

LAPROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

LUCIA STALTERI – GIOVANNI PUGLIESE – SALVATORE C. RUFFO – SALVATORE VITTORIA – MAURIZIO VIRNUCCIO – ANDREA STALTERI

Azienda Ospedaliera di Sciacca (AG) - Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi – Azienda Ospedaliera di Sciacca - (Direttore: Dott.A. Stalteri)

[Progression of renal diseases]

RIASSUNTO

Le malattie renali che progrediscono alla IRC ultimo stadio costituiscono un grave fardello per i malati e per la società, che ne sostiene le spese. Diventa quindi necessario trovare terapie che intervengano sui meccanismi coinvolti nella progressione delle patologie renali.

Il progresso più evidente deriva dai trial randomizzati controllati (TRC) che dimostrano gli effetti reno-protettivi degli ACE-I. Esistono altre promettenti terapie reno-protettive, che ancora devono essere testate. Così il nefrologo ha 2 possibilità: restringere il proprio intervento alle terapie verificate in TRC, oppure espandere l'intervento a quelle terapie che, seppure ancora non completamente valutate in TRC, appaiono plausibilmente efficaci e prive di rischi.

La nostra convinzione è comunque che utilizzare una strategia di intervento multipla sui vari fattori di progressione sia giustificata dalla necessità di tentare di rallentare quello che sembra un inesorabile declino della funzione renale.

Parole-chiave: Progressione delle malattie renali, ACE inibitori, filtrato glomerulare, ipertensione

SUMMARY

Renal disease that progresses to end-stage renal disease (ESRD) imposes a great burden on the affected individual and on society, which mainly bears the cost of ESRD. Thus, there is a great need to identify therapies that arrest the progression mechanisms common to all forms of renal disease.

Progress is being made. Perhaps the most visible advance is the randomized controlled trials (RCT) demonstrating the renoprotective effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.

There are also numerous other promising renoprotective therapies. Unfortunately, testing each therapy in RCT is not feasible. Thus the nephrologist has two choices: restrict renoprotective therapy to those shown to be effective in RCT, or expand the use of renoprotective therapies to include those that, although unproven, are plausibly effective and prudent to use.

This work advances the hypothesis that, until better information becomes available, a broad-based, multiple-risk-factor intervention intended to slow the progression of renal disease can be justified in those with progressive nephropathies.

Key words: Progressive renal disease, ACE inhibitors, multiple-risk-factor intervention, glomerular filtration rate, hypertension

Rassegna

Epidemiologia

La stima più rappresentativa della prevalenza del declino della funzione renale negli Stati Uniti deriva dai dati nazionali della Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)⁽¹⁾.

Da tali studi si evidenzia che la prevalenza degli stadi 3 e 4 della malattia cronica renale (GFR compreso tra 15-59 ml/min/1.73 m²) è del 4.5% (circa 8 milioni) tra gli adulti americani (over 20 anni d'età). Esistono poche stime dell'incidenza di

nuovi casi di malattia renale cronica. Lo studio Framingham Offspring⁽²⁾ ha riscontrato un tasso di incidenza pari allo 0.5% annuo di nuovi casi di malattia renale (definita da GFR < 64 ml/min/1.73 m² negli uomini e < 59 ml/min/1.73m² per le donne secondo l'equazione MDRD).

L'epidemiologia degli stadi precoci della malattia renale cronica e l'epidemiologia dello stadio terminale della stessa devono tenere in considerazione i diversi tassi di progressione e di mortalità⁽³⁾. Sembra anche che l'epidemiologia degli stadi precoci non rispecchi l'epidemiologia dello stadio terminale della malattia renale⁽⁴⁾.

Sebbene sia molto difficile fare una stima esatta, risulta evidente che l'insufficienza renale cronica colpisce milioni di persone nel mondo.

I soggetti con diabete mellito⁽⁵⁾, ipertesi, ed anziani possiedono un rischio maggiore. Lo screening per malattie renali potrebbe, tra questi soggetti, tradursi in una diagnosi e terapia precoci ed una prognosi migliore.

Misure di prevenzione

Le malattie renali che progrediscono fino allo stadio uremico (ESRD) costituiscono un grave fardello per i malati e per la società, che ne sostiene le spese. Diventa quindi necessario trovare terapie che intervengano sui meccanismi coinvolti nella progressione di patologie renali. La progressione della malattia renale determina un declino irreversibile della filtrazione glomerulare a causa di danni strutturali dell'apparato vascolare renale, dei tubuli o dell'interstizio.

Forse il risultato più evidente è dimostrato dal trial controllato randomizzato che evidenzia gli effetti "renoprotettivi" degli ACE inibitori; in effetti il termine renoprotezione⁽⁶⁾ evoca un'immagine ben precisa: l'uso degli ACE inibitori per rallentare la progressione delle malattie renali. Tali farmaci possiedono sicuramente questa funzione, ma essi da soli non riescono a fermare la progressione delle malattie renali.

La Fig. 1 illustra il declino della funzione renale in diversi soggetti: declino fisiologico in soggetti normali a partire dai 45 anni di età di circa 1 ml/min/annuo, mentre una riduzione del filtrato maggiore di 1 ml/min/annuo dai 25 anni conduce ad una malattia renale terminale precocemente.

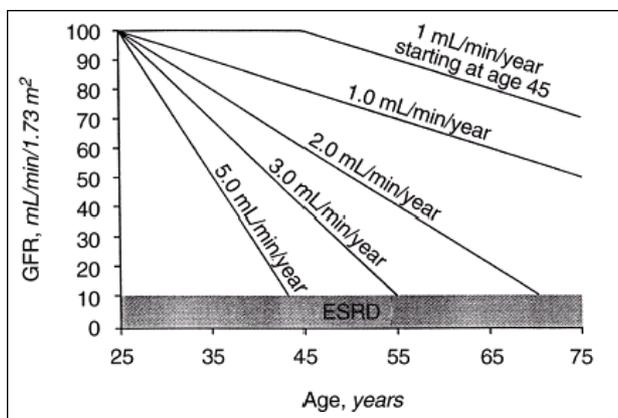


Fig. 1: Brenner B.: The history and future of renoprotection *Kidney in 64*: 1163-1168, 2003.

Generalmente le malattie renali progrediscono lentamente⁽⁷⁾ (la perdita del filtrato glomerulare è di circa 3 ml/min/anno), così anche lievi miglioramenti nel frenare la progressione della malattia garantirebbero grandi benefici.

Le attuali linee di ricerca poggiano sull'ipotesi che il beneficio dell'intervento su più fattori di progressione sia dato dalla somma di molteplici piccoli benefici.

Meccanismi di progressione del danno renale

Iperensione

L'incremento della pressione arteriosa può peggiorare la funzione renale inducendo nefrosclerosi arteriolare⁽⁸⁾. Le alterazioni tissutali indotte dall'ipertensione comprendono: fibrosi dovuta allo stress di parete, up-regulation delle molecole d'adesione intercellulare, che insieme determinano infiltrazione di linfociti e macrofagi.

Genetica applicata al rene

Oggi è possibile ottenere il profilo dell'espressione genica a partire da prelievi biotipici renali grazie alla tecnica che utilizza il riarrangiamento genomico⁽⁹⁾. Tale tecnica, in combinazione con analisi istologiche e monitoraggi clinici, permette la distinzione tra pazienti che hanno presentato un decorso clinico stabile rispetto a coloro che hanno avuto un decorso progressivo. Uno degli obiettivi di questa tecnologia è quello di usare le analisi molecolari su tessuti biotipici renali per svelare un "marker" di una sottostante patologia renale.

Podociti

I podociti rappresentano un bersaglio importante di tante malattie glomerulari progressive. Le mutazioni interessano vari geni dei podociti come la nefrina (NPHS1), la podocina (NPHS2), e la -actinina 4 e causano forme familiari di sindrome nefrosica⁽¹⁰⁾. Da studi recenti emerge che lo spettro delle malattie associate a mutazioni dei geni dei podociti è più ampio di quello conosciuto, le mutazioni che riguardano una copia del gene sono associate alla malattia, ma questa si presenta in forma meno grave⁽¹¹⁾.

Proteinuria

La proteinuria non selettiva attiva numerosi sistemi tossici/infiammatori che promuovono la progressione della malattia renale, tra cui il complemento, le lipoproteine infiammatorie, composti del ferro,

e determina un sovraccarico di proteine delle cellule epiteliali del tubulo prossimale⁽¹²⁾.

Questi componenti infiammatori/tossici provocano lesioni glomerulari dirette ai podociti causando proteinuria, lesioni tubulari, infiltrazione di mediatori della flogosi (indotti dalle chemochine), formazione di radicali liberi (indotti dal Fe³⁺) ed iperplasia dell'epitelio tubulare indotta dai fattori di crescita e dai mitogeni.

Eccesso di Angiotensina II

L'eccesso di angiotensina II può promuovere la progressione del danno renale inducendo ipertensione glomerulare, ipertrofia glomerulare, mitogeni (come PDGF), fibrosi attraverso TGF- β o ET-1, formazione di ammonio che porta all'attivazione della via alternativa del complemento, meccanismi di segnali infiammatori intracellulari, incremento dell'assorbimento tubulare di sodio e del consumo d'ossigeno, aumento dello stress ossidativo, ed incremento dell'aldosterone⁽¹³⁾. L'angiotensina II aumenta inoltre il PAI-1 favorendo la trombosi e la progressiva sclerosi.

Iperglicemia

Elevati livelli di glucosio nel sangue causano iperfiltrazione glomerulare, ipertrofia, ed ipertensione. L'iperglicemia induce accumulo di proteine della matrice renale, che alterandola interferiscono con la funzione vascolare⁽¹³⁾.

Apporto proteico aumentato

L'introduzione di proteine provoca un incremento del GFR e della proteinuria per l'aumento della renina e degli eicosanoidi e l'effetto di singoli aminoacidi, compresa la produzione di ossido nitrico a partire dall'arginina⁽¹⁴⁾.

Apporto aumentato di NaCl

L'incrementato apporto di sale può annullare l'effetto antiproteinurico dell'ACEI e del CCB⁽¹⁵⁾.

Apporto aumentato di liquidi

Alcuni dati dello studio MDRD hanno dimostrato che un elevato volume urinario medio delle 24 ore e una ridotta osmolalità urinaria media delle 24 ore erano associati con un rapido declino del GFR, specialmente nei pazienti con malattia renale policistica (ADPKD).

In tal caso la progressione della malattia renale risulta dall'effetto lesivo dell'incrementata pressione intratubulare⁽¹⁶⁾.

Iperlipidemia

Elevati livelli di lipidi plasmatici influenzano negativamente la progressione delle nefropatie sperimentali, influiscono sulla funzione glomerulare a causa dell'uptake delle lipoproteine ossidate. L'iperlipidemia conduce inoltre all'aterosclerosi delle arterie renali e delle sue maggiori diramazioni, specialmente nella popolazione anziana⁽¹⁷⁾.

Fumo di sigaretta

Il fumo ha un effetto vasocostrittore, trombotico, e tossico diretto sull'endotelio vascolare⁽¹⁸⁾. Il fumo è un fattore di rischio indipendente per la progressione delle malattie infiammatorie renali (nefrite da IgA), malattie renali non infiammatorie (ADPKD), e nefropatia diabetica.

Aumento dell'omocisteina plasmatica

L'iperomocisteinemia si sviluppa come cambiamento del metabolismo renale piuttosto che per la ridotta escrezione urinaria⁽¹⁹⁾.

L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio per l'aterotrombosi e la microalbuminuria nella nefropatia diabetica, probabilmente a causa delle lesioni endoteliali dovute allo stress ossidativo.

Incremento dell'insulina endogena

L'insulino-resistenza è un fattore di rischio cardiovascolare negli esseri umani. Elevati livelli di insulina nel plasma inducono sclerosi glomerulare probabilmente perchè l'insulina induce fibrosi e iperperfusioni glomerulare⁽²⁰⁾.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

Tali agenti⁽²¹⁾ provocano una riduzione acuta e spesso reversibile del GFR, e forme di nefropatia membranosa e nefrite interstiziale, entrambe associate con la sindrome nefrosica.

Iperfosfatemia

L'iperfosfatemia⁽²²⁾ promuove la progressione della malattia renale a causa della deposizione del calcio e del fosforo a livello renale e dell'iperparatiroidismo.

Anemia

La progressione del danno renale può essere rallentata grazie alla correzione dell'anemia⁽²³⁾ con l'eritropoietina, a condizione che vi sia un buon controllo della pressione arteriosa; sembra infatti che il danno glomerulare peggiori il flusso renale e possa causare ipossia renale⁽²⁴⁾, che rappresenta uno

stimolo fibrogenico.

Deplezione del potassio

La deplezione⁽²⁵⁾ cronica del potassio può essere associata con fibrosi interstiziale progressiva, dovuta all'induzione dei fattori di crescita e dei fattori di produzione della matrice, compresi quelli della famiglia TGF-⁽²⁶⁾.

Aumentati livelli di procoagulanti

Secondo lo studio ARIC⁽²⁷⁾ livelli elevati di fibrinogeno, fattore VIII, fattore di von Willebrand erano correlati ad un aumento della creatinina sierica.

Genere

Le malattie renali solitamente hanno una prevalenza maggiore⁽²⁸⁾ ed una più rapida progressione negli uomini rispetto alle donne. L'ipotesi è che gli estrogeni abbiano un effetto favorevole sull'emodinamica glomerulare, sui lipidi ematici e citochine che, tutti insieme, promuovono la progressione attraverso la via mitogenica e la fibrosi. Inoltre gli estrogeni antagonizzano gli effetti dell'aldosterone⁽²⁹⁾.

Aldosterone

Recentemente sono stati chiariti meglio gli effetti dell'aldosterone sul cuore, sui vasi e sul rene⁽³⁰⁾. Oltre alle proprietà endocrine dell'aldosterone sono state evidenziate proprietà non-classiche anche in cellule non epiteliali e su tessuti diversi dal rene, vasi e cuore. Le azioni non-classiche comprendono effetti sul rimodellamento vascolare e la formazione di collagene ed azioni definite non-genomiche, intese come non mediate dagli usuali percorsi di attivazione genica, trascrizione, sintesi proteica. Le azioni non genomiche dell'aldosterone non sono inibite dai bloccanti recettoriali dei mineralcorticoidi come lo spironolattone.

Rimane da stabilire se le proprietà non-genomiche dell'aldosterone abbiano degli effetti a livello renale. Tali azioni non classiche contribuiscono sostanzialmente alla fisiopatologia dello scompenso cardiaco congestizio, e sembrano essere importanti anche nella progressione della malattia renale.

Strategia d'intervento su molteplici fattori di rischio

Le strategie di intervento devono tenere conto anche di :

1. Fattori di rischio ambientali: l'esposizione al piombo.

2. Fattori di rischio socio-economici e demografici: condizioni socio-economiche inferiori alla media.

3. Fattori di rischio genetici: numero di delezioni alleliche del gene dell'ACE.

Gli interventi terapeutici principali sono indirizzati a:

- controllo della pressione arteriosa
- terapia con ACE inibitori/ ARB
- controllo dei valori di glicemia
- misure dietetiche
- controllo dei valori dei lipidi ematici
- fumo
- NSAID
- Omocisteina
- Iperinsulinemia
- Anemia
- Antiossidanti
- Ipokaliemia

Controllo della pressione arteriosa

Il mantenimento dei livelli di pressione arteriosa entro certi limiti costituisce una misura importante nel rallentare la progressione delle malattie renali. Ciò è stato confermato dai risultati di uno studio importante, l'MDRD⁽³¹⁾ (Modification of Diet in Renal Disease). I dati ottenuti suggeriscono delle indicazioni: nei soggetti con proteinuria > 1 g/24h l'obiettivo pressorio prefissato (pressione media raggiunta 125/75 mmHg) rallenta la progressione della malattia renale più efficacemente dell'abituale obiettivo pressorio (135/85mmHg). Il raggiungimento di un livello di pressione arteriosa ottimale rallenta il peggioramento della proteinuria e perciò può essere definito come "renoprotettivo", anche nei soggetti con proteinuria minore.

Regimi terapeutici antiipertensivi raccomandati:

• Terapia non farmacologica dell'ipertensione

Ridurre l'introito di sale, raggiungere un peso corporeo ottimale, evitare più di due bicchieri di vino al giorno, evitare gocce decongestionanti nasali o oftalmologiche, amfetamine, steroidi anabolizzanti, terapie ad alto dosaggio di estrogeni, cocaina, yombina⁽⁹⁾.

• Terapia farmacologica iniziale dell'ipertensione

La sequenza che descriviamo di seguito è rac-

comandata al paziente fino al momento in cui raggiunge il suo obiettivo pressorio.

Bassa dose di ACE inibitore più dieta iposodica.

Dose moderata di ACE inibitore (2-4 volte la dose iniziale) più dieta iposodica.

Dose moderata di ACE inibitore più dieta iposodica più terapia diuretica.

Nei soggetti con la malattia renale policistica la terapia diuretica può favorire lo sviluppo di cisti⁽³²⁾ ed è associata con una più rapida progressione, se paragonata alla terapia con ACE inibitori.

Se non è stato raggiunto il nostro scopo, cioè ridurre la pressione arteriosa, raccomandiamo al paziente di verificare l'accuratezza della misurazione dei valori tensivi ed anche delle apparecchiature. Verificare inoltre se il paziente assume regolarmente la terapia e si attiene al regime iposodico. Per stimare l'introito di sale devono essere misurati i valori di creatinina urinaria delle 24 ore e dell'escrezione di sodio.

• *Terapia tripla antiipertensiva*

Se il paziente si è attenuto alle misure descritte e, nonostante tutto, la pressione arteriosa non si è modificata, si preferisce introdurre nella terapia un altro farmaco piuttosto che aumentare la dose dell'ACE inibitore o del diuretico.

⇔ ACE I, diuretico, bloccante dei canali del calcio non diidropiridinico (ND-CCB, verapamil e diltiazem). I farmaci d'uso clinico sono il verapamil ed il diltiazem. Le preparazioni che garantiscono un rilascio controllato di farmaco sono raccomandate inizialmente alla dose di 120-180 mg al giorno. L'utilizzo in combinazione di ACE I e di ND-CCB ha un maggiore effetto antiproteinurico che un farmaco da solo, a parità di controllo pressorio⁽³³⁾.

I CCB diidropiridinici⁽³⁴⁾ sono sconsigliati nei soggetti con patologie renali, anche se efficaci per controllare la pressione arteriosa. Sono farmaci che non riducono la proteinuria, anzi possono incrementarla. I NDH-CCB come diltiazem e verapamil attenuano l'incremento della proteinuria come anche l'espansione della matrice mesangiale e la conseguente formazione di cicatrici a livello glomerulare.

⇔ ACE I, diuretico, clonidina: tale combinazione è indicata per chi riceve l'insulina (infatti la clonidina non influenza la glucoregolazione) e per coloro che possono avere problemi con la terapia con beta-bloccanti (broncospasmo, conduzione cardiaca).

⇔ ACE I, diuretico, -bloccante: questa combinazione è appropriata per pazienti con malattia coronarica. In pazienti predisposti al diabete⁽³⁵⁾, la terapia -bloccante sembra aumentare il rischio di sviluppare il diabete.

⇔ ACE I, diuretico, -1-bloccante: tale combinazione è generalmente ben tollerata ed efficace. Gli -1-bloccanti migliorano i sintomi del prostatismo.

Lo studio ALLHAT⁽³⁶⁾ ha dovuto interrompere il "braccio" che comparava la doxazosina (1-8 mg/die) al clortalidone 25 mg/die quale mono-terapia della ipertensione arteriosa, per il rilievo di una maggiore incidenza (+ 25%) di ricoveri per scompenso cardiaco nei pazienti randomizzati a doxazosina.

Se la terapia tripla non è efficace nel ridurre la pressione arteriosa dovrebbe essere valutata l'adattabilità del paziente alla terapia ed alla dieta. Se tale valutazione è negativa il paziente dovrebbe monitorare ambulatorialmente la pressione arteriosa per 24 ore (ABPM) per verificare se è presente ipertensione sostenuta⁽³⁷⁾. Se la valutazione delle cause secondarie d'ipertensione è negativa è raccomandata una terapia tripla antiipertensiva a dosaggi più elevati. Il passo iniziale è quello di aumentare la dose di diuretico. Non è raccomandabile aumentare la dose di ACE I per controllare la pressione arteriosa, in quanto una dose elevata di ACE I dovrebbe essere riservata per ridurre la proteinuria. Se la terapia tripla a dosi più elevate non è ancora efficace viene raccomandata una terapia quadrupla.

• *Terapia quadrupla antiipertensiva*

ACE I, diuretico, -bloccante, DHP-CCB: i calcio antagonisti diidropiridinici sono molecole ad effetto antiipertensivo più efficaci rispetto ai non diidropiridinici, ma possono attenuare l'effetto protettivo renale degli ACE inibitori⁽³⁴⁾.

ACE I, diuretico, -bloccante, e minoxidil: il minoxidil può risultare inaccettabile per le donne perchè provoca ipertricosi. Minoxidil può addirittura peggiorare la proteinuria, come i DHP-CCB. Perciò il minoxidil è consigliato solo se è necessario per controllare la pressione arteriosa.

ACE I, diuretico, -bloccante ed -bloccante

ACE I, diuretico, -bloccante, e clonidina: la combinazione di un -bloccante e clonidina può indurre bradicardia anche se generalmente è ben tollerata.

• *ACEI: renoprotezione nella nefropatia diabetica.*

La conferma dell'effetto renoprotettivo degli

ACEI, indipendentemente dall'efficacia sul controllo pressorio, si è avuta solo per la nefropatia conclamata del diabete tipo 1⁽⁶⁾. L'evidenza della renoprotezione degli ACEI nella nefropatia conclamata del diabete tipo 2 è meno chiara, anche se tali farmaci sono ritenuti comunque renoprotettivi in questi pazienti. Il successo della terapia con ACEI nel prevenire l'instaurarsi di una netta proteinuria nei pazienti diabetici con microalbuminuria ha sollevato una questione importante: si dovrebbe somministrare ACEI anche ai pazienti diabetici non nefropatici? Sembra una strategia prudente visti gli ottimi risultati del trial HOPE che ha dimostrato ampi benefici dall'uso continuativo degli ACEI⁽³⁸⁾.

• *ACEI: renoprotezione nella nefropatia non diabetica*

L'ACEI si è dimostrato renoprotettivo ma solo in pazienti con proteinuria nel range nefrosico⁽³⁹⁾, anche se da studi recenti si evidenzia un effetto protettivo per nefropatie con livelli inferiori di proteinuria (1-3 g).

Da una metaanalisi⁽⁴⁰⁾ su recenti studi che riguardano l'utilizzo degli ACEI nella nefropatia diabetica e non, risulta che quasi tutti gli studi sono favorevoli all'uso di tali farmaci: nei soggetti trattati con ACEI il rischio relativo di sviluppare macroalbuminuria era dello 0.35% a paragone col placebo, ed il rischio relativo di raddoppiare la concentrazione ematica di creatinina era dello 0.7% rispetto al placebo.

• *ACE inibitori e genotipo*

In nefropatie proteinuriche non diabetiche il polimorfismo del gene ACE⁽⁴¹⁾ influenza la progressione della malattia renale e la sensibilità alla terapia con ACE inibitori?

Nello studio REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), effettuato su 212 pazienti con nefropatia proteinurica non diabetica, è stato somministrato il ramipril o trattamenti convenzionali a soggetti con genotipi diversi (II, ID, DD). L'incidenza di ESRD e il declino della filtrazione glomerulare nei tre sottogruppi genotipici era paragonabile. Gli stessi parametri erano migliori nel gruppo con genotipo DD trattato con ramipril, rispetto al gruppo trattato convenzionalmente; nei genotipi II, ID non si aveva alcun vantaggio.

Ciò significa che ramipril avrebbe ridotto l'incidenza di eventi nei pazienti DD, e non II e ID. Nelle nefropatie proteinuriche non diabetiche il polimorfismo genetico I/D non predice la eventuale

tendenza alla progressione di una malattia renale, ma è un forte predittore di efficacia renoprotettiva ACE-associata.

• *ACEI nei soggetti con ridotta funzione renale*

La terapia con ACE inibitore ha funzione renoprotettiva anche nei soggetti con ridotta funzione renale (creatinina sierica > 2.5 mg/dl)⁽⁴²⁾. Se si dovesse verificare iperkaliemia in corso di terapia con ACEI, è importante determinare se essa persiste nonostante un ridotto introito di potassio con la dieta. Una terapia diuretica più intensa o la somministrazione di bicarbonato di sodio può controllare l'iperkaliemia. Se l'iperkaliemia persiste nonostante queste misure, è meglio terminare la terapia con ACEI. Dovrebbe essere presa in considerazione la terapia con ARB poichè meno frequentemente causa iperkaliemia.

Solitamente la creatinina sierica si innalza lentamente nei primi 2 mesi di terapia con ACEI (aumenti di 0.2 mg/dl in pazienti con creatininemia pari a 2 mg/dl). Se si ha una stabilizzazione dell'incremento della creatininemia non è necessario interrompere la terapia con ACEI. Quindi la presenza di ridotta funzione renale non è una controindicazione alla terapia con ACEI, anche se è necessaria grande cautela.

• *ARB terapia*

Tali farmaci sono antiproteinurici ed antiipertensivi in modo simile agli ACE inibitori⁽⁴³⁾. Provocano meno frequentemente tosse, angioedema, iperkaliemia. Per soggetti intolleranti agli ACEI è indicata la terapia con ARB.

• *Terapia combinata: ACEI +ARB*

Con l'uso di ACEI, una sostanziale quota di angiotensina II, che si forma grazie alla chimasi, non è inibita dalla terapia⁽⁴⁴⁾.

La terapia con ARB non ha questo limite poichè viene bloccato direttamente il recettore 1 dell'angiotensina II (AT 1). Gli ARB non sopprimono la produzione di aldosterone⁽⁴⁵⁾, gli ACE inibitori lo fanno.

L'aldosterone induce fibrosi tissutale, quindi una terapia con ACE inibitori sarà in questo senso vantaggiosa. La terapia combinata è più efficace perchè, da un lato l'ACE inibitore blocca la produzione di angiotensina II e dall'altro il bloccante recettoriale dell'angiotensina non permette alla piccola quantità di ATII che è presente in circolo di espletare la sua funzione sul recettore.

Uno studio recente⁽⁴⁶⁾ paragonava l'utilizzo di ACEI e ARB separatamente e poi in combinazione; il risultato è stato molto favorevole per l'uso dei farmaci in combinazione testimoniato da una riduzione della proteinuria di notevole entità.

Controllo della glicemia nei diabetici

Per i pazienti con diabete tipo 1 l'emoglobina glicosilata, HbA1c, dovrebbe mantenersi entro i 2 punti percentuali dal limite superiore del valore normale⁽⁴⁷⁾. Mentre per i pazienti con diabete tipo 2 l'emoglobina glicosilata dovrebbe essere normale. Gli agenti ipoglicemizzanti orali che controllano la glicemia a livelli bassi di insulina come la metformina, rosiglitazone, o acarbose presentano dei vantaggi rispetto alle sulfoniluree, che controllano la glicemia ma aumentano i livelli di insulina endogena⁽⁴⁸⁾.

Apporto proteico dietetico

La riduzione dell'apporto proteico rallenta la progressione delle malattie renali di circa 0.5 ml/min/anno⁽³²⁾. L'apporto medio giornaliero di proteine con la dieta è di 0.7-0.8 kg/peso corporeo ideale. Non sono conosciuti rischi di una dieta ipoproteica. Non ci sono benefici con una dieta iperproteica, mentre i rischi comprendono aumento dei valori pressori, aumento dei lipidi ematici, e promuovono ipercalciuria nei soggetti con normale GFR.

Lo studio MDRD riporta risultati importanti in proposito, come il beneficio di una dieta ipoproteica nei soggetti con GFR compreso tra 12.5 e 55 ml/min/1.73 m². Non è noto se sia vantaggioso introdurre una dieta ipoproteica per livelli di filtrato più elevati. Data l'efficacia e la sicurezza la dieta ipoproteica dovrebbe essere raccomandata precocemente per tutte le malattie renali progressive. In aggiunta la dieta ipoproteica riduce l'aumento della proteinuria nel tempo.

Come dimostrato dallo studio MDRD il declino del GFR, dopo anni dall'inizio del trial, era inferiore di 1.2 ml/min nel gruppo di pazienti che assumeva un ridotto apporto proteico.

Da una metaanalisi degli studi condotti sull'efficacia di una dieta ipoproteica sulla progressione di patologie renali non diabetiche, risulta che tutti sono a favore dell'ipotesi di partenza ed il rischio relativo di progressione associato è dello 0.67%.

Il declino del GFR è rallentato con l'introduzione di una dieta ipoproteica e tale effetto è mag-

giore nei soggetti con nefropatia diabetica. Inoltre la dieta ipoproteica può rinviare l'insorgere della microalbuminuria e rallentare la progressione nel diabete di tipo 1.

Apporto di sale

La quantità di 80-120 mmol /die di NaCl è intesa come una misura renoprotettiva⁽³⁸⁾. Il suo razionale è spiegato nelle raccomandazioni del JNC-6 per il controllo della pressione arteriosa; una dieta ipersodica può contrapporsi all'effetto anti-proteinurico dell'ACEI o ND-CCB. La terapia diuretica può essere utilizzata per ripristinare l'effetto anti-proteinurico dell'ACEI se il paziente non si adegua alle misure dietetiche. La combinazione di dieta ipersodica e terapia diuretica può condurre ad una ipokaliemia importante, che essa stessa può promuovere la progressione della malattia renale⁽⁴⁹⁾.

Elevato apporto di fluidi

Lo studio MDRD ha dimostrato una associazione particolarmente significativa tra l'elevato introito di liquidi ed una progressione più veloce della malattia renale. Si può affermare che un costante apporto di liquidi elevato non dovrebbe essere raccomandato a pazienti con insufficienza renale cronica. Ciò risulta particolarmente importante per pazienti con la malattia policistica (ADPKD).

Lipidi ematici

Il controllo dei lipidi ematici può rallentare la progressione della malattia renale diabetica e non. Bisogna considerare che gli studi effettuati coinvolgevano un ridotto numero di pazienti. Lo studio MDRD⁽³²⁾ ha dimostrato che un ridotto livello di colesterolo HDL rappresentava un fattore di rischio indipendente per la progressione delle malattie renali.

Nello studio ARIC⁽²⁸⁾ un ridotto livello di HDL colesterolo ed un livello di trigliceridi elevato erano fattori di rischio completamente indipendenti per l'aumento dei valori di creatinina sierica durante il follow up⁽⁵⁰⁾.

Uno studio⁽⁵¹⁾ condotto su pazienti con insufficienza renale cronica, dimostra che il gruppo di pazienti che è andato incontro a malattia renale terminale presentava valori elevati di lipidi ematici (trigliceridi) e ridotto colesterolo HDL.

Dati ottenuti dallo stesso studio dimostrano che pazienti con livelli ematici di trigliceridi superiori a 1.45 mM, come pazienti con malattia renale policistica e nefropatia diabetica, presentano un rischio elevato di progressione della malattia fino alla terapia sostitutiva.

Terapia a basse dosi di aspirina

E' utile nella prevenzione primaria e secondaria dell'infarto miocardico⁽⁵²⁾ e dello stroke nei maschi. L'aspirina può anche attenuare gli effetti dei procoagulanti che promuovono la progressione della malattia renale. La terapia con aspirina non è appropriata per i soggetti con malattia renale policistica (ADPKD) in quanto può promuovere la formazione di cisti emorragiche, o per coloro che possiedono un rischio aumentato di stroke emorragico (ipertensione scarsamente controllata, Asiatici, soggetti con livelli ridotti di colesterolo, o soggetti con storia familiare di emorragie cerebrali).

Condizioni in cui va adottata la terapia renoprotettiva:

1. Paziente con una nefropatia cronica (diabetica, non diabetica, o policistica), che è a rischio di progressione, è candidato ad adottare la strategia di intervento multi-fattoriale. E' importante che tale terapia sia cominciata precocemente, in quanto gli effetti nefroprotettivi riescono ad essere più efficaci se intervengono prima che si sviluppi la proteinuria o sia presente la riduzione del GFR.

2. pazienti con forme di nefropatia membranosa idiopatica e nefrite lupica poichè la proteinuria è non selettiva ed è spesso cronica.

3. nonostante i risultati dello studio AIPRI⁽⁴¹⁾ che mettevano in evidenza che l'ACEI terapia non rallentava la progressione, e dello studio MDRD in cui nè la riduzione della pressione arteriosa, nè la dieta ipoproteica influenzavano la progressione della malattia renale policistica (ADPKD), tali misure vengono raccomandate nei soggetti ADPKD alla luce di studi su modelli genetici.

4. i soggetti con rene unico congenito o acquisito nell'infanzia dovrebbero essere considerati per la terapia renoprotettiva.

Condizioni in cui la terapia renoprotettiva non è indicata:

1. Malattia a lesioni minime sensibile agli steroidi: se la proteinuria dovesse diventare persistente e resistente agli steroidi allora la strategia d'inter-

vento multi-fattoriale andrà adottata.

2. rene unico normale ed acquisito in età adulta⁽⁵³⁾.

3. nefriti ereditarie dell'adulto la cui unica manifestazione è la microematuria ed il soggetto è normoteso.

4. malattia della membrana basale glomerulare sottile dell'adulto⁽⁵⁴⁾ con microematuria ed in soggetto normoteso.

5. pazienti anziani con livelli di creatininemia (1.4-2 mg/dl) e proteinuria (<1 g/24h) moderatamente elevati e stabili da circa 1 anno.

6. condizioni renali che provocano insufficienza renale acuta ma in cui si prospetta un successivo recupero funzionale completo.

Bibliografia

- 1) Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Am J Kidney Dis 41: 1-12, 2003.
- 2) Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D: *Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population.* JAMA 291: 844-50, 2004.
- 3) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: *Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization.* Arch Intern Med 164: 659-63, 2004.
- 4) Hsu CY, Lin F, Vittinghoff E, Shlipak MG: *Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States.* J Am Soc Nephrol 14: 2902-7, 2003.
- 5) Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, Keane WF, Collins A, Chen SC, King K, Klag MJ, Molony DA, Flack JM: *Early detection of kidney disease in community settings: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP).* Am J Kidney Dis 42: 22-35, 2003.
- 6) Brenner B, Taal M: *Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEi to angiotensin II antagonists.* Kidney Int 57: 1803-1817, 2000.
- 7) Klahr S, Levey A, Beck J, et al: *The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease.* N Engl J Med 330: 877-884, 1994.
- 8) Hebert L, Cody R, Slivka A, Sedmak D: *Hypertension-Induced Kidney, Heart, and Central Nervous System Disease, Diagnosis and Management of Renal Disease and Hypertension.* Durham, Carolina Medical Press, 1994.
- 9) Jacobsen P, Tarnow L, Carstensen B, Hovind P, Poirier O, Parving HH: *Genetic variation in the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy.* J Am Soc Nephrol 14: 2843-50, 2003.
- 10) Mundel P: *Urinary podocytes: Lost and found alive.* Kidney Int 64: 1529-1530, 2003.

- 11) Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, Dagnino M, Emma f, Muda AO, Scolari F, Miglietti N, Mazzucco G, Murer L, Carrea A, Massella L, Rizzoni G, Perfumo F, Ghiggeri GM: *Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations.* J Am Soc Nephrol 14: 1278–1286, 2003.
- 12) Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A: *Understanding the nature of renal disease progression: In proteinuric nephropathies enhanced glomerular protein traffic contributes to interstitial inflammation and renal scarring.* Kidney Int 51: 2–15, 1997.
- 13) Ritz E, Stefanski A: *Diabetic nephropathy in type II diabetes.* Am J Kidney Dis 27: 167–194, 1996.
- 14) Nair K, Pabaico R, Truglia J, et al: *Mechanism of glomerular hyperfiltration after a protein meal in humans: Role of hormones and amino acids.* Diabetes Care 17: 711–7115, 1994.
- 15) Bakris G, Smith A: *Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists.* Ann Intern Med 125: 201–204, 1996.
- 16) Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S: *High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease.* Am J Kidney Dis 41: 962–71, 2003.
- 17) Oda H, Keane W: *Recent advances in statins and the kidney.* Kidney Int 56(Suppl):S2–S5, 1999.
- 18) Orth S, Stockmann A, Conradt C, et al: *Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease.* Kidney Int 54: 926–931, 1998.
- 19) Hoogeveen E, Kostense P, Jager A, et al: *Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The HOVIN Study.* Kidney Int 54: 203–209, 1998.
- 20) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al: *Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: The Hisayama study.* Kidney Int 55: 2450–2456, 1999.
- 21) Schlondorff D: *Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Kidney Int 44: 643–653, 1993.
- 22) Lau K: *Phosphate excess and progressive renal failure: The precipitation calcification hypothesis.* Kidney Int 36: 918–937, 1989.
- 23) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al: *Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients.* Nephron 77: 176–185, 1997.
- 24) Fine L, Orphanides C, Norman J: *Progressive renal disease: The chronic hypoxia hypothesis.* Kidney Int 53: S74–S78, 1998.
- 25) Cremer W, Bock K: *Symptoms and causes of chronic hypokalemia nephropathy in man.* Clin Nephrol 7: 112, 1977.
- 26) Ray P, McCune B, Gomez R, et al: *Renal vascular induction of TGF- β 2 and renin by potassium depletion.* Kidney Int 44: 1006–1013, 1993.
- 27) V. Salomaa, MD; V. Stinson JD; J.D. Kark, MD; A.R. Folsom, MD; C.E. Davis, PhD; K.K. Wu, MD *Association of Fibrinolytic Parameters With Early Atherosclerosis The ARIC Study Circulation.* 1995; 91: 284-290.
- 28) Silbiger S, Neugarten J: *The impact of gender on the progression of chronic renal disease.* Am J Kidney Dis 25:515–533, 1995.
- 29) Brown NJ, Nakamura A, Ma L, et al: *Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo.* Kidney Int 58: 1219–1227, 2000.
- 30) Murray Epstein, MD *Aldosterone as a Determinant of Progressive Renal Dysfunction: A Paradigm Shift Nephrology Self-Assessment Program - Vol 3, No 6, November 2004.*
- 31) Andrew S. Levey, Tom Greene, Gerald J. Beck, Arlene W. Caggiula, John W. Kusek, Lawrence G. Hunsicker, and Saulo Klahr, *For The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) STUDY GROUP Dietary Protein Restriction and the Progression of Chronic Renal Disease: What Have All of the Results of the MDRD Study Shown?* J Am Soc Nephrol 10: 2426–2439, 1999.
- 32) Grantham J: *Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease.* Kidney Int 52(Suppl): S93–S97, 1997.
- 33) Bakris G, Williams B: *Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists alone or combined: Does the progression of diabetic renal disease differ?* J Hypertens 13: S95–S101, 1995.
- 34) N. Tarif and G. L. Bakris *Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium-channel blockers Nephrol Dial Transplant (1997) 12: 2244–2250.*
- 35) Gress T, Nieto F, Shahar E, et al: *Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus.* N Engl J Med 342: 905–912, 2000.
- 36) *Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).* The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2000; 283: 1967-1975.
- 37) *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* Arch Intern Med 157: 2413–2446, 1997.
- 38) Yusuf S, Sleight P, Pogue J: *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.* N Engl J Med 342: 145–153, 2000.
- 39) Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al: *Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy.* Lancet 349: 1857–1863, 1997.
- 40) Abhijit V. Kshirsagar, MD, Melanie S. Joy, PharmD, Susan L. Hogan, MPH, Ronald J. Falk, MD, and Romulo E. Colindres, MDEffect of ACE Inhibitors in Diabetic and Nondiabetic Chronic Renal Disease: A Systematic Overview of Randomized Placebo-Controlled Trials American Journal of Kidney Diseases, Vol 35, No 4 (April), 2000: pp 695-707.
- 41) Annalisa Perna, Piero Ruggenenti, Alessandra Testa, Belinda Spoto, Roberto Benini, Valerio Misefari, Giuseppe Remuzzi, Carmine Zoccali, *ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies* Kidney International, vol 57 (2000): 274-281
- 42) Maschio G, Alberti D, Janin G, et al: *Effect of the*

- angiotensin- converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939–945, 1996.
- 43) Tarif N, Bakris G: *Angiotensin II receptor blockade and progression of nondiabetic-mediated renal disease*. *Kidney Int* 52(Suppl): S67–S70, 1997.
- 44) Hebert L, Falkenhain M, Nahman NS Jr, et al: *Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy alone in diabetic nephropathy*. *Am J Nephrol* 19: 1–6, 1999.
- 45) Heeg J, De Jong P, van der Hem G, et al: *Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition*. *Kidney Int* 32: 78–83, 1987.
- 46) Russo, et al. *American Journal of Kidney Disease* 1999.
- 47) Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U: *The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 329: 304–309, 1993.
- 48) *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin control dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 329: 977–986, 1993.
- 49) Buter H, Hemmeler M, Navis G, et al: *The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide*. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1682–1685, 1998.
- 50) Massy Z, Guijarro C, O'Donnell M, et al: *Lipids, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, and progression of renal failure*. *Adv Nephrol Necker Hosp* 27: 39–56, 1997.
- 51) Ziad A Massy, Thao Nguyen Khoa, Bernard Lacour, Beatrice Descamps-Latscha, Nguyen Khoa Man, Paul Jungers, *Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients*; *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2392-2397.
- 52) Dickinson J, Prentice C: *Aspirin: Benefit and risk in thromboprophylaxis*. *Q J Med* 91: 523–538, 1998.
- 53) Hebert L: *Glomerular Diseases: The American College of Physicians Nephrology Medical Knowledge Self Assessment Program (MKSAP)*, Philadelphia, American College of Physicians–American Society of Internal Medicine, 1998.
- 54) Tiebosh A, Frederick P, vanBreda Vriesman P: *Thin-basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria*. *N Engl J Med* 320: 14–18, 1989.

Request reprints from:

Dott. ANDREA STALTERI

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi

Azienda Ospedaliera di Sciacca

Via Pompei

92019 Sciacca (AG)

(Italy)