

Asse cuore-rene/rene-cuore: sistemi isolati o vasi comunicanti?

La disfunzione renale con riduzione del filtrato glomerulare influenza sia la prognosi renale sia quella cardiovascolare. Inoltre, molte molte patologie cardiache possono influenzare negativamente la prognosi renale e/o condiverne l'eziopatologia

Claudio Ferri
 Università dell'Aquila
 Dipartimento MeSVA
 Ospedale San Salvatore
 Divisione di Medicina Interna e Nefrologia

L'impatto globale delle malattie cardiovascolari è decisamente elevato nei pazienti affetti da malattia renale cronica, crescendo via via che la riduzione della funzione renale diviene più marcata⁽¹⁾. Il legame tra malattie cardiovascolari e renali, anzi, è così evidente da cominciare a manifestarsi già per valori normali di filtrato glomerulare, in presenza però di una escrezione urinaria di albumina contenuta nel contesto dei 30-300 mg nel corso delle 24 ore (microalbuminuria)⁽¹⁾. La definizione di nefropatia più usata è ancora quella della *National Kidney Foundation*⁽²⁾ (Figura 1) con alcune semplici modificazioni relative alla segnalazione del trattamento sostitutivo (dialisi o trapianto) nelle fasi

terminali, suggerita dalla *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Trattasi, come si vede, di una classificazione che mette in secondo piano gli aspetti morfologici ed etiologici, per fondare la stadiazione sulla funzione renale tout court. Tale scelta - ben lungi dal voler unificare le malattie renali in un unico, indistinto calderone - è a nostro avviso estremamente sensata sotto il profilo clinico ed è motivo fondante del successo duraturo della classificazione. È la presenza per sé di una disfunzione renale con riduzione del filtrato glomerulare, infatti, che influenza fortemente sia la prognosi renale, sia quella cardiovascolare. Per quanto attiene quest'ultima, in particolare, ciò può avvenire attraverso diverse strade. Tra queste, un ben definito ruolo è assegnato all'accelerazione dell'aterogenesi conseguente alla comparsa di fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipertensione arteriosa e/o le dislipidemie, all'alterazione dell'equilibrio elettrolitico e minerale, al deterioramento ulteriore della performance ventricolare nel paziente con scompenso cardiaco, allo sviluppo di pericardite nelle fasi più avanzate, nonché allo stato di flogosi con incremento dello stress ossidativo che è presente spesso anche nelle fasi più iniziali⁽¹⁾. A lato di questi punti e dei molti altri che non possiamo enumerare per brevità, vi è poi un elemento additivo tanto rilevante, quanto troppo spesso poco considerato, che è relativo alla perdita o riduzione di efficacia di diversi tipi di terapie comunemente usate in pre-

Figura 1

Classificazione della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min/1.73m)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	>90
2	Danno renale con lieve riduzione del GFR	60-89
3	Moderata riduzione del GFR	30-59
4	Severa riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale (ESRD)	<15 (o dialisi)

Malattia Renale Cronica (MRC) è definita da:

- Una lesione renale di durata superiore o uguale a 3 mesi, confermata dalla biopsia renale o da indicatori di danno renale (ridotti valori GFR e presenza di anomalie urinarie in particolare proteinuria o microalbuminuria) con o senza riduzione del GFR
- GFR <60 ml-min per 1.73 m² per almeno 3 mesi con o senza danno renale

*Anomalie urinarie GFR = Velocità del filtrato glomerulare

(Albuminuria/proteinuria)
 Diagnosi istologica di nefropatia
 Anomalie ecografiche/radiologiche } **che perdurano da almeno 3 MESI**

National Kidney Foundation. Linee guida NKF-DOQI. Am J Kidney Dis 2002

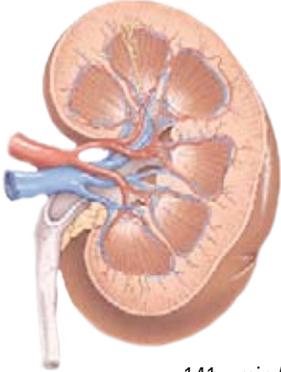
venzione cardiovascolare. Il caso più eclatante, in questo contesto, è rappresentato dall'ipertensione arteriosa, il cui controllo è tipicamente più complesso nel paziente con ridotta funzione renale rispetto agli altri⁽³⁾. Per tale motivo, come pure per quanto abbiamo già scritto sull'influenza del volume del filtrato glomerulare e dell'albuminuria sul rischio cardiovascolare individuale, il calcolo del volume del filtrato glomerulare mediante idonee formule (Figura 2) è raccomandato dalle Linee Guida per l'ipertensione Arteriosa della ESC/ESH per tutti i pazienti ipertesi⁽⁴⁾.

Nell'ambito delle problematiche cardiovascolari conseguenti a disfunzione renale, senz'altro preponderante come "peso" specifico, un problema che non deve sfuggire al clinico accorto è però quello speculare. Molte patologie cardiache, infatti, possono influenzare negativamente la funzione renale e/o dividerne l'etiopatologia, come nel caso di diverse malattie immunomediate in cui la compromissione simultanea cardiaca e renale è estremamente comune. A lato di ciò, la malattia in cui la compromissione renale cardiogenica è più spesso non considerata è la fibrillazione atriale. Nel *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)*⁽⁵⁾ circa 1/5 dei pazienti con malattia renale cronica avevano una qualche evidenza di fibrillazione atriale all'ingresso nello studio, con una prevalenza da due a tre volte superiore rispetto alla popolazione non nefropatica. Naturalmente, ciò supporta ancora una volta il ruolo del rene come determinante di danno cardiaco, ma dimostra anche la bidirezionalità del rapporto cuore-rene, con quest'ultimo vittima di verosimili, continue microembolizzazioni e, quindi, di una accelerazione nel declino della velocità del filtrato glomerulare.

La suddetta bidirezionalità, d'altra

Figura 2

Danno renale: calcolo del GFR



GFR = Velocità del filtrato glomerulare

Cockcroft-Gault* (eCl.Creat)

$$\frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo}}{(\text{creatininemia} \times 72)}$$

*x 0.85 (nelle donne)

MDRD (eGFR)

$$186 \times \text{creatininemia}^{-1.154} \times \text{età}^{-0.203}$$

x 0.742 (se donna)* 1.210 (se afroamericano)

CKD-EPI equation (eGFR)

$$141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^a \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1.209 \times 0.993^{\text{età}}} \times 1.018 [\text{se donna}] \times 1.159 [\text{se Afro-Americano}]$$

NB: calcolare sempre il GFR!

Molti pazienti hanno una sua riduzione, ma una normale creatininemia!

parte, può essere particolarmente spiccata nel paziente anziano, come osservato nello studio *Cardiovascular Health Study (CHS)* in quasi 5.000 anziani ambo sessi⁽⁶⁾. Pertanto, la prevenzione del declino del filtrato glomerulare non può essere disgiunta - soprattutto nel paziente anziano - da una efficace cardioprotezione e da un altrettanto efficace controllo pressorio. In tale ambito, pur nel contesto degli studi con brevissimo follow-up è illuminante un recente studio condotto nel paziente anziano, in cui la valutazione dell'efficacia antipertensiva di due inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, un bloccante del recettore AT1 per l'angiotensina II e un ACE-inibitore è stata prima valutata in una ampia casistica di pazienti anziani ipertesi, con la dimostrazione di una superiore efficacia del sartano sull'ACE-inibitore^(7,8), e poi analizzata post hoc stratificando tutti i pazienti anziani in base alla funzione renale in condizioni di base⁽⁹⁾.

Di particolare rilievo, il trattamento con il sartano mostrava nuovamente una certa maggiore efficacia rispetto a quello con ACE-inibitore, pur assai efficace. Soprattutto, però, il dato rilevante era quello relativo alle tollerabilità sia renale, sia globale, ottima per tutti e due i trattamenti. In aggiunta, mostrando come una funzione renale normale fosse presente solo nel 12.7% (n=181) dei pazienti, mentre fosse lievemente (58.9%, n=840) oppure da moderatamente a severamente compromessa (28.4%, n=405) nei restanti, lo studio indica con forza come troppo spesso la malattia renale cronica sia sotto-stimata nel paziente iperteso anziano⁽¹⁰⁾. Tuttavia, esso mostra anche come sia possibile prevenire l'ulteriore evoluzione della malattia renale in modo molto efficace, senza induzione di significativi eventi avversi ed in modo strettamente dipendente dall'efficace controllo dei fattori di rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Kahn MR, Robbins MJ, Kim MC, Fuster V. Management of cardiovascular disease in patients with kidney disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013. [Epub ahead of print]
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: *Am.J. Kidney Dis*. 2002, 39:S1-266, (suppl 1)
3. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC et al. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012;345:e7473.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25:1105–1187
5. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102-7.
6. Deo R, Katz R, Kestenbaum B, et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail*. 2010;16(1):55-60.
7. Malacco E, Omboni S, Volpe M, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens*. 2010 Nov;28(11):2342-50
8. Mallion JM, Omboni S, Barton J, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension. *Blood Press*. 2011;20 Suppl 1:3-11
9. Malacco E, Omboni S, Mallion JM, Volpe M; ESPORT Study Group: Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate hypertension grouped according to renal function status: a retrospective analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19(4):213-22.
10. Gentile G, Postorino M, Mooring RD, et al. Estimated GFR reporting is not sufficient to allow detection of chronic kidney disease in an Italian regional hospital. *BMC Nephrol*. 2009; 1;10:24.