

L'EPIDEMIA D'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA. UN SOTTOVALUTATO PROBLEMA SANITARIO DI PRIMA GRANDEZZA

C. Zoccali, G. Caridi, F. Cambareri

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale (CNR-IBIM), Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa, Ospedale Riuniti, Reggio Calabria

The chronic renal failure epidemic: an underestimated public health problem

Renal failure is considered a rare disease. However, recent epidemiological surveys like the NHANES III survey in the USA have shown that mild and moderate renal insufficiency is much more common: 31% and 4% of Americans, respectively, are affected by a mild or moderate degree of renal insufficiency. Such an epidemic is of particular concern because of the high cardiovascular risk brought about by kidney failure. Renal insufficiency is now considered a public health priority.

Together with diabetes and smoking, the metabolic syndrome is the principal factor responsible for this epidemic. The prevalence of chronic renal insufficiency is in fact strictly proportional to the number of components of the metabolic syndrome being present in individual patients. As renal function deteriorates, other risk factors come into play like those peculiar to renal insufficiency (anemia, hyperparathyroidism) and some so-called emerging risk factors (inflammation, hyperhomocysteinemia and high plasma levels of endogenous inhibitors of NO synthase such as asymmetric dimethylarginine). (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S3-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Cardiovascular risk, Hypertension, Metabolic syndrome, Renal insufficiency

PAROLE CHIAVE:

Rischio cardiovascolare, Ipertensione, Sindrome metabolica, Insufficienza renale

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Carmine Zoccali
U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale (CNR-IBIM)
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
Ospedali Riuniti
Via Vallone Petraia
89100 Reggio Calabria
e-mail: carmine.zoccali@tin.it

Negli ultimi due o tre secoli, nei paesi economicamente sviluppati si è assistito alla scomparsa delle malattie infettive e delle carestie. Questo fenomeno ha determinato indubbi vantaggi e la durata della vita umana in un solo secolo è cresciuta del 50%, passando da una vita media di 50 anni agli inizi del Novecento, ai 75 anni circa alla fine del secolo scorso. L'allungamento della vita ha letteralmente rivoluzionato l'epidemiologia dei paesi occidentali determinando l'ascesa delle malattie croniche, tra le quali ha un posto preminente l'obesità che ha innescato una vera e propria epidemia di malattie cardiovascolari. In uno studio multicentrico caso-controllo, condotto in 52 nazioni da Yusuf et al. (1), sono stati esaminati i fattori di rischio in 15152 pazienti con infarto del miocardio e in 14800 controlli (*Interheart Study*). In particolare sono stati indagati i rapporti tra alcuni fattori di rischio molto frequenti (ipertensione, obesità addominale, dislipidemia, diabete, scarso consumo di frutta e

vegetali, alcool, inattività fisica, fumo e fattori psicosociali) e l'infarto. Il risultato principale di questo studio è che questi nove fattori spiegano il 90% dei casi di infarto. Pertanto l'insieme di questi fattori è alla base dell'attuale epidemia di malattie cardiovascolari. In Italia l'ipertensione, l'obesità addominale, la dislipidemia e il diabete, hanno frequenze allarmanti ed è stimabile che nel nostro paese ci siano 19 milioni di pazienti ipertesi (33% della popolazione), altrettanti soggetti in sovrappeso e circa 4.5 milioni di obesi (9% della popolazione). Ben 20 milioni di Italiani hanno una dislipidemia o una iperglicemia a digiuno ed è stimabile che il diabete abbia ora raggiunto una prevalenza del 7% nella popolazione italiana (circa 3.5 milioni). Nell'insieme circa il 23% degli Italiani presenta contemporaneamente almeno tre fattori di rischio della sindrome metabolica (ipertensione, obesità addominale, bassi livelli HDL Colesterolo, iperglicemia a digiuno, ipertrigliceridemia).

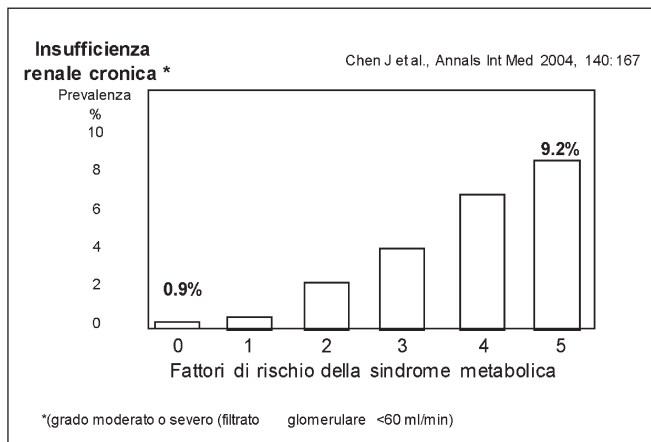


Fig. 1 - Frequenza dell'insufficienza renale in rapporto alla presenza di un crescente numero di fattori di rischio per la sindrome metabolica.

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE ADOTTATA NELLE LINEE GUIDA DELL'AMERICAN KIDNEY FOUNDATION IN BASE AL FILTRATO GLOMERULARE CALCOLATO CON LA FORMULA MDRD (3)

- *Lieve*: filtrato glomerulare è tra 90 e 60 mL/min
- *Moderata*: filtrato glomerulare è tra 60 e 30 mL/min
- *Severa*: filtrato glomerulare è tra 30 e 15 mL/min
- *Avanzata*: filtrato glomerulare è < 15 mL/min

FATTORI DI RISCHIO CLASSICI E INSUFFICIENZA RENALE NELLA POPOLAZIONE

La presenza di fattori di rischio multipli ha implicazioni non soltanto per l'apparato cardiovascolare, ma anche per il rene. Infatti, negli individui senza fattori di rischio tradizionali, l'insufficienza renale cronica è un'evenienza molto rara (meno dell'1%), mentre la frequenza di questa malattia cresce fino al 9.2% nei pazienti che hanno cinque fattori di rischio cioè in quelli che hanno la sindrome metabolica nella sua forma più completa e avanzata (Fig. 1) (2).

Poiché l'insufficienza renale cronica di grado lieve o moderato risulta così frequente, la *National Kidney Foundation*, per diffondere questi concetti, ha proposto una categorizzazione delle funzioni renali per facilitare la comunicazione con i pazienti e con i medici di medicina generale. In base a tale classificazione, l'insufficienza renale è definita in 4 classi di gravità crescente, da lieve ad avanzata (Tab. I) (3).

Dalle rilevazioni del *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), emerge che circa il 5% degli Americani (circa 8 milioni) ha un grado di insufficienza renale lieve associato ad evidenza di danno renale (microalbuminuria o alterazioni del sedi-

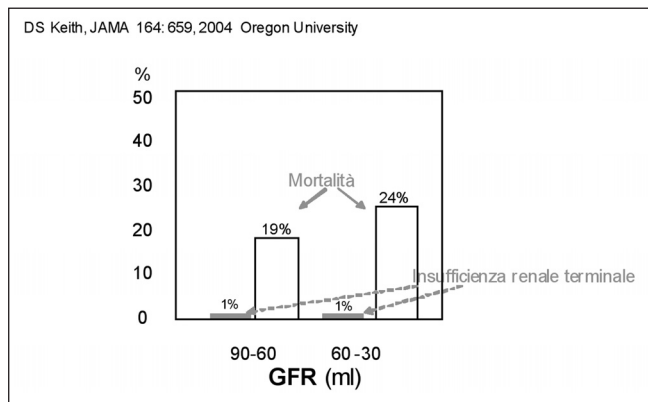


Fig. 2 - Mortalità e insufficienza renale terminale nello studio di Keith et al. (4).

mento urinario o alterazioni renali svelate da indagini di *imaging*) e che un numero altrettanto alto presenta insufficienza renale moderata, cioè una netta riduzione del filtrato glomerulare (< 60 mL/min). In Italia, pur non avendo a disposizione specifici studi di popolazione, adottando le proporzioni rilevate negli Stati Uniti è stimabile che ci siano circa 4-5 milioni di persone con insufficienza renale lieve-moderata. Data l'alta frequenza dei fattori di rischio classici che si associano ad insufficienza renale, è presumibile che queste stime siano attendibili e le analisi preliminari di *survey* in corso, accreditano l'ipotesi che l'insufficienza renale lieve-moderata in Italia sia altrettanto frequente che negli USA.

È bene sottolineare che il vero rischio dell'insufficienza renale non è l'evoluzione verso la dialisi, bensì il rischio di sviluppare complicazioni cardiovascolari. L'ipotesi di un rapporto inverso tra morbilità cardiovascolare ed insufficienza renale è ben nota (4). La prima solida dimostrazione dell'alto rischio dei cosiddetti "gradi minori" di insufficienza renale, deriva da un'analisi effettuata sul *database* dello stato dell'Oregon (5) del *Kaiser Permanente Center*, una compagnia assicurativa con una rete estesa a tutti gli Stati Uniti. In questo *database* sono stati seguiti per 5 anni 28000 pazienti con filtrato glomerulare lievemente ridotto (90-60 mL/min) o moderatamente ridotto. In entrambi i gruppi solo l'1% è progredito fino alla dialisi; la ragione di questa relativamente scarsa progressione era dovuta all'elevata *mortality* (in larga prevalenza da cause cardiovascolari), del 19% nel gruppo con insufficienza renale lieve e del 24% nei pazienti (Fig. 2). Più recentemente il fenomeno è stato studiato in dettaglio sul *database* del *Kaiser Permanente Center* nell'area di San Francisco (6), un *database* che include oltre 1 milioni di abitanti di quell'area. In questa analisi, assumendo come "rischio standard" quello degli individui con filtrato glomerulare (> 60 mL/min), il rischio di eventi cardiovascolari aumentava del 40% quando

il filtrato si riduceva di soli 15 mL/min, e saliva gradualmente fino al 340% quando il filtrato era severamente ridotto (> 15 mL/min). È bene sottolineare che questo rischio era puramente attribuibile all'insufficienza renale e non ad altri fattori associati all'insufficienza renale. In altri termini questa stima del rischio dell'insufficienza renale teneva pienamente conto dei fattori di rischio concomitanti.

EVOLUZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE E PREVENZIONE

Pertanto, l'insufficienza renale non solo è molto frequente, ma è anche una causa indipendente di complicazioni cardiovascolari mortali; è quindi una vera e propria priorità sanitaria. Di fronte ad un tale problema, la prima politica da adottare è quella della prevenzione primaria, cioè mirare ad eradicare le malattie renali. L'obiettivo deve essere quello di mantenere il filtrato glomerulare a livelli normali (120 mL/min). Per fare ciò è necessario combattere in maniera più efficace l'ipertensione, il sovrappeso e l'obesità, spingendo gli individui ad alimentarsi meglio e fare attività fisica, curare con metodi farmacologici e non farmacologici i disturbi del metabolismo lipidico e rilanciare con maggiore enfasi le campagne antifumo; infine, è utile effettuare *screening* per la microalbuminuria al fine di identificare i soggetti a rischio più elevato, indipendentemente dalla presenza o meno dei fattori di rischio classici. Una volta che la funzione renale declina, aumenta il rischio relativo di eventi cardiovascolari. Si entra pertanto nel campo della prevenzione secondaria, in cui è essenziale identificare i soggetti con malattia in fase iniziale per evitare che questa evolva e induca le temute complicanze cardiovascolari. Per identificare i soggetti a rischio, è necessario disporre di un metodo di misura del filtrato glomerulare semplice, affidabile e largamente disponibile. Il metodo raccomandato dalla maggior parte delle Linee Guida Internazionali si basa sulla stima del filtrato glomerulare in base alla creatinina (Levey et al., MDRD formula, derivata dallo studio *Modification of Diet in Renal Disease*) (3). Nei soggetti così identificati, andranno aggrediti i fattori di rischio tradizionali. È importante indurre i pazienti con gradi anche lievi di disfunzione renale a modificare lo stile di vita: smettere di fumare, ridurre l'apporto di sale nella dieta. Se la funzione renale è ridotta, è necessario iniziare terapie specifiche orientate a rallentare l'evoluzione delle malattie renali e ad attenuare l'alto rischio cardiovascolare ad esse associato.

I COSIDDETTI FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI

Quando l'insufficienza renale è già manifestata, in particolare, quando ha raggiunto un grado moderato, entrano in gioco fattori di rischio peculiari dell'insufficienza renale: l'anemia, l'iperfosforemia e i cosiddetti fattori di rischio emergenti: iperomocisteinemia, infiammazione e accumulo di inibitori endogeni dell'ossido nitrico (in particolare, la dimetilarginina asimmetrica) (3).

L'omocisteina è un aminoacido solforato dotato di alta vasculotossicità in modelli animali e in studi *in vitro*, l'omocisteina si accumula nell'insufficienza renale, passando dai valori normali 6-12 $\mu\text{Mol/L}$ a circa 15 $\mu\text{Mol/L}$ nell'insufficienza renale moderata fino a valori di 20 o anche 30 $\mu\text{Mol/L}$ o oltre in caso di insufficienza renale avanzata. Questo incremento è cospicuo in termini di possibili implicazioni sul rischio cardiovascolare in quanto una meta-analisi (7) ha mostrato come un aumento di sole 5 $\mu\text{Mol/L}$ di omocisteinemia, cioè un aumento pari a quello che si verifica nell'insufficienza renale moderata, determina un aumento di circa il 42% del rischio eventi cardiovascolari e che la differenza media tra valori normali e valori dei pazienti in dialisi può comportare un raddoppio del rischio. È da sottolineare che queste stime sono tratte da studi osservazionali e che esse contrastano con i risultati dei *trial* clinici nei pazienti con malattie cardiovascolari basati sulla somministrazione di acido folico (associato o no ad altre vitamine) che sono risultati invariabilmente negativi.

Probabilmente il fattore di rischio emergente che ha ricevuto più attenzione è l'infiammazione che viene misurata in base alla concentrazione plasmatica della proteina C reattiva (PCR). Assumendo come riferimento i pazienti con funzione renale normale o solo lievemente compromessa, la PCR è in questi stadi di malattia solo moderatamente elevata, in genere meno di 2 mg/L. Ci sono almeno 3 studi che hanno documentato un aumento della concentrazione plasmatica di PCR in pazienti con insufficienza renale moderata, fino a livelli di circa 5 mg/L. In fase di malattia molto avanzata, ma ancora in fase pre-dialisi, la PCR raggiunge livelli molto alti, in media circa 8 mg/L e ulteriori, modesti, incrementi si registrano, quando i pazienti iniziano la dialisi. Nei pazienti in dialisi, la proteina C reattiva è un forte fattore predittivo di mortalità ed eventi cardiovascolari. Recentemente, un'analisi dello studio MDRD (8) ha dimostrato che la proteina C reattiva è un *marker* di alto rischio cardiovascolare nella fase di insufficienza renale moderata-severa; in questa fase una PCR > 3 mg/L implica un aumento del rischio di morte cardiovascolare del 90%.

L'arginina è un aminoacido fondamentale per la regolazione della funzione endoteliale perché viene trasformato dall'enzima ossido nitrico sintetasi (NOs) in citrul-

lina e NO. Questa fondamentale reazione biologica è modulata da vari sistemi e da inibitori endogeni. Il principale di questi è la dimetil-arginina asimmetrica (ADMA, *Asymmetric DiMethyl Arginine*) che differisce dalla L-arginina per la presenza di due metili. L'ADMA compete con la L-arginina per i siti della NOs, bloccando l'enzima e innescando una catena di eventi pro-aterogeni che dalla ridotta sintesi di NO conducono alla vasocostrizione, all'iperaggregazione piastrinica e leucocitaria fino all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce dell'apparato vascolare. Come l'omocisteina, anche l'ADMA aumenta parallelamente al declino del filtrato glomerulare. Nei pazienti in dialisi l'ADMA è un forte predittore di eventi cardiovascolari (9), raggiungendo livelli circa 3 volte più elevati dei valori massimi del range normale. Nell'insieme i rapporti tra ADMA e il numero di eventi cardiovascolari sembra essere proporzionale ai livelli circolanti di questa sostanza.

Finora non sono stati effettuati *trial* clinici randomizzati sui fattori di rischio emergenti nei pazienti con malattie renali croniche nella fase pre-dialisi. Due importanti studi iniziati circa 4 anni or sono devono ancora essere completati. Lo studio FAVORIT che mira a studiare l'effetto della riduzione dei livelli di omocisteina nei pazienti con trapianto di rene, sarà utile anche per la popolazione di pazienti con malattie renali croniche. Infatti, essendo il trapianto di rene associato ad un grado più o meno marcato di insufficienza renale, i risultati di questo studio saranno estrapolabili all'insufficienza renale in generale. Per l'infiammazione, lo studio SHARP (studio Inglese che ha arruolato circa 9000 pazienti) fornirà risposte circa l'utilità di una statina nei pazienti con malattie renali in fase pre-dialisi, mentre per quanto riguarda l'ADMA per il momento non vi sono ancora studi in corso.

LA PREVENZIONE TERZIARIA

Quando i pazienti raggiungono la fase di uremia terminale (ESRD, *End-Stage Renal Failure*), gli interventi rientrano nella prevenzione terziaria, finalizzata a prevenire le complicazioni. In questa fase c'è un'obiettivo mancanza di studi clinici adeguati e quelli disponibili non sono confortanti. Lo studio 4D (10) non ha mostrato un significativo impatto sulla mortalità dell'atorvastatina nei diabetici di tipo 2 in dialisi. Analisi preliminari di un altro studio di prevenzione terziaria recentemente completato (Fosidial) che ha testato l'effetto del Fosinopril sulla mortalità e altri indicatori di risultato negli emodializzati con ipertrofia ventricolare sinistra, indicano che questo ACE-inibitore non riduce la mortalità in questi pazienti. D'altra parte uno studio randomizzato recentemente completato nei pazienti con

insufficienza ventricolare sinistra in dialisi, ha documentato una netta riduzione della mortalità nei pazienti trattati con il telmisartan (11), un antagonista dell'angiotensina II con proprietà di agonista dei recettori PPAR γ . Nell'insieme, la negatività della maggior parte degli studi clinici effettuati finora, suggerisce che l'efficacia degli interventi è ridotta se messa in campo nella fase dialitica sottolineando l'importanza di interventi di prevenzione più precoci.

In conclusione, l'epidemia di insufficienza renale (di grado lieve-moderato) è di dimensioni tali da costituire un problema maggiore di salute pubblica e la sindrome metabolica è il principale fattore responsabile di questa epidemia. Per la prevenzione primaria e secondaria dell'insufficienza renale è indispensabile mettere in campo vaste politiche di *screening* e di trattamento precoce dei fattori di rischio. Inoltre, bisogna essere consapevoli che quando la funzione renale inizia a deteriorarsi altri fattori (peculiarità dell'insufficienza renale ed emergenti) si aggiungono alla sindrome metabolica, amplificando in tal modo il rischio cardiovascolare. Infine, l'efficacia degli interventi in prevenzione terziaria è scarsa e quindi è necessario concentrarsi maggiormente sulle prevenzioni primaria e secondaria.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

L'insufficienza renale è in genere ritenuta una malattia rara, drammatica e potenzialmente mortale. Tuttavia le idee e le conoscenze in medicina, comprese quelle sulla frequenza e la diffusione delle malattie, cambiano nel tempo in rapporto alle nuove verifiche scientifiche. Rilevazioni epidemiologiche di vasta portata in vari paesi occidentali hanno messo in evidenza che i gradi lievi e moderati di insufficienza renale sono molto più frequenti di quanto non si pensasse poiché colpiscono il 31% e il 4% della popolazione americana (NAHNES III). Contrariamente a quanto sarebbe spontaneo ritenere, una disfunzione renale lieve desta preoccupazione, non perché prelude ad un'evoluzione verso gradi più severi di malattia, ma perché l'insufficienza renale innescava un alto rischio di infarto cardiaco e di altre complicazioni cardiovascolari. L'insufficienza renale lieve o moderata è da considerarsi pertanto un problema maggiore di salute pubblica. Alla base di questo fenomeno, è l'alta diffusione della sindrome metabolica che, assieme al fumo e al diabete, costituisce il principale fattore che innesca il danno renale. Nelle fasi successive di

malattia, con il declino della funzione renale entrano progressivamente in gioco fattori di rischio non-tradizionali come i fattori di rischio peculiari dell'insufficienza renale quali l'anemia e l'iperparatiroidismo, e i cosiddetti

fattori di rischio emergenti come l'infiammazione (elevati livelli di proteina C reattiva), l'iperomocisteinemia e l'accumulo di inibitori endogeni dell'ossido nitrico come la dimetilarginina-asimmetrica (ADMA).

BIBLIOGRAFIA

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
2. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
3. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 4. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S46-64.
4. Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 11): S50-4.
5. 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* 2004; 164: 659-63.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
7. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
8. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 766-72.
9. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-7.
10. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
11. Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S, et al. Effect of telmisartan in addition to ACE-inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure: a double blind placebo controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 5): v187 (abstract).