

## Dalla nefroprotezione alla prevenzione cardiovascolare

**Roberto Fogari**

Dipartimento di Medicina Interna  
e Terapia Medica  
Università degli Studi di Pavia

*Non è ancora definitivamente chiarito il rapporto tra nefroprotezione e cardioprotezione, anche se da studi clinici con farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina provengono diverse indicazioni in tal senso*

**È** ormai noto come la causa più frequente di mortalità e morbidità dei pazienti affetti da insufficienza renale sia rappresentata dalle malattie cardiovascolari piuttosto che dall'insufficienza renale terminale.

L'aumentata escrezione di albumina rappresenta in effetti una condizione di elevato rischio cardiovascolare a tutti i livelli: nello studio LIFE si accompagna a maggiore ipertrofia ventricolare sinistra<sup>1</sup>, nello Strong Heart Study a maggiore disfunzione diastolica<sup>2</sup> e così via.

Se ancora non è chiaro quale sia il meccanismo che lega l'albuminuria agli eventi cardiovascolari, sono però noti alcuni elementi che potrebbero rappresentare possibili ipotesi interpretative: infatti l'eccessiva escrezione di albumina si associa a disfunzione endoteliale e ad uno stato infiammatorio generalizzato, entrambi ben noti fattori precursori di aterosclerosi<sup>3</sup>.

### ■ Nefropatia e ipertrofia ventricolare sinistra

Uno studio di popolazione del 2005 evidenziò che anche una compromissione lieve della funzionalità renale (definita da una clearance della creatinina <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e/o da presenza di microalbuminuria) comporta un maggior rischio di ipertrofia ventricolare sinistra (all'ECG) del 47%<sup>4</sup>.

Inoltre due studi ecocardiografici misero in evidenza che tra i pazienti ipertesi quelli con microalbuminuria avevano un rischio di ipertrofia ventricolare sinistra 6 volte maggiore rispetto ai normoalbuminurici<sup>5</sup> e che

nei diabetici è presente una correlazione diretta tra entità dell'escrezione urinaria di albumina ed entità della massa ventricolare sinistra (p=0.0003)<sup>6</sup>. A seguito di questo complesso di dati l'albuminuria viene ora proposta come marker di rischio di ipertrofia ventricolare sinistra.

Recentemente si sono resi disponibili i risultati di uno studio prospettico eseguito su pazienti affetti da nefropatia allo stadio 3-4 i quali evidenziano che l'ipertrofia ventricolare sinistra è un forte predittore di per sé di insufficienza renale terminale e che ciò è completamente indipendente sia dai valori pressori che dal filtrato glomerulare<sup>7</sup>.

### ■ Nefropatia e cardiopatia ischemica

È noto che nei giorni immediatamente successivi ad un infarto miocardico acuto vi è spesso aumento dell'albuminuria<sup>8</sup> e che esso ha un significato prognostico negativo riguardo alla mortalità negli anni immediatamente successivi all'infarto<sup>9</sup>. Tuttavia, il legame fisiopatologico tra albuminuria e mortalità è sempre stato poco chiaro. Nel 2009 uno studio prospettico su 1.211 pazienti ha comunque confermato che l'incidenza di mortalità nel mese successivo all'infarto è in stretta correlazione con i livelli di albuminuria al momento del ricovero, sottolineando ulteriormente il valore prognostico negativo dell'aumentata escrezione di albumina nei giorni immediatamente successivi ad un infarto<sup>10</sup>. La compromissione della funzionalità renale nella cardiopatia ischemica ha un valore prognostico negativo

anche per quanto riguarda l'efficacia degli interventi terapeutici di tipo interventistico. Infatti, nei sette mesi successivi ad un intervento di coronaroplastica per via percutanea i pazienti con proteinuria hanno un rischio di mortalità di circa 3 volte superiore a quelli senza proteinuria<sup>11</sup>. Inoltre un'analisi retrospettiva, eseguita su 956 pazienti infartuati, evidenziò che nell'anno successivo all'apposizione di uno stent l'incidenza di occlusione aumentava in funzione dello stadio di gravità di una eventuale concomitante nefropatia.<sup>12</sup>

### ■ Nefropatia e scompenso cardiaco

Sebbene più volte riportato in letteratura che una nefropatia può associarsi a scompenso cardiaco, fu solo nel 2007 che i risultati di uno studio di popolazione dimostrarono incontrovertibilmente che l'albuminuria rappresenta un fattore di rischio indipendente per scompenso cardiaco<sup>13</sup>. Tale studio, condotto ad Uppsala su 592 maschi, non diabetici, non coronaropatici, seguiti per 20 anni, dimostrò che la comparsa di albuminuria prediceva la comparsa di scompenso cardiaco e che ciò da un lato era proporzionale all'entità dell'albuminuria stessa dall'altro era completamente indipendente dalla presenza o meno di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare noti.

È inoltre riscontrato che rispetto agli scompensati con normale funzione renale, quelli con funzione renale alterata hanno un maggiore indice di massa ventricolare sinistra (182±6 vs 165±5 g/m<sup>2</sup>, p=0.013) e una

disfunzione diastolica di maggiore entità ( $1.77 \pm 1$  vs  $1.48 \pm 1$ , rapporto E/A), ma soprattutto che presentano alterazioni della conduzione intracardica caratterizzata da un prolungamento degli intervalli QT. Questi rilievi sono di particolare importanza, in quanto l'allungamento del QT è un noto predittore indipendente di morte improvvisa negli scompensati<sup>14</sup>.

### Nefropatia e stroke

Sebbene l'albuminuria sia riconosciuta come predittore di eventi cardiovascolari in generale, gli studi sui suoi rapporti con la patologia cerebrovascolare sono piuttosto scarsi. Dopo una prima segnalazione del 1997 dove è stato prospettato che la microalbuminuria sia un fattore di rischio per stroke,<sup>15</sup> nel 1999 due studi hanno meglio definito i rapporti tra proteinuria e stroke. In uno di essi è stato riscontrato che in pazienti ultrasessantacinquenni colpiti da stroke ischemico, la microalbuminuria è 3 volte più frequente rispetto ai controlli<sup>16</sup> e che inoltre condiziona pesantemente la prognosi per quanto riguarda nuovi eventi cardiovascolari nel primo anno successivo allo stroke. L'altro studio ha invece valutato la relazione tra proteinuria e stroke ischemico in pazienti con diabete di tipo 2. Anche in questa casistica la prevalenza di proteinuria era molto più alta nei pazienti con stroke che nei controlli (76.3% vs 13.9%). Inoltre, i pazienti microalbuminurici colpiti da stroke erano caratterizzati da un più severo deficit neurologico, da più frequente perdita di coscienza (32% vs 10%) e da una più alta mortalità rispetto ai normoalbuminurici (50% vs 9% a 1 anno)<sup>17</sup>.

### Riduzione della proteinuria durante terapia ed eventi cardiovascolari

Nella terapia dell'ipertensione arteriosa sono da anni utilizzati gli ACE-inibitori e i sartani, i quali si sono dimostrati molto efficaci nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari, ma anche dotati di un notevole effetto nefroprotettivo che si manifesta soprattutto con una ri-

duzione dell'albuminuria. Non è però tuttora ben chiaro se esiste un rapporto tra nefroprotezione e cardioprotezione.

Un primo studio suggestivo di una possibile compartecipazione della riduzione della proteinuria alla protezione cardiovascolare fu lo studio RENAAL, effettuato su 1.513 pazienti proteinurici con diabete di tipo 2 che dimostrò come l'aggiunta di losartan alla terapia convenzionale fosse in grado di migliorare la nefropatia riducendo al tempo stesso i ricoveri per scompenso cardiaco<sup>18</sup>.

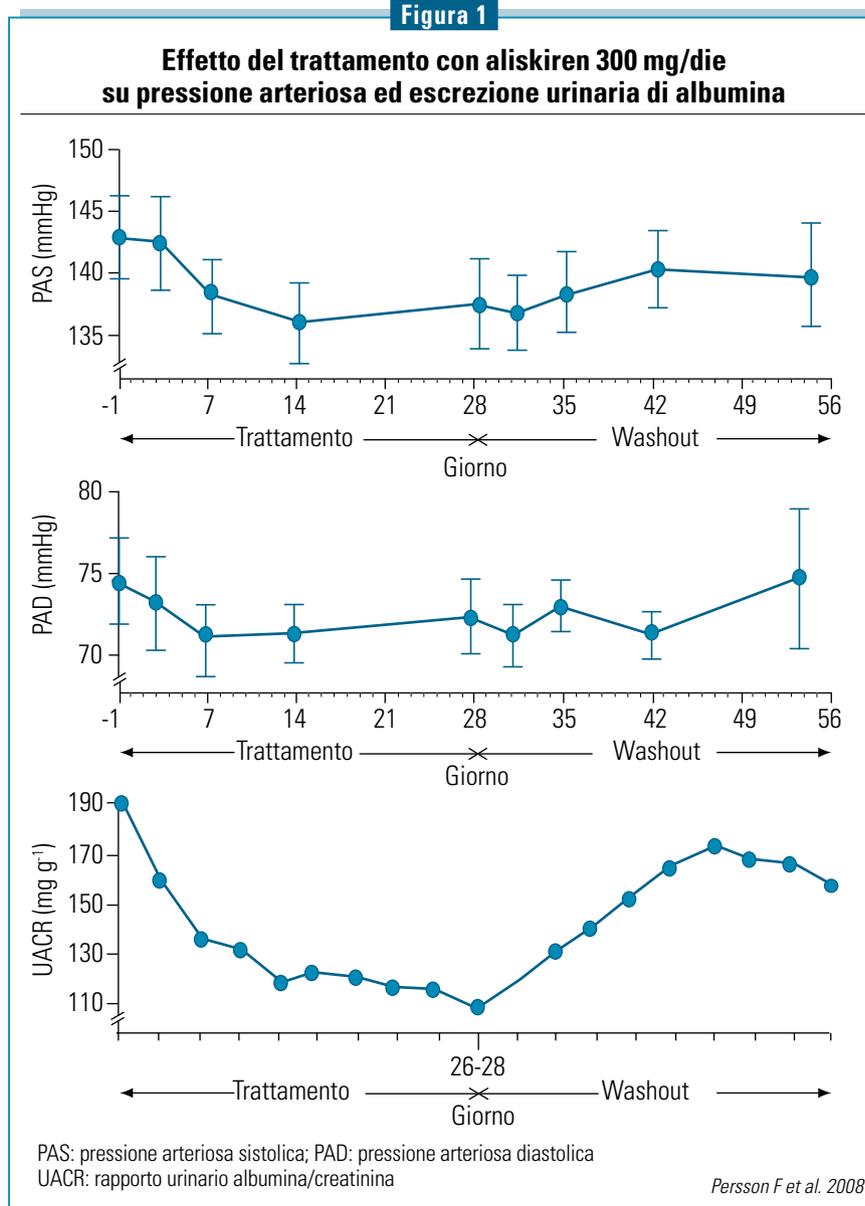
Non fu però possibile correlare l'en-

tità del beneficio ottenuto a livello di scompenso con l'entità della minore progressione della nefropatia.

Nel 2006 però si rese disponibile lo studio LIFE in cui vennero confrontati gli effetti di losartan rispetto a quelli di atenololo in 1.063 pazienti ipertesi, diabetici e con ipertrofia ventricolare sinistra<sup>19</sup>. Nonostante entrambi i farmaci avessero indotto la stessa riduzione pressoria, l'effetto sull'albuminuria fu nettamente diverso in quanto essa si ridusse del 33% con losartan e del 15% con atenololo.

Ma ciò che rende interessante questo studio è che esso ha dimostrato, at-

Figura 1



traverso una complessa analisi statistica di meta-regressione, un rapporto diretto e specifico tra riduzione dell'albuminuria e riduzione degli eventi cardiovascolari: infatti gran parte della superiorità di losartan nella prevenzione degli eventi cardiovascolari è spiegabile solo attraverso la riduzione della proteinuria. Ciò implica che un paziente la cui albuminuria diminuisce durante il trattamento antipertensivo avrà un minor rischio di eventi cardiovascolari rispetto a chi a parità di abbassamento pressorio non ha la stessa riduzione dell'albuminuria.

### Aliskiren e protezione nefro-cardiovascolare

Recentemente si è reso disponibile aliskiren, il primo rappresentante degli inibitori della renina.

Esso si è fino ad ora dimostrato un efficace antipertensivo, ma anche in grado di esercitare un notevole effetto cardioprotettivo e nefroprotettivo. Ovviamente sui rapporti tra questi due effetti non si hanno per ora molti dati disponibili, ma si possono solo formulare alcune speculazioni partendo da alcuni elementi caratterizzanti il farmaco.

A livello renale studi sperimentali hanno dimostrato che aliskiren è in grado di ridurre la proteinuria, di normalizzare la creatinina sierica e soprattutto di ridurre la glomerulosclerosi e la fibrosi interstiziale, in maniera significativamente maggiore di quanto non facciano gli ACE-inibitori<sup>20</sup> e senza alcuna correlazione con la riduzione della proteinuria.

Per quanto riguarda gli studi clinici la prima dimostrazione dell'efficacia antiproteinurica di aliskiren fu fornita nel 2008 da uno studio condotto su ipertesi diabetici proteinurici<sup>21</sup> in cui il farmaco indusse, oltre ad una riduzione pressoria, una riduzione della proteinuria di ben il 17% già al terzo giorno di trattamento e del 44% dopo quattro settimane (figura 1).

Da sottolineare che dopo la sospensione del trattamento l'effetto anti-proteinurico persistette più a lungo dell'effetto antipertensivo.

Successivamente si resero disponibili i risultati dello studio AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria in Diabetes)<sup>22</sup> che è tuttora il più grande studio clinico di valutazione dell'effetto nefroprotettivo di aliskiren. In questo studio su 599 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e proteinuria in trattamento con losartan (a dosaggio pieno, 100 mg/die) l'aggiunta di aliskiren ha indotto un'ulteriore riduzione del 20% della proteinuria rispetto a quanto già ottenuto con losartan (figura 2).

Il dato interessante è che l'effetto nefroprotettivo ottenuto grazie all'aggiunta di aliskiren è indipendente dalle modificazioni pressorie.

Infine un confronto tra l'effetto di aliskiren e quello di captopril sul flusso plasmatico renale in soggetti

normotesi<sup>23</sup> ha evidenziato che aliskiren induce un aumento di tale flusso significativamente maggiore e più persistente nel tempo rispetto a quello ottenuto con captopril.

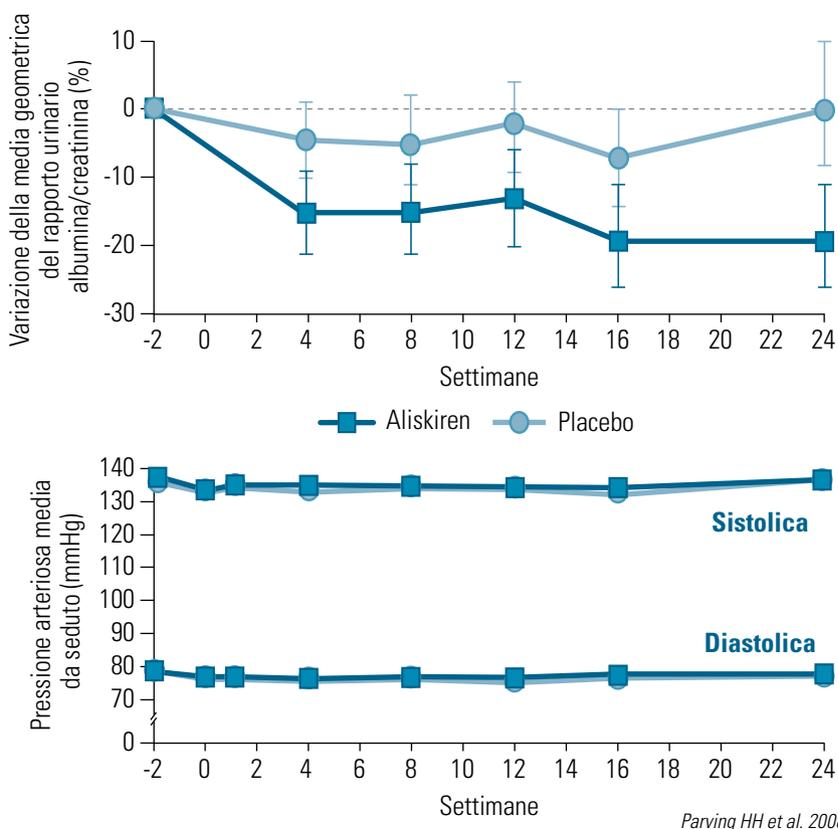
Questi effetti favorevoli sull'emodinamica renale sono stati anche recentemente confermati in pazienti affetti da diabete di tipo 1 in cui si è osservato un miglioramento significativo del flusso renale e della filtrazione glomerulare dopo 30 giorni di trattamento con aliskiren 300 mg/die (tabella 1)<sup>24</sup>.

Aliskiren quindi sembra caratterizzarsi per una sua capacità di agire su entrambi i fattori che sono ritenuti responsabili delle complicanze cardiovascolari mediate dalla presenza di una nefropatia: da un lato infatti abbassa l'albuminuria, dall'altro mi-

Figura 2

#### Effetto dell'aggiunta di aliskiren\* a losartan 100 mg/die sulla riduzione della proteinuria e sui valori pressori in pazienti diabetici ipertesi e proteinurici

\*150 mg/die nelle prime 12 settimane raddoppiato a 300 mg/die nelle successive 12 settimane



gliora la funzionalità renale. La sua capacità inoltre di potenziare l'efficacia nefroprotettiva di losartan, l'unico farmaco in cui finora, come si è visto, è stato dimostrato esservi un rapporto tra effetto nefroprotettivo e prevenzione cardiovascolare, fa supporre che aliskiren possa avere lo stesso tipo di effetto, se non addirittura superiore, ma ciò deve essere dimostrato da studi clinici.

Vi sono peraltro già alcune indicazioni che vanno in questa direzione provenienti da uno studio in cui si è valutato l'effetto di aliskiren su biomarkers predittivi di malattia cardiovascolare in pazienti emodializzati per insufficienza renale cronica<sup>25</sup>. In questi pazienti il trattamento con aliskiren riduce il BNP, la hs-PCR e il d-ROM (diacron-reactive oxygen metabolite), espressione quest'ultimo dello stress ossidativo. Dato che l'aumento di BNP e di hs-PCR sono associati ad aumento del-

**Tabella 1**

**Effetti di aliskiren sull'emodinamica renale in pazienti affetti da diabete di tipo 1<sup>24</sup>**

Parametri	Basale	Aliskiren
Flusso plasmatico renale effettivo (ml/min)	558 ± 27	665 ± 24*
Velocità di filtrazione glomerulare (ml/min)	105 ± 3	114 ± 3*
Frazione di filtrazione (%)	19 ± 0,01	18 ± 0,01
Flusso ematico renale (ml/min)	914 ± 58	1049 ± 59*
Resistenza vascolare renale (dine/sec/cm-5)	0,082 ± 0,013	0,080 ± 0,013

\*  $p < 0.05$  vs basale

Cherney DZ et al. 2010

la mortalità cardiovascolare e che l'aumento dello stress ossidativo è ritenuto predittore di morbilità cardiovascolare, si può ipotizzare che ciò possa riflettersi in una miglior prognosi di complianze ed eventi cardiovascolari nei pazienti nefropatici trattati con aliskiren. Interessante il rilievo che la riduzione di questi markers non correla con la riduzione dei valori pressori.

Ulteriori studi clinici saranno necessari per verificare questa ipotesi interpretativa. Peraltro è attualmente in corso un grande trial, lo studio ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardiovascular and renal Disease Endpoints) col fine di valutare se l'aggiunta di aliskiren alla terapia tradizionale riduca il rischio cardiovascolare e renale durante un follow-up di 48 mesi<sup>26</sup>.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002; 143: 319-326.
2. Palmieri V, Tracy RP, Roman M. et al, Strong Heart Study. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2764-2769.
3. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-2111.
4. Smilde TD, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Mild renal dysfunction is associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2005; 18: 342-347.
5. Viazi F, Leoncini G, Parodi D et al. Impact of target organ damage assessment in the evaluation of global risk in patients with essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 Suppl 1: S89-91.
6. Magnusson M, Jovinge S, Shahgaldi K et al. Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 2.
7. Paoletti E, Bellino D, Gallina AM et al. Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 670-677.
8. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 508-513.
9. Berton G, Cordiano R, Palmieri R et al. Albumin excretion in diabetic patients in the setting of acute myocardial infarction: association with 3-year mortality. *Diabetologia* 2004; 47: 1511-1518.
10. Schiele F, Meneveau N, Chopard R et al, Réseau de Cardiologie de Franche Comte. Prognostic value of albuminuria on 1-month mortality in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2009; 157: 327-333.
11. Mercado N, Brughts JJ, Ix JH et al. Usefulness of proteinuria as a prognostic marker of mortality and cardiovascular events among patients undergoing percutaneous coronary intervention (data from the Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events [EXCITE] trial). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1151-1155.
12. Lambert ND, Sacrinty MT, Ketch TR et al. Chronic kidney disease and dipstick proteinuria are risk factors for stent thrombosis in patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2009; 157: 688-694.
13. Ingelsson E, Sundström J, Lind L et al. Low-grade albuminuria and the incidence of heart failure in a community-based cohort of elderly men. *Eur Heart J* 2007; 28: 1739-1745.
14. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M et al. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure--impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 2007; 118: 375-380.
15. Nakayama T, Date C, Yokoyama T et al. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 1997; 28: 45-52.
16. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1999; 56: 699-702.
17. Słowik A, Turaj W, Iskra T et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 15-21.
18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
19. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29: 595-600.
20. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50: 2399-2404.
21. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008; 73: 1419-1425.
22. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.
23. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J et al. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008; 117: 3199-3205.
24. Cherney DZ, Lai V, Scholey JW et al. Effect of direct renin inhibition on renal hemodynamic function, arterial stiffness, and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care* 2010; 33: 361-365.
25. Morishita Y, Hanawa S, Chinda J et al. Effects of Aliskiren on blood pressure and the predictive biomarkers for cardiovascular disease in hemodialysis-dependent chronic kidney disease patients with hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34: 308-13.
26. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-1671.