

DISFUNZIONE RENALE CRONICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:  
UNA NUOVA EPIDEMIA

Prolozione ai corsi del prof. Giacomo Deferrari, Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia

La disfunzione renale cronica (DRC) rappresenta un importante problema di sanità pubblica mondiale. La National Kidney Foundation ha recentemente fornito la definizione e la classificazione in stadi della DRC. Gli stadi 1 e 2 della DRC sono caratterizzati dalla presenza di microalbuminuria o di proteinuria, talora alterazioni del sedimento urinario e ipertensione arteriosa, in assenza di alterazioni del filtrato glomerulare (FG) (stadio 1) o con un FG compreso tra 60 e 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (stadio 2). Gli stadi 3 e 4 della DRC sono caratterizzati dalla riduzione del FG al di sotto di 60 e rispettivamente 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. In questi stadi compaiono anemia, nicturia, astenia, aumento della creatinemia e poi dell'azotemia. Lo stadio 5 della DRC è quello dell'insufficienza renale terminale (ESRD), caratterizzata da molteplici alterazioni d'organo, che richiede il trattamento sostitutivo della funzione renale mediante dialisi o trapianto.

Nella pratica clinica il metodo più comunemente utilizzato per stimare il FG è il dosaggio della creatinina nel siero. Infatti, la concentrazione sierica della creatinina è proporzionale al FG misurato con metodi precisi ma poco utilizzabili nella pratica clinica come la clearance dell'inulina. Purtroppo, esistono vari fattori che modificano la curva che correla creatinina e FG, in particolare le variazioni nella produzione muscolare di creatinina e le sue variazioni nell'escrezione renale ed extrarenale. Inoltre, la creatinina, benché sia l'indice più precoce di insufficienza renale, è comunque un indice tardivo, poiché aumenta nel siero solo in presenza di una riduzione del FG al di sotto di 60 ml/min. Vari studi hanno infatti dimostrato da tempo che è molto rilevante (circa il 40%) la quota di pazienti che, pur in presenza di una creatinemia normale presenta una riduzione del FG. Ciò è più frequente nelle femmine, nella malnutrizione e negli anziani, nei quali le masse muscolari si riducono fisiologicamente.

Solo recentemente sono state sviluppate formule che permettono una stima abbastanza accurata del FG dalla creatinemia. Queste formule tengono conto di importanti fattori confondenti quali l'età, il sesso e le masse muscolari e hanno permesso di cambiare radicalmente le nostre conoscenze sulle prevalenze dell'insufficienza renale.

Negli Stati Uniti è stato riportato, in studi su grandi casistiche (NHANES III, KAISER, etc.) che almeno il 12% della popolazione adulta è affetta da DRC. La DRC rappresenta quindi un problema sanitario rilevante sovrapponibile a quello di altre patologie maggiormente note come l'ipertensione arteriosa, il diabete o l'obesità. È noto, infatti, che il numero di pazienti affetto da ipertensione arteriosa, diabete e obesità è enorme sia in Europa che negli USA che in Cina. In

questi pazienti ad alto rischio e così numerosi, uno studio americano, lo studio KEEP, ha dimostrato, su oltre 10.000 soggetti, che la prevalenza della DRC è enorme e si avvicina al 50%; questi numeri sono ancora più elevati se questi pazienti sono anziani.

La DRC non necessariamente progredisce fino allo stadio di ESRD ma contribuisce invece in maniera significativa ad aumentare il rischio cardiovascolare. Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nel mondo occidentale e anche in Italia e raggiungono quasi il 40% dei casi nei maschi e il 50% nelle femmine. È anche ben noto che le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei pazienti affetti da ESRD, stadio nel quale il rischio cardiovascolare, a parità di età e sesso, è addirittura 100 volte superiore rispetto a quello di un soggetto non nefropatico. È stato recentemente dimostrato che il rischio di sviluppare queste complicanze cardiovascolari è già aumentato anche nella DRC iniziale e tende a crescere con il progredire della malattia renale. Quindi il paziente con DRC deve essere considerato a rischio cardiovascolare elevato come e forse più di chi ha altri fattori di rischio quali ad esempio alterazioni della colesterolemia. Per tale motivo la National Kidney Foundation (NKF) raccomanda di inserire i pazienti affetti da DRC nella categoria a rischio cardiovascolare più elevato.

### **Disfunzione renale cronica e rischio cardiovascolare**

#### *Aumentata escrezione urinaria di albumina*

Nella popolazione generale l'associazione tra albuminuria e mortalità era stata già segnalata dallo studio di Framingham e successivamente dagli studi NHANES I e II. Recentemente lo studio PREVEND, condotto su oltre 40.000 cittadini olandesi, ha dimostrato che il raddoppio dell'escrezione urinaria di albumina era associato a un aumento del 30% del rischio di mortalità cardiovascolare. Più recentemente il ruolo dell'albuminuria come predittore di malattia cardiovascolare è stato dimostrato anche in pazienti ad alto rischio come gli ipertesi, i diabetici e i soggetti con cardiopatia già nota.

Nell'ipertensione arteriosa un'aumentata escrezione urinaria di albumina si associa simultaneamente a elevata prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra specie concentrica e ad aumentato spessore della parete carotidea. La valutazione dell'albuminuria inoltre consente l'identificazione a costi contenuti dei pazienti ipertesi a più elevato rischio cardiovascolare. Infatti, le reti neurali, sistema di analisi capace di integrare l'albuminuria con la determinazione routinaria degli altri fattori di rischio cardiovascolare, consentono di ottenere, a basso costo, un'accurata stratificazione del rischio cardiovascolare globale sovrapponibile a quella che si ottiene con la valutazione del danno d'organo mediante le metodiche ultrasonografiche ad alto costo. Infine, nell'ipertensione arteriosa la microalbuminuria così come la proteinuria rappresenta in studi prospettici un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare e di cardiopatia ischemica.

Nel diabete mellito l'aumentata escrezione urinaria di albumina non soltanto contribuisce in modo indipendente alla progressione del danno renale, ma è un noto predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare anche quando è di poco superiore ai valori normali.

Infine, anche nel paziente con cardiopatia già nota l'entità dell'albuminuria si è dimostrata un predittore indipendente e particolarmente potente di morbilità e mortalità cardiovascolare. Nello studio HOPE la microalbuminuria era associata a un aumento del 61% del rischio di ictus, infarto miocardico o morte cardiaca e al raddoppio del rischio di morte per ogni causa.

#### *Riduzione del Filtrato Glomerulare*

Nella popolazione generale lo studio NHANES II ha documentato in oltre 6000 soggetti che l'insufficienza renale è un potente predittore indipendente di mortalità totale e cardiovascolare. Ancora più recentemente è stato pubblicato uno studio che ha utilizzato come fonte di dati 1.120.295 pazienti ambulatoriali afferenti al Medicare System Californiano. Lo studio ha dimostrato

che l'incidenza di complicanze cardiovascolari era significativamente più elevata nei pazienti con DRC. Pur con il limite della selezione del campione, basato sui codici di diagnosi (DRG) del sistema pubblico di assistenza, i risultati di questa analisi sono particolarmente significativi perché si riferiscono ad una popolazione di enormi dimensioni.

La DRC si è dimostrata ancor più un sicuro predittore di outcome cardiovascolare sfavorevole in pazienti a rischio cardiovascolare già aumentato.

L'ipertrofia ventricolare sinistra, che nella popolazione generale è considerata un fattore di rischio di cardiopatia ischemica, è altamente frequente in corso di ipertensione arteriosa con DRC dove è considerata una condizione patologica già manifesta al punto da diventare oggetto primario di prevenzione cardiovascolare. La prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra aumenta progressivamente col ridursi del FG e nella fase di ESRD che richiede l'inizio del trattamento dialitico è addirittura pari all'80%. Inoltre, nei pazienti ipertesi lo studio HOT ha recentemente dimostrato che il rischio di sviluppare a lungo termine eventi cardiovascolari gravi era raddoppiato o addirittura triplicato nel gruppo con lieve DRC rispetto ai soggetti con normale funzione. Questi dati rappresentano la conferma di uno studio a elevata numerosità pubblicato alla fine degli anni '80 che aveva dimostrato come valori di creatininemia appena sopra la norma fossero associati a un'incidenza di mortalità tre volte superiore a quella osservata nei soggetti con normale funzione renale.

Anche nel diabete, che di per sé presenta già un rischio cardiovascolare elevato, la presenza di nefropatia clinica e DRC determina un raddoppio degli eventi cardiovascolari come è evidenziato da una recente metanalisi su 3200 pazienti diabetici con nefropatia clinica e 6590 diabetici senza nefropatia.

Inoltre, lo studio HOPE, condotto su una coorte di pazienti con patologia cardiovascolare e almeno un altro fattore di rischio, ha dimostrato che nel gruppo con FG uguale o inferiore a 65 ml/min era presente una aumentata incidenza dell'end-point primario combinato costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus cerebrale non fatale. Nello stesso studio anche l'incidenza di mortalità totale, di mortalità cardiovascolare, di infarto miocardico non fatale e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco era significativamente più elevata nei pazienti con DRC lieve rispetto a quelli con funzione renale nella norma. Il valore di FG è inoltre un predittore indipendente di mortalità in pazienti con cardiopatia ischemica conclamata. In uno studio che ha valutato il tasso di sopravvivenza a 5 anni in pazienti ospedalizzati in Unità Coronarica la mortalità aumentava progressivamente nei soggetti che al momento del ricovero presentavano valori di FG più ridotti. Inoltre, l'incidenza di morte e di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti a procedure di rivascolarizzazione aumentava nel gruppo con insufficienza renale progressivamente più avanzata.

#### *Meccanismi Patogenetici*

La causa principale dell'associazione tra DRC e complicanze cardiovascolari sembra essere legata sia all'aumentata prevalenza dei fattori di rischio tradizionali, sia allo sviluppo di fattori non tradizionali, propri della DRC. La prevalenza di ipertensione arteriosa, diabete, obesità e dislipidemia è infatti più elevata nei pazienti con DRC iniziale che nei soggetti con normale funzione renale. Con il progredire dell'insufficienza renale verso l'ESRD entrano in gioco altri fattori in grado di aumentare il rischio di patologia cardiovascolare come l'iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema simpatico, l'anemia, le anomalie del metabolismo calcio-fosforo, l'aumento dello stress ossidativo, la iperomocisteinemia, le alterazioni della coagulazione e il progressivo sovraccarico di volume. Infine, nel paziente trapiantato di rene l'impiego cronico di farmaci immunosoppressori contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare. Dall'esposizione a questi fattori di rischio, direttamente, o attraverso uno stadio intermedio caratterizzato dalla comparsa e dalla progressione del danno d'organo subclinico, si può

giungere allo sviluppo di quegli eventi cardiovascolari maggiori che possono condizionare pesantemente la prognosi di questi pazienti.

### **Aspettative terapeutiche**

In assenza di studi clinici prospettici ed estrapolando ai pazienti con DRC le evidenze supportate dai grandi trial clinici condotti nella popolazione generale è ragionevole pensare che la riduzione dei valori pressori possa determinare un miglioramento della prognosi.

Lo studio SHEP è l'unico trial d'intervento a elevata numerosità attualmente disponibile che abbia valutato l'effetto della riduzione pressoria, ottenuta con un regime terapeutico basato su diuretici, sull'incidenza di eventi cardiovascolari in relazione alla funzione renale. Nel gruppo in trattamento attivo il numero di eventi cardiovascolari/anno era significativamente minore rispetto al gruppo di controllo per ogni valore di creatinemia, ma la differenza più significativa tra i due gruppi si rilevava nei soggetti con disfunzione renale lieve.

Per quanto riguarda l'effetto cardioprotettivo addizionale di particolari classi di farmaci antiipertensivi, lo studio HOPE ha dimostrato che l'inibizione del sistema renina-angiotensina con un ACE-inibitore è in grado di ridurre l'incidenza di morte sia cardiovascolare che totale proprio nel gruppo con DRC, mentre nessuna differenza si è osservata negli stessi end-point tra i pazienti trattati e quelli in placebo nel sottogruppo con normale funzione renale.

Recentemente lo studio PREVEND ha dimostrato che il trattamento con un ACE-inibitore è in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al placebo proprio nei pazienti con albuminuria maggiore di 50 mg/die, rendendoli simili, quanto a eventi cardiovascolari, ai pazienti normoalbuminurici.

Infine un approccio multifattoriale intensivo costituisce la strategia ottimale, come dimostrano i risultati di uno studio condotto su diabetici microalbuminurici, in cui un trattamento intensivo, basato sullo stretto controllo della pressione arteriosa e della glicemia, sull'uso di farmaci ad azione inibente il sistema renina-angiotensina, di statine e di terapia antiaggregante, riduceva significativamente non solo l'evoluzione verso la nefropatia clinica conclamata ma anche le malattie cardiovascolari.

In conclusione, appare indispensabile che il Nefrologo ma anche altri specialisti (internista, diabetologo e cardiologo) e i medici di famiglia siano sensibilizzati a identificare precocemente e quindi trattare in modo intensivo i pazienti con disfunzione renale cronica lieve moderata.