

MINI EDITORIALI

## Statine per la CIN: problema almeno in parte risolto?



**Michele Andreucci**

*Cattedra di Nefrologia, Campus "Salvatore Venuta", Università "Magna Graecia" di Catanzaro*

### Statine per la CIN: problema almeno in parte risolto?

Nonostante gli effetti pleiotropici della statine, come la capacità di modificare la risposta infiammatoria, l'evoluzione delle pacche aterosclerotiche e il cosiddetto "pathway" apoptotico cellulare, siano noti da tempo, il loro ruolo nel prevenire la Contrast-Induced Nephropathy (CIN) è ancora controverso. Un recente lavoro di Quintavalle e coll. pubblicato su *Circulation* sembra indicare un potenziale beneficio delle statine in questa patologia che è responsabile di almeno il 12% dei casi di insufficienza renale acuta nei pazienti ospedalizzati [1].

Nella parte *in vivo* dello studio, che nasce dall'analisi di un sottogruppo del trial NAPLES II, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, uno dei quali trattati con atorvastatina. L'outcome primario era lo sviluppo di CIN; outcome secondari erano 1) l'aumento a 48 ore della creatininemia (sCr) >0,5 mg/dL rispetto al valore basale e 2) l'incremento della sCr di almeno il 25% rispetto al valore basale sempre a 48 ore. Al fine di valutare se una singola dose di atorvastatina (80 mg) potesse influenzare la sCr o i livelli di cistatina C (CyC), Quintavalle e coll. hanno arruolato altri 20 pazienti con insufficienza renale cronica non programmati all'esposizione ai mdc e non arruolati nel trial originale NAPLES II. I dati clinici hanno mostrato un maggiore aumento di CyC sierica nel gruppo non trattato rispetto a quello trattato con atorvastatina ( $p=0,005$ ). Nel gruppo atorvastatina la CIN compariva nel 4,5% dei pazienti contro il 18,4% nel gruppo non trattato ( $p=0,005$ ). Anche la sCr risultava essere aumentata in modo significativo nel gruppo non trattato rispetto al gruppo atorvastatina. L'analisi stratificata per valori di GFR ha portato gli Autori alla conclusione che con una singola dose di atorvastatina solamente i pazienti con un GFR compreso tra 31 e 60 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup> possono trarre beneficio (ridotta percentuale di insorgenza di CIN) dall'assunzione del farmaco. Ciò vale sia per i pazienti diabetici che non diabetici.

Nello studio *in vitro* sono stati analizzati due tipi di colture cellulari: le MDCK e le HK-2, esposte a iodixanolo, mezzo di contrasto di ultima generazione. Gli Autori hanno dimostrato che nelle cellule tubulari renali (MDCK e HK2) incubate con 200 mg I/mL di iodixanolo (una dose molto elevata, raramente usata nei pazienti) la preincubazione delle cellule con atorvastatina (0,2 µmol/L) era in grado di aumentare la loro sopravvivenza riducendo in modo significativo la morte cellulare indotta dal mdc. Ciò era associato non solo ad una ridotta attivazione (mdc mediata) di JNKs, caspasi-3 e p53 ma anche all'inibizione della defosforilazione di Akt/PKB ed ERK1/2, chinasi già note per essere coinvolte nel danno cellulare tubulare renale da mdc in quanto "protettive" [2], [3] (full text). Tale effetto era maggiore quando atorvastatina era associata ad acetilcisteina (100 mmol) la quale, inibendo la produ-

zione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e quindi inducendo l'attivazione di JNKs e p38 e l'apoptosi cellulare [4], è ancora oggi largamente utilizzata nella prevenzione della CIN. L'efficacia di acetilcisteina nella prevenzione della CIN, tuttora controversa, è stata confermata da una recente metanalisi [5].

Sulla base dei loro risultati Quintavalle C. e coll. ipotizzano che una dose singola di atorvastatina entro 24 ore dall'esposizione al mdc possa prevenire la CIN mediante l'inibizione dell'apoptosi cellulare renale e l'attivazione (o meglio mediante una ridotta inattivazione) di pathways intracellulari che mediano la sopravvivenza cellulare. Tuttavia questo effetto, soprattutto quando associata ad acetilcisteina, sarebbe presente nei pazienti a basso e medio rischio ma non in quelli a rischio elevato di CIN.

---

## Bibliografia

[1] Quintavalle C, Fiore D, De Micco F et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2012 Dec 18;126(25):3008-16

[2] Andreucci M, Fuiano G, Presta P et al. Radiocontrast media cause dephosphorylation of Akt and downstream signaling targets in human renal proximal tubular cells. *Biochemical pharmacology* 2006 Nov 15;72(10):1334-42

[3] Andreucci M, Lucisano G, Faga T et al. Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation

by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2011 Feb;119(2):408-16 (full text)

[4] Quintavalle C, Brenca M, De Micco F et al. In vivo and in vitro assessment of pathways involved in contrast media-induced renal cells apoptosis. *Cell death & disease* 2011 May 12;2:e155

[5] Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Annals of internal medicine* 2008 Feb 19;148(4):284-94