

Nefropatia e rischio cardiovascolare

**FRANCESCO LOCATELLI,
SABINA LIBARDI, PIETRO POZZONI,
MONICA LIMARDO**

Divisione di Nefrologia e Dialisi,
Ospedale A. Manzoni, Lecco

Introduzione

L'insufficienza renale colpisce quasi la metà della popolazione generale

L'insufficienza renale cronica (IRC) interessa una quota considerevole e consistente della popolazione generale. In una recente analisi condotta su un campione rappresentativo della popolazione adulta degli Stati Uniti tra il 1999 e

il 2000, la prevalenza di insufficienza renale di grado da moderato a severo, pari ad un filtrato glomerulare (FG) compreso tra 15 e 59 ml/min/1,73 m², e di grado lieve, FG compreso tra 60 e 89 ml/min/1,73 m², è risultata essere pari al 4,4% e al 36,3% rispettivamente, interessando, nei suoi vari gradi, quasi la metà della popolazione generale.

Una diffusione di tale ampiezza è destinata ad avere ricadute molto pesanti, non soltanto per la salute dei pazienti affetti, ma anche in termini di spesa pubblica: l'IRC è spesso caratterizzata dalla progressione verso l'uremia terminale, con necessità di attuare un trattamento renale sostitutivo cronico (nella maggior parte dei casi iniziando con la dialisi). Alla fine del 2004 circa 1.783.000 persone in tutto il mondo ricevevano un trattamento per IRC; 1.371.000 (77%) ricevevano un trattamento dialitico e 412.000 (23%) vivevano grazie ad un trapianto renale funzionante. Questi numeri sono il 20% più alti di quelli riportati in un'equivalente indagine condotta nel 2001 e rappresentano una crescita annuale di circa il 6% rispetto all'anno 2003. Da una estrapolazione dei dati del 2004 e considerando il tasso di crescita degli anni 2003-2004 ci si può aspettare, per il 2010, quasi due milioni di pazienti dializzati.

RIASSUNTO

L'insufficienza renale cronica (IRC) interessa una quota significativa della popolazione ed è spesso caratterizzata dalla progressione verso l'uremia terminale, con necessità di un trattamento dialitico sostitutivo. L'IRC, sin dalle fasi iniziali, è associata ad un rischio cardiovascolare estremamente elevato, con un aumento che va di pari passo con il progressivo esaurirsi della funzione renale. Negli ultimi anni infatti, numerosi studi hanno evidenziato come anche la presenza di un danno renale modesto, definito clinicamente dal riscontro di un filtrato glomerulare soltanto lievemente ridotto o dalla sola presenza di microalbuminuria, rappresenti una condizione indipendentemente predittiva di sviluppo di eventi cardiovascolari, in misura cioè non completamente giustificata dalla coesistenza di altri fattori

di rischio cardiovascolare. Le possibili spiegazioni patogenetiche di questa associazione non sono ancora del tutto chiare, potendo essere legate sia alla condivisione di meccanismi patogenetici, che alla capacità dei fattori renali e cardiovascolari di favorirsi e potenziarsi reciprocamente. L'evidenza di una stretta associazione tra patologia renale e rischio cardiovascolare pone le basi per una più ampia e dettagliata stratificazione del rischio cardiovascolare dei pazienti con IRC e suggerisce l'opportunità di intraprendere adeguate e tempestive strategie di prevenzione cardiovascolare, iniziando già dalle primissime fasi di evoluzione delle nefropatie. Purtroppo questo obiettivo si scontra con una realtà clinica in cui molto spesso si assiste sia ad un tardivo riconoscimento del danno renale che al tardivo invio dei pazienti nefropatici alle cure del nefrologo.

Contemporaneamente, l'IRC presenta un elevato rischio per i pazienti di sviluppare patologie cardiovascolari e di morire per esse. Con il progressivo esaurirsi della funzione renale il rischio cardiovascolare (CV) aumenta: se infatti i pazienti con un FG compreso tra 45 e 59 ml/min/1,73 m² presentano un rischio di sviluppare eventi cardiovascolari aumentato di circa il 40% rispetto ai pazienti con funzione renale normale o soltanto lievemente ridotta (FG >60 ml/min/1,73 m²), lo stesso rischio risulta aumentato del 240% nei pazienti con FG inferiore a 15 ml/min/1,73 m² (Tabella 1).

Il rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da IRC è effettivamente tale che, come dimostrato in un recente studio osservazionale su larga scala, la probabilità che questi pazienti hanno di andare incontro a morte da causa cardiovascolare è decisamente più elevata di quella di vivere fino al raggiungimento dell'uremia terminale (Tabella 2). È sorprendente che questo avvenga a tutti gli stadi di insufficienza renale, anche a quelli più avanzati. Sarà interessante verificare su casistiche italiane se ciò sia vero anche nella nostra popolazione di pazienti con IRC; al momento infatti mancano dati sui nostri pazienti con IRC.

Tabella 1 Rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con IRC

FG ml/min/1,73 m ²	Rischio relativo	Incremento del rischio
>60	1,00	
45-59	1,40	+40%
30-44	2,00	+100%
15-29	2,80	+180%
<15	3,40	+240%

Tabella 2 Uremia terminale e morte nei pazienti con IRC

K/DOQI	% pz uremici	% pz morti
Stadio 2	1,1	19,5
Stadio 3	1,3	24,3
Stadio 4	19,9	45,7

Ridotta funzione renale e rischio cardiovascolare

Le domande che ci dobbiamo porre nell'analizzare il rapporto tra ridotta funzione renale e rischio cardiovascolare sono:

- anche una modesta riduzione funzionale renale (lieve riduzione del FG) rappresenta una condizione ad aumentato rischio cardiovascolare?
- è la ridotta funzione renale un fattore di rischio cardiovascolare indipendente?
- l'associazione tra ridotta funzione renale e rischio cardiovascolare è valida in tutti i pazienti?

Sono ormai numerosi gli studi che hanno dimostrato una chiara associazione tra una riduzione anche lieve del FG e aumentato rischio cardiovascolare, in diversi contesti clinici.

Livello di funzione renale e rischio cardiovascolare

Anche una modesta riduzione del FG è condizione di aumentato rischio cardiovascolare

Uno studio svolto sulla popolazione generale della cittadina olandese di Hoorn ha mostrato che anche una relativamente lieve compromissione della funzione renale è associata ad un aumentato rischio cardiovascolare, sia che la funzione renale sia stata stimata con il valore di creatinina serica, con la formula di Cockcroft-Gault o con l'equazione di Levey (FG).

Questo studio ha evidenziato che una diminuzione del FG di 5 ml/min/1,73 m² è associata ad un aumento del rischio di morte cardiovascolare del 26%.

Tale associazione permane anche dopo aggiustamento per diversi fattori di rischio tradizionali quali l'ipertensione, il diabete mellito, la dislipidemie, cardiopatie preesistenti, iperomocitemia, markers di infiammazione endoteliale.

Funzione renale, fattore di rischio cardiovascolare indipendente

Il livello di FG è un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare

Il livello di funzione renale è un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare su

base aterosclerotica in soggetti di età compresa tra 45 e 64 anni senza altri fattori di rischio per eventi cardiovascolari.

Anche soggetti non definibili come affetti da IRC, ma con una funzione renale compresa tra 60 e 89 ml/min/1,73 m², in assenza di marker di danno renale, presentano un rischio corretto di evento cardiovascolare aterosclerotico, sia de novo che ricorrente, aumentato del 16% rispetto ai soggetti con funzione renale normale (FG 90-150 ml/min/1,73 m²).

Negli anziani vi è un'alta prevalenza sia di ridotta funzionalità renale che di patologie cardiovascolari: uno studio ha valutato la correlazione tra FG e rischio di eventi cardiovascolari in circa 5 mila soggetti di età superiore a 65 anni, con valori di FG compresi tra 15 e 130 ml/min/1,73 m². Negli anziani con FG compreso tra 59 e 15 ml/min/1,73 m² il rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari de novo è risultato aumentato del 38% e del 23% per quelli con FG solo lievemente compromesso, rispetto ai soggetti con FG nella norma.

In queste due analisi condotte su un campione complessivo di circa 20 mila individui, ogni riduzione del FG di 10 ml/min/1,73 m² è risultata associata ad un aumento del 7% del rischio relativo, corretto per i fattori confondenti, di sviluppare nuovi eventi cardiovascolari su base aterosclerotica, nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 65 anni e nuovi eventi cardiovascolari in genere in quelli di età superiore a 65 anni.

Non è stata trovata una significativa relazione tra livello di funzione renale con altri fattori di rischio per eventi cardiovascolari quali età, sesso, razza, presenza di diabete mellito, pressione arteriosa sistolica o diastolica, fumo, profilo lipidico, ipertrofia del ventricolo sinistro; anche dopo correzione del rischio per le covariate sopra riportate, l'effetto del FG sull'outcome cardiovascolare rimane significativo. Il livello di FG è dunque un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari.

Questi studi ed altri sulla popolazione generale, confermano l'associazione tra funzione renale, anche solo lievemente ridotta, e un aumento del rischio relativo per eventi cardiovascolari.

Significato della funzione renale in vari contesti clinici

L'associazione tra ridotta funzione renale e rischio cardiovascolare è valido in tutti i pazienti

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori determinanti la progressione della malattia renale, indipendentemente dall'eziologia iniziale; il rischio relativo di evoluzione in uremia terminale per i pazienti ipertesi aumenta rapidamente da 2,8 a 12,4 volte per un incremento della pressione diastolica da 90 mmHg a 120 mmHg; la terapia antiipertensiva migliora considerevolmente la prognosi renale in questi pazienti.

Lo studio HOT ha analizzato la correlazione tra insufficienza renale agli stadi iniziali e incremento del tasso di morte per eventi cardiovascolari in un campione di popolazione di quasi 20 mila pazienti affetti da ipertensione essenziale. L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con un valore di Clearance (Cl.) della creatinina <60 ml/min tendeva ad essere minore nel gruppo a più bassa pressione diastolica, ma non significativamente. I pazienti con Cl. creatinina <60 ml/min presentavano un rischio relativo corretto di evento cardiovascolare aumentato del 58% rispetto ai pazienti con valore >60 ml/min, a tutti i target di controllo pressorio.

Un'analisi post hoc dello studio HOPE ha mostrato che l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari era più elevata nei pazienti con IRC rispetto a quelli senza (22% vs. 15,1%; P <0,001). I pazienti con insufficienza renale avevano un rischio di morte cardiovascolare e complessiva aumentato in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante (11,4% vs. 6,6% e 17,8% vs 10,6% rispettivamente, con P <0,001 per entrambe). Tra i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare arruolati nello studio la presenza di una insufficienza renale lieve (definita da livelli di creatinina compresi tra 1,4 e 2,3 mg/dl) ha comportato un aumento del 40% del rischio relativo di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori, rispetto a coloro che presentavano livelli di creatininemia più bassi e ciò indipendentemente dalla presenza di altri fattori noti di rischio cardiovascolare e dal trattamento. L'ACE-inibitore ramipril si è rivelato efficace nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei

pazienti con e senza insufficienza renale; tuttavia, nei pazienti con funzione renale ridotta trattati con l'ACE-inibitore, l'incidenza degli eventi cardiovascolari rimaneva più elevata rispetto a quelli con funzione renale nella norma, trattati con placebo (Tabella 3).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia la compromissione della funzione renale è un fattore prognostico negativo ancor più degli indicatori di compromissione della funzione cardiaca (frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e classe NYHA).

In uno studio su quasi 2 mila pazienti con insufficienza cardiaca il FG è risultato più predittivo della classe NYHA del rischio di morte per evento cardiovascolare. I pazienti al più basso quartile di FG (<44 ml/min) hanno evidenziato un rischio relativo di mortalità quasi tre volte più elevato (RR 2,85; P <0,01) di quelli con FG nel quartile più elevato (>76 ml/min). La LVEF ha contribuito solo modestamente ed in modo non significativo, alla mortalità. Il rischio relativo di mortalità è risultato quasi uguale per i primi due quartili di FG. Inoltre è stato trovato un rischio relativo di mortalità progressivo con la riduzione del FG e sempre più elevato con l'aumento delle classi di gravità di NYHA e LVEF.

Nella suddivisione in quartili, la LVEF ha mostrato un rischio più basso di quello stimato con il FG. Non si è trovata correlazione tra FG e LVEF che però hanno evidenziato un effetto additivo in termini di predittività di mortalità. Una identica analisi del FG e della classe NYHA ha rilevato un pattern simile.

La funzione renale è risultata più strettamente associata con la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, rispetto agli altri fattori di rischio, come NYHA e LVEF. Inoltre la funzione renale è risultata significativamente correlata, e più della LVEF, con i neuro-ormoni plasmatici, in particolare con N-terminale ANP. I pazienti con classe NYHA e LVEF paragonabili, ma con insufficienza renale, hanno evidenziato una prognosi peggiore rispetto a quelli con funzione renale preservata (Tabella 4).

L'IRC è risultata fortemente correlata alla sopravvivenza dopo IMA. Ad un mese dal ricovero la mor-

Tabella 3 Studio Hope

IRC, indipendentemente da fattori di rischio noti e trattamento:

- Aumentava il rischio di morte CV e complessiva
- Aumentava del 40% il rischio di eventi CV maggiori nei pz ad elevato rischio CV

La somministrazione dell'ACE-inibitore ramipril:

- Riduceva il rischio CV nei pz con e senza IRC
- la riduzione del rischio CV era maggiore in quelli con IRC
- il rischio CV rimaneva più elevato nei pz con IRC trattati con ramipril che in quelli senza IRC trattati con placebo

IRC
FATTORE DI RISCHIO INDIPENDENTE
ALTAMENTE SIGNIFICATIVO, RR 1.40 (1.16-1.69)
PER EVENTI CARDIOVASCOLARI

talità per i pazienti con insufficienza renale moderata era del 44% rispetto al 13% dei pazienti con funzione renale relativamente conservata. Ad un anno, i pazienti con IRC hanno presentato un tasso di mortalità triplicato rispetto a quelli senza IRC. Dalle valutazioni morfo-funzionali ecocardiografiche, LVEF e funzione renale non hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa sulla sopravvivenza ad un anno: il rischio relativo associato ad uno stesso grado di IRC è risul-

Tabella 4 FG, NYHA, LVEF e RR di morte cardiovascolare

La compromissione della funzione renale è un fattore prognostico negativo più significativo degli indicatori di funzionalità cardiaca:

- i pz al più basso quartile di FG avevano un rischio quasi triplicato rispetto a quelli al più alto quartile;
- LVEF ha mostrato un RR più basso di quello stimato con FG;
- FG e LVEF: effetto additivo in termini di predittività di mortalità;
- FG e NYHA pattern simile

Nei pz con insufficienza cardiaca avanzata la FG è strettamente associata con la mortalità di NYHA e LVEF:

- FG è significativamente e più di LVEF con N-terminale ANP;
- I pz con classe NYHA e LVEF paragonabili ma con insufficienza renale hanno prognosi peggiore rispetto a quelli con FG preservato

tato simile per i vari diversi valori di LVEF.

Dopo correzione per caratteristiche dei pazienti e del trattamento, l'IRC di grado moderato è risultata associata ad un incremento del rischio relativo di morte più che duplicato per il primo mese, del 40% al 2° e 3° mese e poi del 24% dal 3° al 6° mese. Dal 7° al 12° mese il rischio di mortalità è risultato simile in tutti e tre gli stadi di funzionalità renale (Tabella 5). Questo fatto è chiaramente dovuto alla cosiddetta selezione dei sopravvissuti.

L'associazione tra IRC e mortalità dopo IMA è risultata evidente soprattutto nei primi sei mesi; tuttavia a sei mesi dall'infarto, metà dei pazienti con IRC, anche lieve, erano già deceduti e relativamente pochi pazienti sono morti nell'ultimo periodo di follow-up. La mortalità in ospedale aumenta con il peggioramento della funzione renale: un aumento del rischio relativo di mortalità in corso di ricovero, è stata evidenziata in tutti i pazienti con diverso grado di insufficienza renale, rispetto ai pazienti senza IRC, anche dopo correzione per i fattori di rischio. Anche dopo la dimissione si è osservato un progressivo aumento del rischio di mortalità associata ad una progressiva riduzione del FG.

L'aumentato rischio relativo di morte è risultato presente anche a livelli di funzione renale relativamente compromessa; inoltre i pazienti con IRC hanno sviluppato un maggior numero di complicanze associate all'IMA, quali fibrillazione atriale e ventricolare, asistolia, edema polmonare, insufficienza mitralica acuta.

Nei pazienti con IRC le attuali terapie di riperfusion e farmacologiche sono meno frequentemente utilizzate rispetto ai pazienti con funzione renale conservata.

Non è ancora stata definita una strategia terapeutica ottimale per questi pazienti: molti ricevono solamente terapia medica ottenendo una sopravvivenza generalmente più bassa rispetto a quelli trattati con angioplastica coronarica percutanea o con intervento di bypass coronarico.

Tutte queste osservazioni hanno trovato conferma in una recente revisione sistematica di 85 studi pubblicati in letteratura tra il 1986 e il 2003 con un numero di soggetti studiati superiori a 550 mila. La stragrande maggioranza di questi studi ha confermato una chiara relazione tra alterazione renale anche lieve (FG >60 ml/min) e rischio cardiovascolare.

Microalbuminuria e rischio cardiovascolare

Definizione di microalbuminuria e prevalenza

Si definisce microalbuminuria l'escrezione urinaria di albumina compresa tra 30 mg/24 h (20 µg/min) e 300 mg/24 h (200 µg/min). Il rapporto albumina/creatinina urinarie (ACR) è 2,5-25 mg/mmol nei maschi e 3,5-25 mg/mmol nelle femmine. Recentemente alcuni studi di larga scala hanno studiato la prevalenza della microalbuminuria nella popolazione generale e in alcuni sottogruppi di pazienti a rischio.

Secondo i dati raccolti dagli studi NANHES III, HOPE e dallo studio svolto nella città di Groningen già citati, la prevalenza di microalbuminuria nella popolazione generale è risultata del 7-8%; nei diabetici varia tra il 16% e il 32%; nei non diabetici ipertesi e nei pazienti senza fattori

Tabella 5 Livello di funzione renale come fattore prognostico post IMA

Cl. creatinina	RR di morte dopo IMA (corretto per le caratteristiche dei pz e il tipo di terapia)			
	Mese 1	Mesi 2-3	Mesi 4-6	Mesi 7-12
>55 ml/min	1,0	1,0	1,0	1,0
	L'associazione tra IRC e mortalità dopo IMA è evidente soprattutto nei primi sei mesi			<i>RR simile in tutti e tre gli stadi di FG</i>
33-55 ml/min	1,61	1,11	1,10	1,01
10-33 ml/min	2,76	1,41	1,24	1,07

di rischio noti è riportata una prevalenza di 11-16% e del 5-6% rispettivamente.

La microalbuminuria ha un duplice significato: infatti non solo si è dimostrata associata alla progressione della malattia renale in particolare nei pazienti diabetici, ma sempre di più è riconosciuta come fattore di rischio indipendente per morbilità e mortalità da malattia cardiovascolare, in pazienti con o senza diabete mellito e/o ipertensione.

Microalbuminuria come fattore di rischio cardiovascolare

La microalbuminuria è un fattore predittivo indipendente di rischio cardiovascolare

I dati dello studio HOPE sull'incidenza di rischio di evento cardiovascolare hanno evidenziato che i pazienti con microalbuminuria hanno un rischio relativo di sviluppare eventi cardiovascolari, molto più elevato rispetto a quelli non microalbuminurici a prescindere dalla presenza o meno di diabete; nei pazienti non diabetici il rischio relativo di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore è risultato aumentato del 60% in presenza di microalbuminuria (Tabella 6).

È stata trovata una relazione lineare tra il valore basale di ACR e rischio relativo di evento cardiovascolare o morte, relazione che persiste anche al di sotto dei limiti di range di normalità della microalbuminuria.

Infatti si è evidenziato che la relazione lineare tra ACR ed eventi cardiovascolari mantiene la sua evidenza anche a 0,5 mg/mmol di ACR, valore ben inferiore alla soglia correntemente accettata per porre diagnosi di microalbuminuria patologica.

Così un rapporto ACR pari a 2,0 mg/mmol, attua-

le soglie di riferimento per lo screening della microalbuminuria e della nefropatia diabetica può non essere un giusto riferimento quando si considera il rischio di evento cardiovascolare, poiché valori inferiori al rapporto ACR sono risultati ancora predittivi.

Nello studio LIFE è stata studiata la relazione tra albuminuria e rischio cardiovascolare in pazienti non diabetici ipertesi con ipertrofia del ventricolo sinistro, al fine di individuare una soglia di albuminuria sopra la quale attendersi un incremento del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Anche in questo studio, come nello studio precedente, i dati hanno evidenziato una relazione lineare tra l'ACR e il rischio di evento cardiovascolare senza soglia né plateau: all'aumentare dell'escrezione urinaria di albumina aumenta conseguentemente il rischio di eventi cardiovascolari.

Albuminuria e mortalità cardiovascolare

Ad ogni valore di albuminuria corrisponde un incremento del rischio cardiovascolare

L'escrezione urinaria di albumina è risultata un forte fattore predittivo di tutte le cause di mortalità nella popolazione generale. L'incremento del rischio è significativamente più rilevante per le cause di morte da evento cardiovascolare rispetto a quelle non cardiovascolari ed è indipendente dagli effetti dei vari fattori noti di rischio cardiovascolare.

La relazione tra ACR e mortalità cardiovascolare è risultata già evidente a livelli di albuminuria correntemente considerati normali. Un raddoppio dell'ACR, secondo i dati dello studio PREVENT, è associato con un aumento del rischio relativo di mortalità cardiovascolare del 29%.

Tabella 6 *Microalbuminuria come fattore di rischio cardiovascolare*

- Incidenza e rischio di evento cardiovascolare nei partecipanti allo studio HOPE con e senza microalbuminuria all'arruolamento

	Con μ albuminuria	Senza μ albuminuria	RR (CI 95%)
Tot. Partecipanti N = 9043	23,1%	13,8%	1,83 (1,64-2,05)
Non diabetici N = 5545	20,4%	13,8%	1,61 (1,36-1,90)
Diabetici N = 3498	25,0%	13,9%	1,97 (1,68-2,31)

La continuità dell'effetto dell'entità dell'escrezione urinaria di albumina sul rischio relativo di mortalità cardiovascolare (corretto per tutti gli altri fattori di rischio) è testimoniato non solo dalla persistenza della relazione lineare tra i due fattori a valori di albuminuria considerati normali o addirittura inferiori ai livelli di normalità, ma dall'incremento del rischio spostandosi verso i valori più elevati del range di normalità, e, ovviamente, ancor di più al di sopra dei livelli di normalità.

L'albuminuria è sempre più considerata come un marker di malattia vascolare generalizzata (danno endoteliale) e indica un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare non solo nei soggetti cardiovascolari o diabetici (Tabella 7).

Uno studio condotto su circa 13 mila donne in post-menopausa ha dimostrato una differenza significativa di rischio relativo di mortalità cardiovascolare a vari livelli di albuminuria, anche dopo correzione per età e diabete; le donne appartenenti ai primi tre quintili non hanno presentato un rischio di mortalità cardiovascolare molto più elevato rispetto al gruppo di riferimento in cui non era rilevabile albuminuria; nel quarto e quinto quintile il rischio

relativo era aumentato dell'80% e del 270% rispettivamente (Tabella 8).

Perché l'albuminuria è un fattore di rischio cardiovascolare?

“L'albuminuria è solo un marker di malattia cardiovascolare o qualcosa di più?”

L'eccessiva escrezione di proteine nelle urine è stata considerata fino a qualche tempo fa una conseguenza di un danno renale: la risposta alla terapia veniva valutata anche sulla base della diminuzione della proteinuria. La proteinuria non è più da considerare come solo un segno di nefropatia, ma ha anche un ruolo nella patogenesi del danno renale.

L'obiettivo terapeutico di ridurre il livello di proteinuria ha come obiettivo la protezione del rene da un meccanismo di danno.

In effetti la rapida riduzione della proteinuria sotto trattamento con ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, viene considerata un fattore prognostico positivo per la conservazione della funzione renale nel lungo termine.

L'albuminuria può essere infatti presente in soggetti con funzione renale normale ed essere anche associata ad un danno generalizzato vascolare (aterosclerosi).

Un'elevata escrezione urinaria di albumina indica un danno rilevante della barriera glomerulare, mentre la microalbuminuria è più spesso associata ad un interessamento dell'endotelio.

Alcuni autori hanno dimostrato che l'albuminuria è associata ad un aumento dello spessore inti-

Tabella 7 *Microalbuminuria e morte cardiovascolare nella popolazione generale*

Escrezione urinaria di albumina è forte fattore predittivo per tutte le cause di mortalità nella popolazione generale

L'incremento del rischio è significativamente più rilevante per le cause di morte da evento CV

La relazione tra ACR e mortalità CV è già evidente a livelli di albuminuria considerati normali

L'effetto dell'escrezione urinaria sul RR di mortalità CV è continuo:

- persistenza della relazione lineare tra i due fattori a valori di albuminuria anche inferiori ai livelli di normalità;
- incremento del rischio già verso i valori più elevati del range di normalità.


 **L'albuminuria è sempre più considerata come un marker di malattia vascolare generalizzata e indica un aumentato rischio di mortalità CV non solo nei soggetti cardio-vascolari o diabetici**

Tabella 8 *ACR e rischio di mortalità cardiovascolare in donne in postmenopausa*

ACR v.n. nelle femmine 3,25-25 mg/mmol

Al quarto quintile (ACR 1,01-2,41 mg/mmol) incremento del RR dell'80%

Al quinto quintile (ACR >2,41 mg/mmol) incremento del RR del 270%

Valori di ACR inferiori alla soglia di screening sono altamente predittivi per aumentato rischio di mortalità CV

Esiste un valore soglia sicuro?

male carotideo: quindi può costituire un indice importante di danno vascolare generalizzato.

La microalbuminuria è sempre più considerata un fattore indipendente di rischio cardiovascolare in soggetti con o senza diabete mellito, e, sebbene ancora non ve ne sia l'evidenza, sta emergendo il concetto che la riduzione-normalizzazione della microalbuminuria, anche raggiungendo valori al di sotto di quelli oggi considerati ancora normali, dovrebbe essere considerata un preciso obiettivo terapeutico.

Meccanismi patogenetici

Possibili diverse ipotesi interpretative: probabile combinazione di stress di natura emodinamica e dismetabolica

Rimangono ora da definire meglio i meccanismi patogenetici che sottostanno al legame tra danno renale, sia esso rappresentato da una riduzione del FG o dalla sola presenza di microalbuminuria, e patologia cardiovascolare.

Le ipotesi interpretative sono infatti diverse e non necessariamente esclusive (*Figura 1*).

Una prima ipotesi suggerisce che patologia renale e cardiovascolare non siano direttamente collegate tra loro da un punto di vista patogenetico e che la loro associazione sia spiegata dal fatto di essere entrambe espressioni cliniche diverse di un medesimo processo fisiopatologico, di natura emodinamica e/o dismetabolica.

La patologia aterosclerotica - arterioso-sclerotica, in particolare, si candida ad essere il fondamentale anello di congiunzione tra nefropatia e complicanze cardiovascolari. In effetti sempre più i nuovi casi di insufficienza renale riconoscono oggi una patogenesi vascolare su base aterosclerotico-arterio-sclerotica, mentre la microalbuminuria è ritenuta essere, secondo la cosiddetta *Steno hypothesis*, l'espressione renale di una generalizzata disfunzione endoteliale, la quale notoriamente gioca un ruolo chiave nel danno vascolare legato al processo aterosclerotico-arteriosclerotico.

Secondo questa concezione la microalbuminuria rappresenterebbe la spia renale dello stato endoteliale e quindi generale dell'intero organismo.

Una seconda ipotesi suggerisce che il danno renale preceda e precipiti quello cardiovascolare, soltanto in parte per effetto di un'elevata prevalenza dei cosiddetti fattori di rischio tradizionali, molti dei quali sono indotti o aggravati dalla insufficienza renale stessa.

Come accade per il metabolismo, i prodotti finali della glicosilazione ossidativa (AGEs), che a loro volta attivano una serie di fattori di crescita, che inducono una disfunzione endoteliale, che esita poi in processo atero-arterio-sclerotico, con un'evidenza clinica dello stesso.

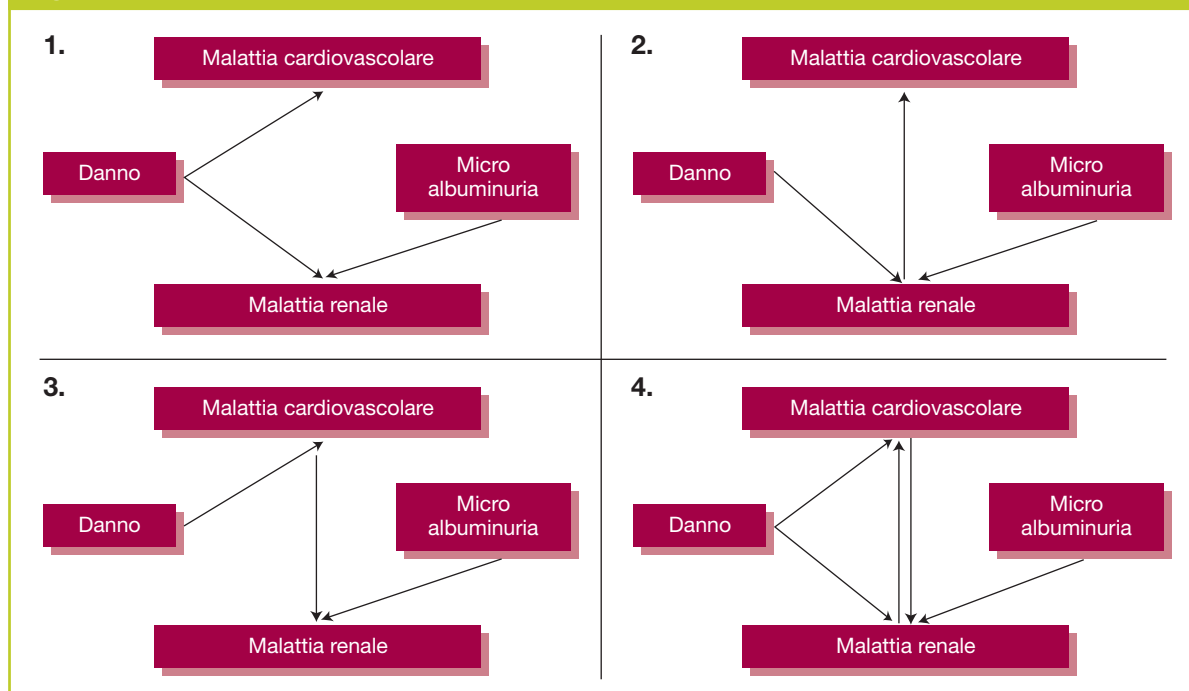
Il danno renale agirebbe come fattore di rischio cardiovascolare indipendente, come risulta da numerosi studi, in cui l'associazione tra danno renale e rischio cardiovascolare si mantiene anche dopo la correzione per i numerosi fattori di comorbidità e demografici. Si deve quindi pensare ad un'azione mediata da fattori di rischio non tradizionali, alcuni dei quali (anemia, alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, infiammazione e stress ossidativo) sono facilmente identificabili nei pazienti affetti da gradi severi di insufficienza renale, mentre l'analisi del ruolo di questi fattori è più difficile negli stadi iniziali della nefropatia, quando è presente solo la microalbuminuria o una lieve riduzione del FG.

Evidenze recenti sembrano tuttavia indicare che anche in presenza di livelli persino normali di FG il solo danno renale che si manifesta con microalbuminuria possa comportare una serie di eventi, quali l'incremento dei livelli di sostanze ad attività inibitoria sulla sintesi dell'ossido nitrico o l'attivazione di processi infiammatori e coagulativi che, in ultimo, potrebbero tradursi nell'induzione di una disfunzione endoteliale e quindi in un danno vascolare.

Alternativamente, la malattia renale stessa potrebbe essere accelerata da una concomitante malattia cardiovascolare, che potrebbe promuovere un danno intraglomerulare, con meccanismo emodinamico, rendendosi responsabile di un danno renale progressivamente ingravescente.

Ma l'ipotesi che più probabilmente rende ragione della stretta relazione tra microalbuminuria, danno renale e danno cardiovascolare è la contemporanea validità delle suddette ipotesi, con la condivisione degli stessi meccanismi patogenetici e

Figura 1



l'interazione (quindi indipendente e addizionale) dei fattori renali e cardiovascolari, in grado di modulare reciprocamente la progressione disfunzionale renale e cardiovascolare.

Conclusioni

L'aumento del rischio cardiovascolare è almeno contemporaneo al danno renale

Sulla base dei risultati di numerosi studi, si può oggi concludere che esiste una chiara ed indipendente associazione tra danno renale e rischio cardiovascolare, anche soltanto in presenza di microalbuminuria e/o di una modesta riduzione del FG, dal momento che sia la morbilità che la mortalità per patologie cardiovascolari risultano essere significativamente aumentate in presenza di una nefropatia anche solo iniziale.

Questo legame non si trova soltanto nei pazienti in uremia terminale, sottoposti a trattamento dialitico, dove le problematiche cardiovascolari assumono proporzioni devastanti, ma anche nelle fasi più precoci del danno renale, quando i pazienti mostrano soltanto una microalbumi-

Tabella 9

ACCADE CHE:

- l'insufficienza renale, nei suoi vari gradi, interessa quasi la metà della popolazione generale;
- una riduzione anche lieve della funzione renale è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente e significativo in tutti i pazienti;
- la microalbuminuria incrementa significativamente e in modo indipendente il rischio relativo di morte cardiovascolare già ai valori alti del range di normalità;
- è frequente il misconoscimento dell'insufficienza renale a causa di:
- non corretta interpretazione degli indici di funzionalità renale;
- tardivo ricorso dei pazienti nefropatici alle cure mediche.

È URGENTE:

- far conoscere ai medici di medicina generale l'importanza dell'associazione tra malattia renale e rischio CV;
- definire linee guida di screening per malattia renale applicabili facilmente anche da medici non nefrologi;
- dare chiare indicazioni alla popolazione generale:

CURA I TUOI RENI PER CURARE IL TUO CUORE

nuria e/o una modesta riduzione della funzione renale. La portata epidemiologica del problema, se si considera che il numero dei soggetti a rischio, è verosimilmente maggiore anche di quello di altre categorie tradizionali considerate comunemente ad alto rischio cardiovascolare, come i pazienti diabetici, è quindi notevole e va ben oltre quanto comunemente percepito.

L'evidenza di una stretta relazione tra patologia renale e cardiovascolare pone le basi per una più ampia e dettagliata stratificazione del rischio cardiovascolare dei pazienti e suggerisce l'opportunità di adeguate e tempestive strategie di prevenzione cardiovascolare, iniziando già dalle primissime fasi di insorgenza della nefropatia.

Il tutto si può riassumere in un motto: "Cura i tuoi reni per curare il tuo cuore" (Tabella 9). Purtroppo, questo obiettivo si scontra con una realtà clinica in cui molto spesso si assiste ad un tardivo riconoscimento dell'interessamento renale, in molti casi anche a causa di una non corretta interpretazione dei parametri di funzionalità renale (è abitudine basarsi sui soli valori di creatinina plasmatica, parametro estremamente fallace), così come al tardivo ricorso dei pazienti nefropatici alle cure mediche in genere e in particolare alle cure del nefrologo.

Lecture consigliate

- Beattie JN et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 1191-1200.
- Chertow GM et al. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 1044-1051.
- Coresh J et al. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 180-188.
- de Zeeuw D. Albuminuria, Just a Marker for Cardiovascular Disease, Or Is It More? *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1883-1885.
- Gerstein HC et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA.* 2001; 286: 421-426.
- Go AS et al. Chronic Kidney Disease and the risk of death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.
- Grassmann A et al. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatments modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2587-2593.
- Henry RMA et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002; 62: 1402-1407.
- Hillege H. et al. Renal Function, NeuroHormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2000; 102: 203-210.
- Hillege HL et al. Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. *Circulation.* 2002; 106: 1777-1782.
- Keith DS et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population with Chronic Kidney Disease in a large Managed Care Organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 659-663.
- MacIsaac RJ et al. New insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 83-91.
- Manjunath G et al. Level of Kidney Function as a Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes in the Community. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 47-55.
- Manjunath G et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003; 63: 1121-1129.
- Mann JFE et al. Renal Insufficiency as a Predictor of Cardiovascular Outcomes and the Impact of Ramipril: The HOPE Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 629-636.
- Roest M. et al. Excessive Urinary Albumin Levels Are Associated With Future Cardiovascular Mortality in Postmenopausal Women. *Circulation.* 2001; 103: 3057-3061.
- Ruilope LM et al. Renal Function and Intensive Lowering of blood Pressure Hypertensive Participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 218-225
- Shilipak MG et al. Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 555-562.
- Vanholder R et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1048-1056.
- Wachtell K et al. Albuminuria and Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 901-906.
- Wright R Scott. Acute Myocardial Infarction and Renal Dysfunction: A High-Risk Combination. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 563-570.