversi determinanti di rischio cardiometabolico può costituire una sfida ardua, ma le più recenti evidenze sembrano suggerire che la medicina moderna abbia a disposizione alcuni strumenti che potrebbero avvicinare questo importante obiettivo.

Il "filo rosso"

Le più recenti evidenze mostrano che l'iperglicemia, il diabete, l'iperlipemia, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, che sono i principali determinanti del ri-

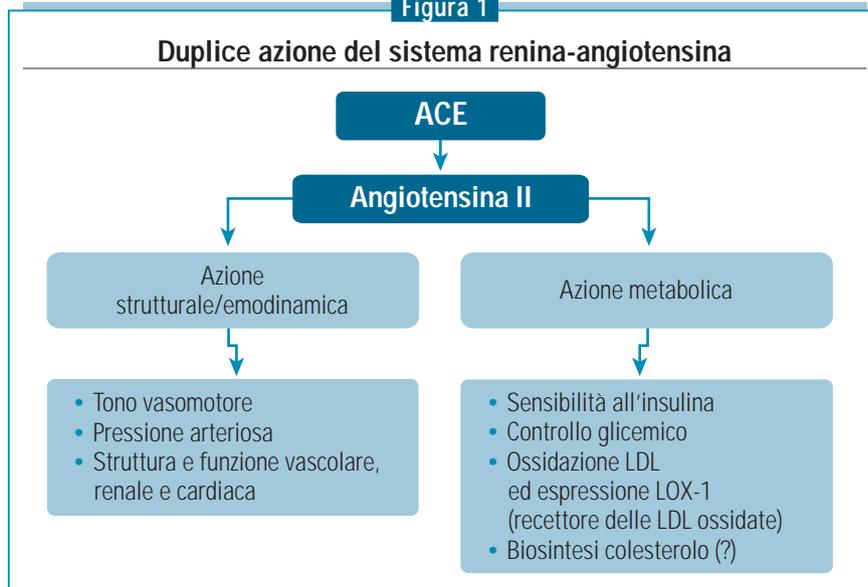
schio cardiometabolico, sono fattori accomunati dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). L'angiotensina II (Ang II), effetto finale del SRAA, esplica infatti non solo, com'è noto da tempo, un'azione emodinamica-strutturale, ma anche metabolica (*figura 1*): un aumento del C-LDL circolante è infatti associato ad un incremento dell'ACE a livello vascolare (*Horm Metab Res* 2007; 39: 801) e condizioni di iperinsulinemia ed elevate LDL ossidate (altamente aterogene) determinano un'iperattivazione dei recettori AT1 dell'Ang II, suggerendo quindi come l'iperattivazione del SRAA possa costituire il "filo rosso" che unisce le alterazioni di natura metabolica ed emodinamica e le malattie cardiovascolari (*Hypertens* 2007; 49: 953).

Su queste basi, il blocco del SRAA è ri-

tenuto una strategia valida per produrre un beneficio sia di natura emodinamica che metabolica, agendo sui due versanti che determinano il rischio cardiometabolico. Gli ACE-inibitori (ACE-I) possono svolgere un ruolo cruciale in questo senso e alcuni di essi presentano peculiarità che sembrano renderli particolarmente adatti a controllare il rischio metabolico. Questi farmaci sono infatti innanzitutto validi antipertensivi, controllando così uno dei principali determinanti del rischio cardiometabolico. Uno studio di Malacco et al (*Adv Ther* 2007; 24: 1006), con zofenopril, ha dimostrato che l'effetto antipertensivo è evidente anche in pazienti con sindrome metabolica, il cui controllo pressorio è spesso più difficoltoso.

Gli ACE-I sono dotati di neutralità metabolica. Alcuni dati provenienti dallo

Figura 1

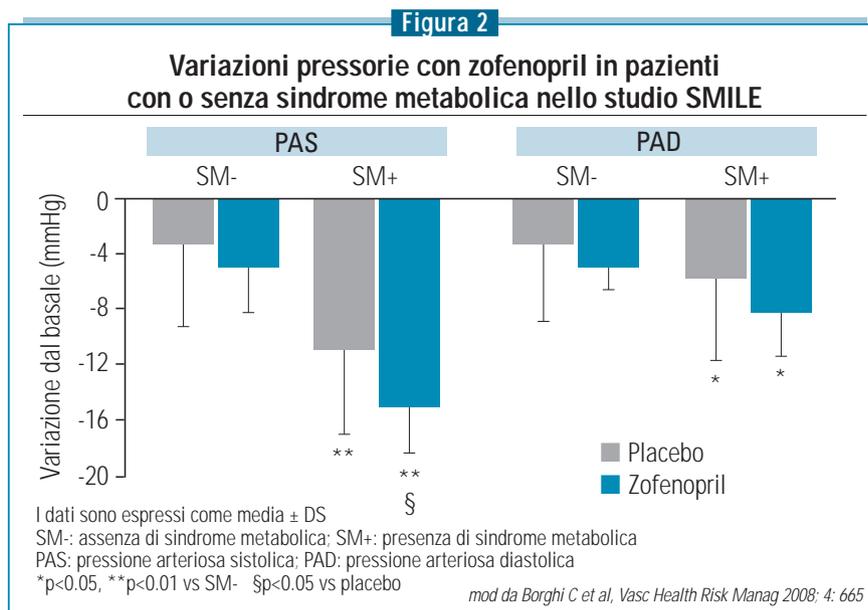


studio SMILE, con zofenopril, sembrano suggerire anche un lieve miglioramento della colesterolemia. Questo effetto potrebbe essere legato al fatto che l'Ang II sembra aumentare la produzione endogena di colesterolo (*Atherosclerosis* 1999; 146: 249). L'effetto accessorio sulla colesterolemia riscontrato con zofenopril potrebbe essere legato alla sua capacità di inibire l'ACE tissutale in maniera costante e persistente, più efficacemente di altri ACE-I (*Br J Clin Pharmacol* 1999; 28: 115S).

L'elevata affinità per l'ACE tissutale non è l'unica peculiarità di zofenopril potenzialmente benefica sul piano metabolico. Un'altra caratteristica riguarda la capacità del gruppo sulfidrilico -SH di questa molecola di agire come "scavenger" di radicali liberi, aumentando così la disponibilità di ossido nitrico (NO) prodotto dall'endotelio vasale (*Am Heart J* 2004; 148: e5). L'aumentata disponibilità di NO sembra anche migliorare la trasduzione intracellulare del segnale insulinico, migliorando la sensibilità insulinica (*J Cell Physiol* 2003; 196: 171). L'affinità per l'ACE tissutale e la presenza del gruppo -SH sembrano inoltre alla base dell'azione antiaterosclerotica evidenziata con zofenopril in alcuni studi sull'animale (*Int J Cardiol* 2001; 81: 107).

Benefici clinici

Tali osservazioni trovano riscontro sul piano clinico, soprattutto nei risultati dello studio SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation), che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di zofenopril in una popolazione con un elevato profilo di rischio cardiometabolico come i pazienti con infarto miocardico. Lo studio, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, ha arruolato 1556 pazienti con infarto miocardico anteriore non sottoposti a terapia trombolitica, trattati con zofenopril o placebo entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi. Dallo studio è emerso, fra l'altro, che nei pazienti con una pregressa storia di ipertensione il trattamento per 6 settimane con zofenopril riduce significativamente del 39.3% il rischio relativo di morte a 1 anno, con un benefi-



cio più evidente che nei pazienti normotesi (*Am J Hypertens* 1999; 12: 665). In una ulteriore analisi dello studio SMILE, il trattamento con zofenopril per 6 settimane ha ridotto significativamente la mortalità e l'incidenza di insufficienza cardiaca cronica rispetto a placebo (p=0.001) anche nei diabetici e in misura maggiore rispetto ai non diabetici (*Diabetes Care* 2003; 26: 1862). Una successiva analisi post hoc dello stesso studio, su 1418 pazienti, ha dimostrato che, al termine delle 6 settimane di trattamento, la riduzione pressoria con zofenopril nei pazienti

con sindrome metabolica è risultata più evidente che nei pazienti senza questa condizione (*figura 2*). Nei pazienti con sindrome metabolica trattati con zofenopril si è inoltre osservato un beneficio evidente sia precocemente (a 6 settimane), che dopo 1 anno (*Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 665) (*figura 3*), suggerendo come il ricorso ad un unico trattamento in grado di agire contemporaneamente sul profilo emodinamico e su quello metabolico sembra essere particolarmente adatto nel ridurre il rischio cardiometabolico.

