

**IL RISCHIO CARDIORENALE E  
LA SUA PROGRESSIONE:  
LA SFIDA FUTURA DELLA  
NEFROLOGIA**

**Gherardo Buccianti**

**MANTOVA 05-03-2005**

- **ESH-ESC 2003**

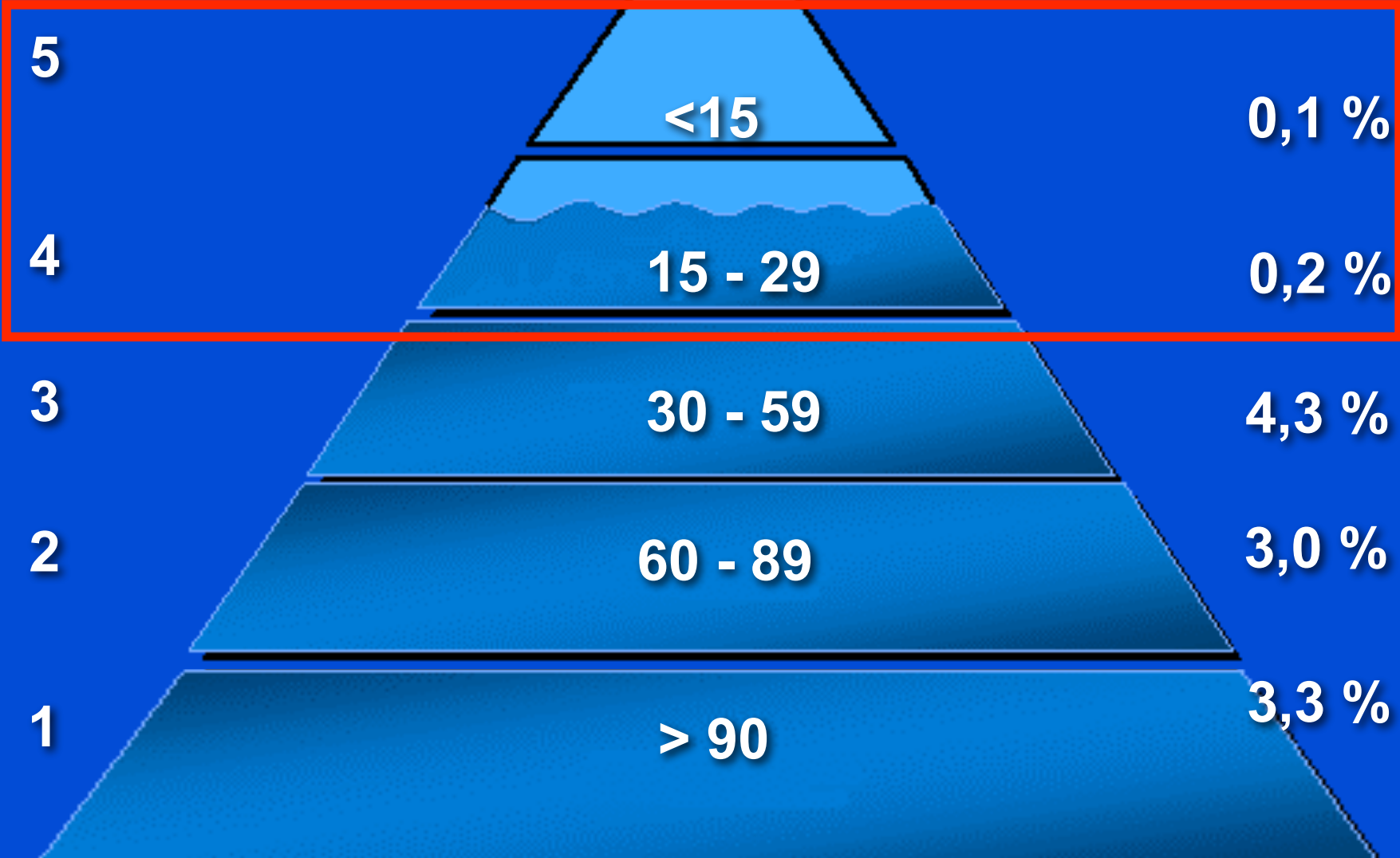
- **JNC7 2003**

- **Stratificazione del rischio cardiovascolare. Le nuove linee guida hanno funzione non solo prescrittiva ma soprattutto educativa**

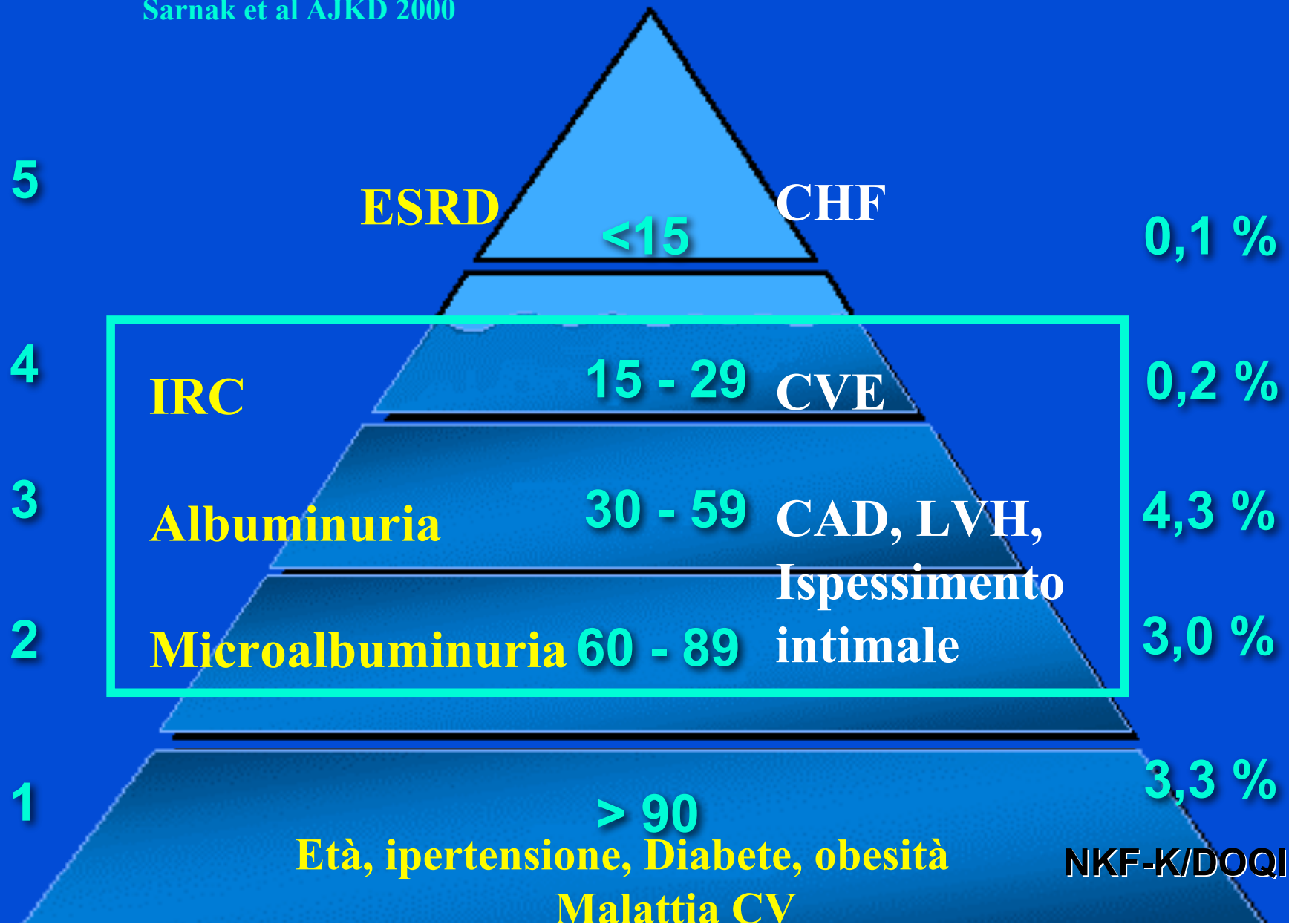
- **K/DOQI CKD Classification**

- **AJKD 2003**

# Prevalenza dell'IRC



Sarnak et al AJKD 2000



## PROBABILI IPOTESI PATOGENETICHE

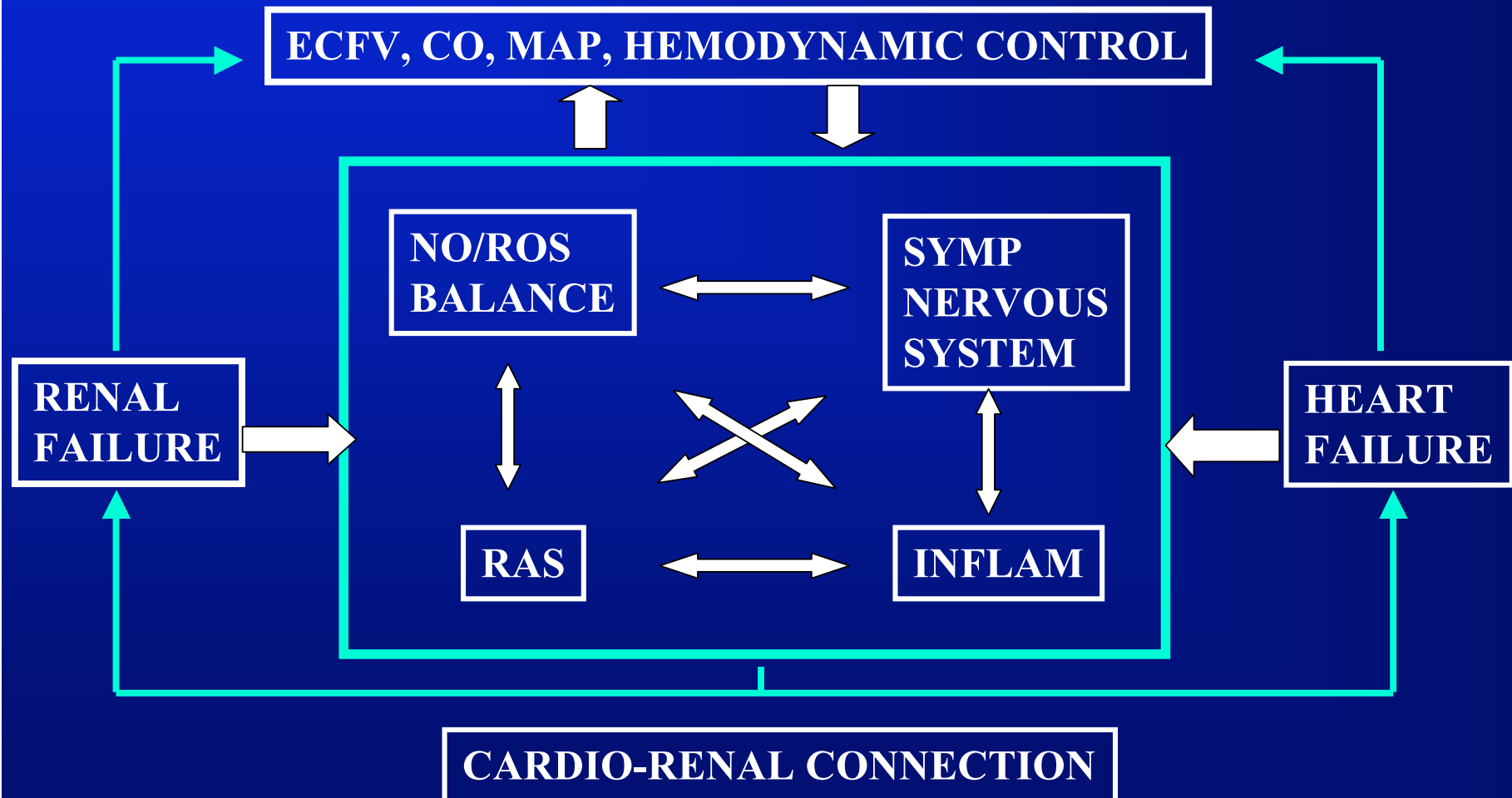
- La malattia renale e quella vascolare hanno simili meccanismi emodinamici e metabolici di progressione, in presenza di due patologie non correlate
- La malattia renale precede e peggiora quella vascolare tramite l'accumulo di AGEs, attivanti numerosi fattori di crescita e inducenti disfunzione endoteliale e aterosclerosi
- La patologia vascolare accelera quella renale inducendo ipertensione glomerulare e conseguente progressione
- Meccanismi fisiopatologici comuni alle due patologie conducono a una combinazione delle tre ipotesi. La prevalenza di ciascun fattore fisiopatologico sull'altro determinerà la velocità di progressione di una delle due patologie.



**CARDIO-RENAL CONNECTION**

MacIsaac RJ et al  
Current Opinion in  
Nephrology, 2004

# PROBABILI IPOTESI PATOGENETICHE



# IRC E MORTALITA'

RR Globale

RR cardiovascolare

5

RR=5.9

<15

RR=3.1

0,1 %

4

RR=3.2

15 - 29

RR=2.8

0,2 %

3

RR=1.2

30 - 59

RR=1.4

4,3 %

2

60 - 89

3,0 %

1

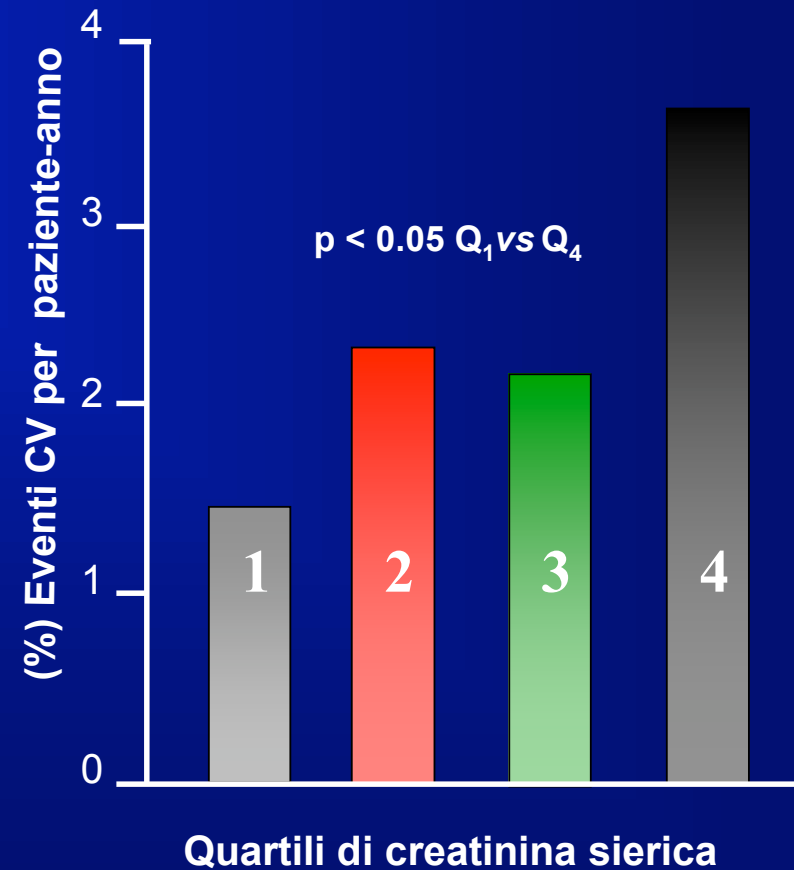
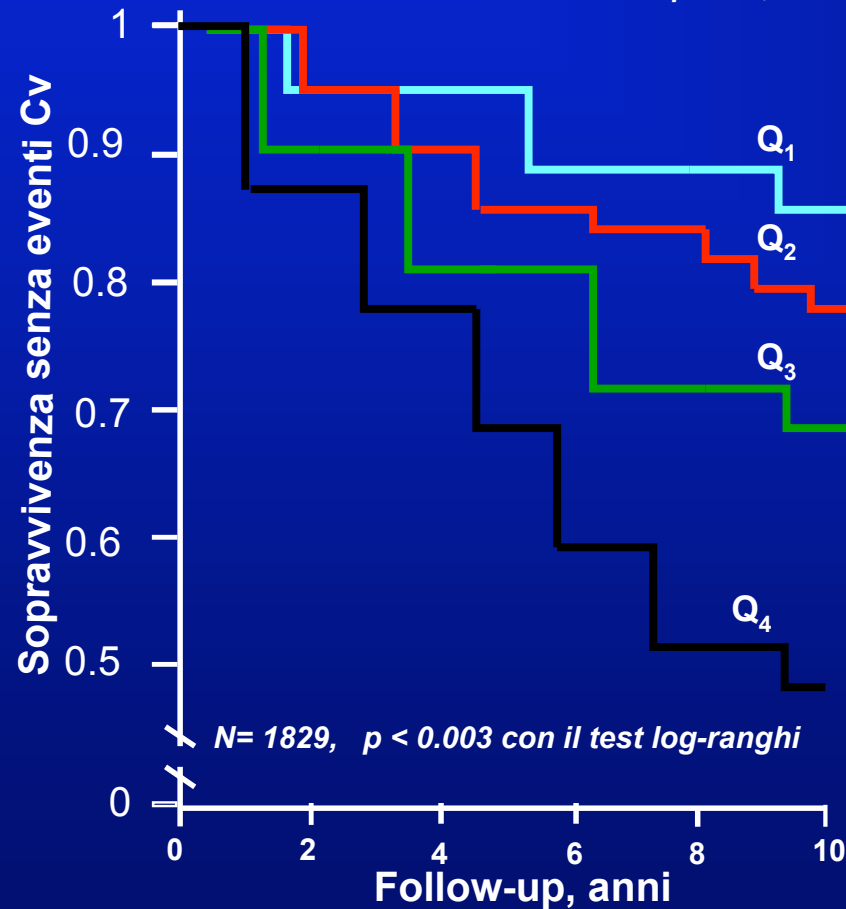
> 90

3,3 %

# Livelli di creatinina serica normale-alta e rischio CV nell'ipertensione: lo studio *PIUMA*

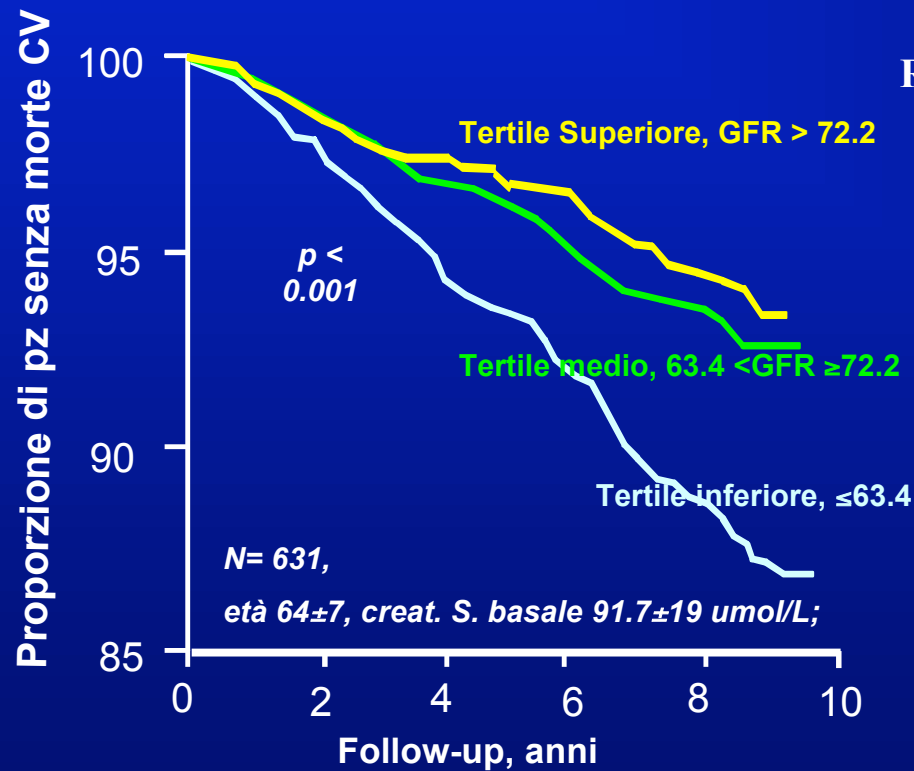
■ Q<sub>1</sub> creat. s. (≤ 0.94 m; ≤ 0.79 f) ■ Q<sub>2</sub> creat. s. (0.95-1.04 m; 1.05-1.17 f) ■ Q<sub>3</sub> creat. s. (1.05-1.17 m; 0.87-0.95 f) ■ Q<sub>4</sub> creat. s. (≥ 1.18 m; ≥ 0.96 f)

RR 1.30 (C.I. 1.07-1.59), p 0.01 per ogni 0.23 mg/dL ↑ Creat. S.  
Corretto per età, sesso, fumo, colesterolo, LVH, protU, BP, Tx





# La disfunzione renale lieve comporta un aumento della mortalità CV nella popolazione generale: lo studio Hoorn



RR di CVD (indipendentemente da PA, Htn, diabete, Hcyst.) :

• **1.49** (CI 1.28- 1.73) per ogni ↑ di SD in creat. s.

• **1.47** (CI 1.04- 2.08) per ogni ↓ di SD clear. creat.

Formula di **Cockcroft-Gault**

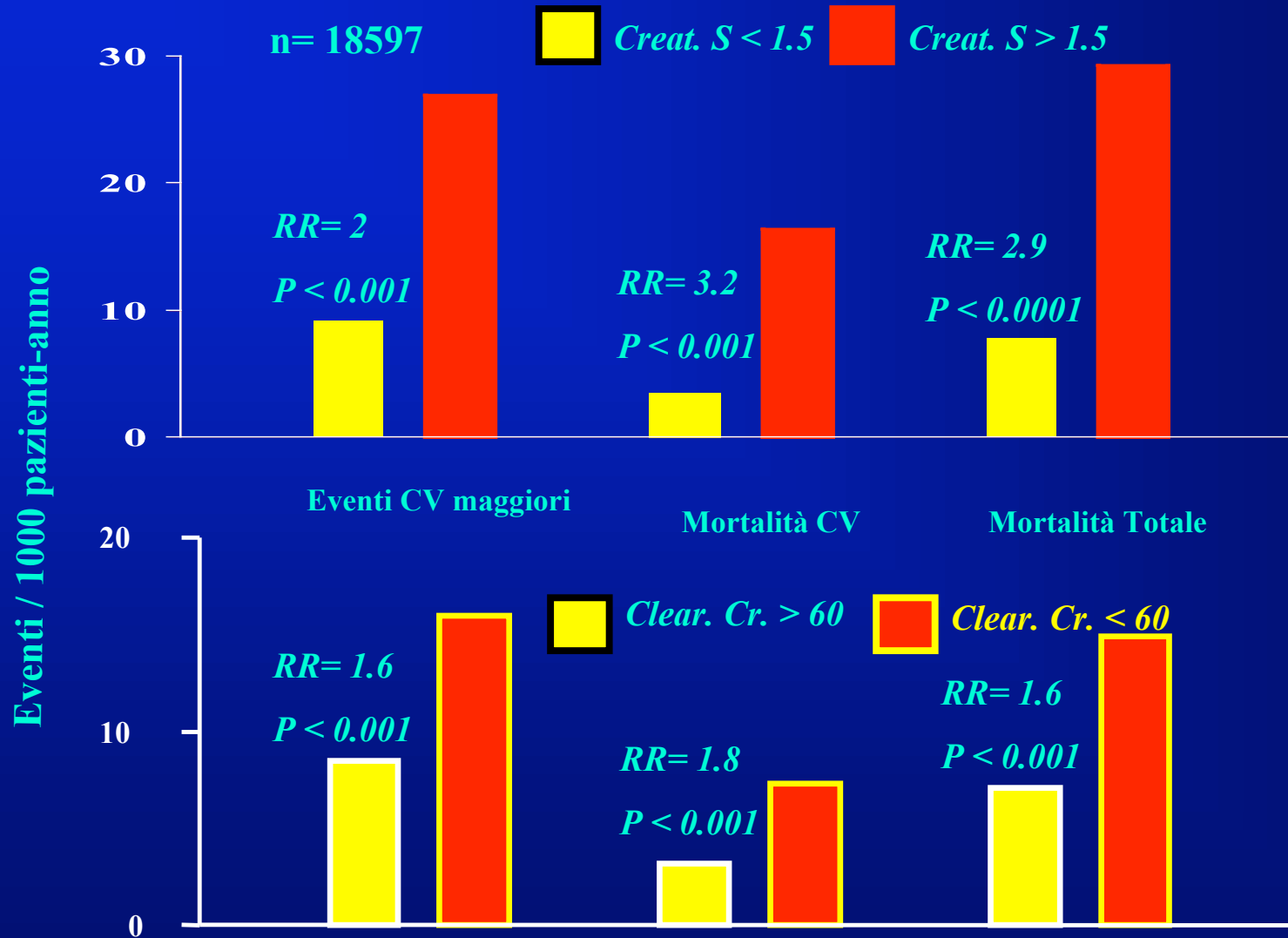
$(140 - \text{età}) * \text{peso corporeo} / (\text{creat.} * 72) * .85$  se di sesso femminile

• **1.77** (CI 1.33- 2.34) per ogni ↓ di SD clear. creat.

Formula di **Levey**

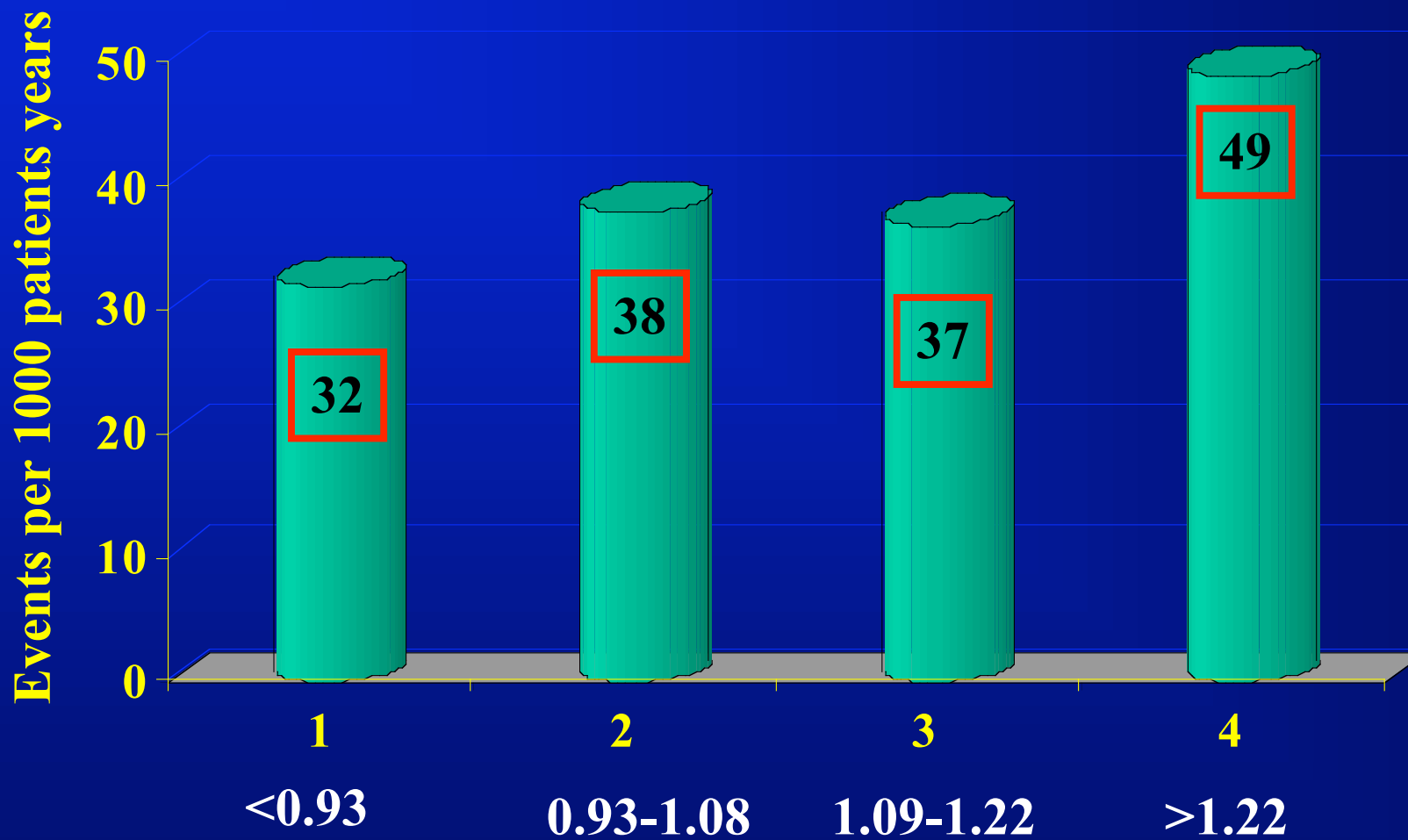
$170 * (\text{creat.})^{-0.999} * (\text{età})^{-0.176} * (\text{urea})^{-0.170} * (\text{alb})^{0.318} * 0.762$  se di sesso femminile

# La disfunzione renale lieve è un forte fattore di rischio CV: lo studio HOT



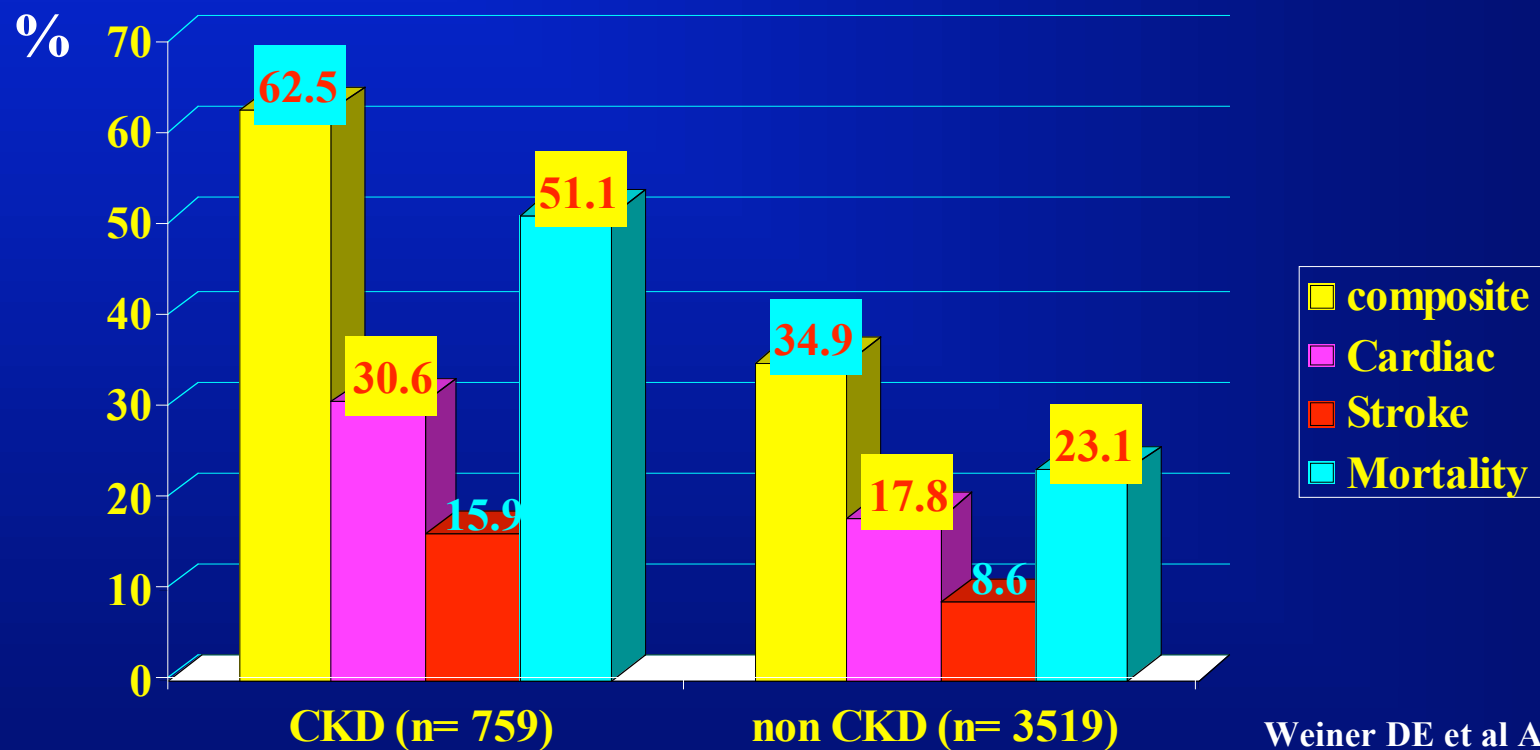
Tutti i dati sono aggiustati per PA, età, sesso, fumo, precedente rischio CV, diabete, colesterolo totale.

# STUDIO HOPE



Mann JFE et al, KI 2003

# OUTCOMES OF PATIENTS WITH AND WITHOUT CKD



PI creat=  $1.39 \pm 0.4$

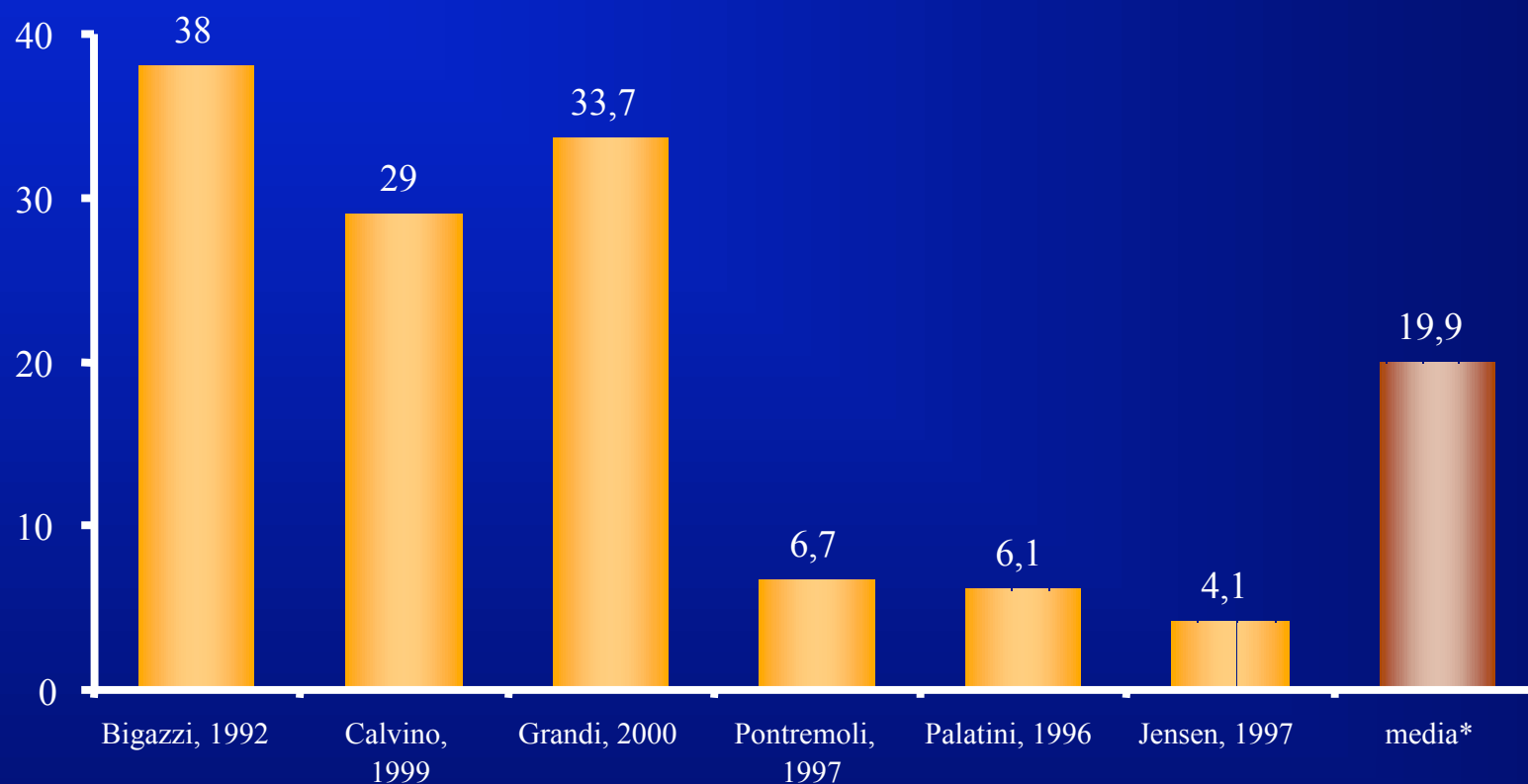
PI creat=  $0.86 \pm 0.19$

Weiner DE et al AJKD 2004

# Prevalenza della disfunzione renale lieve nel paziente iperteso

	N	Creatinina Sierica (> 1.5, m; > 1.4 f) %	Clear. Creat. (< 60-70 ml/min) %
<i><b>HOT</b></i>	18 790	2.5	12.3
<i><b>INSIGHT</b></i>	6 321	3.1	29.1
<i><b>HOPE</b></i>	9 173	10.5	36.4

# Prevalenza di microalbuminuria nei pazienti con ipertensione arteriosa



*Mod da Diercks et al Can J Cardiol 2002; 18: 525-35*

# Albuminuria e rischio CV nell'ipertensione essenziale: lo studio LIFE

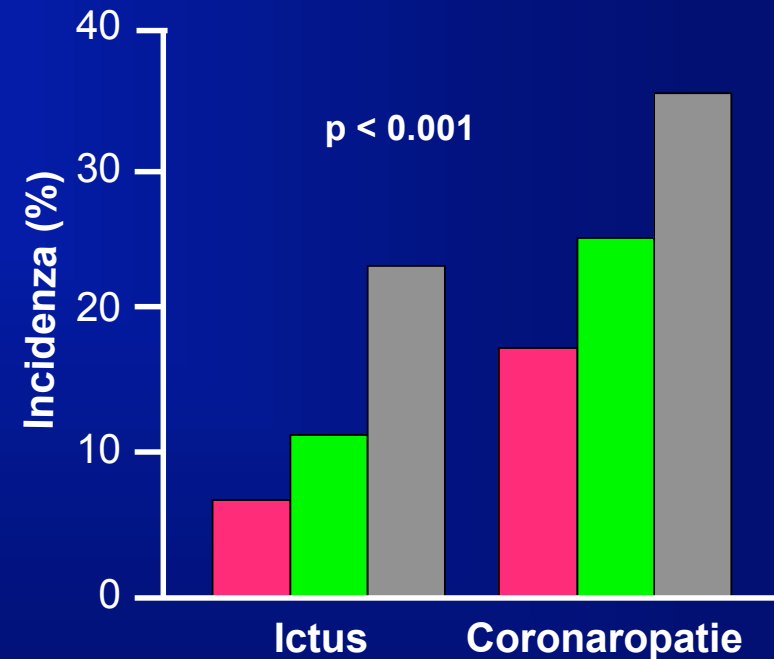
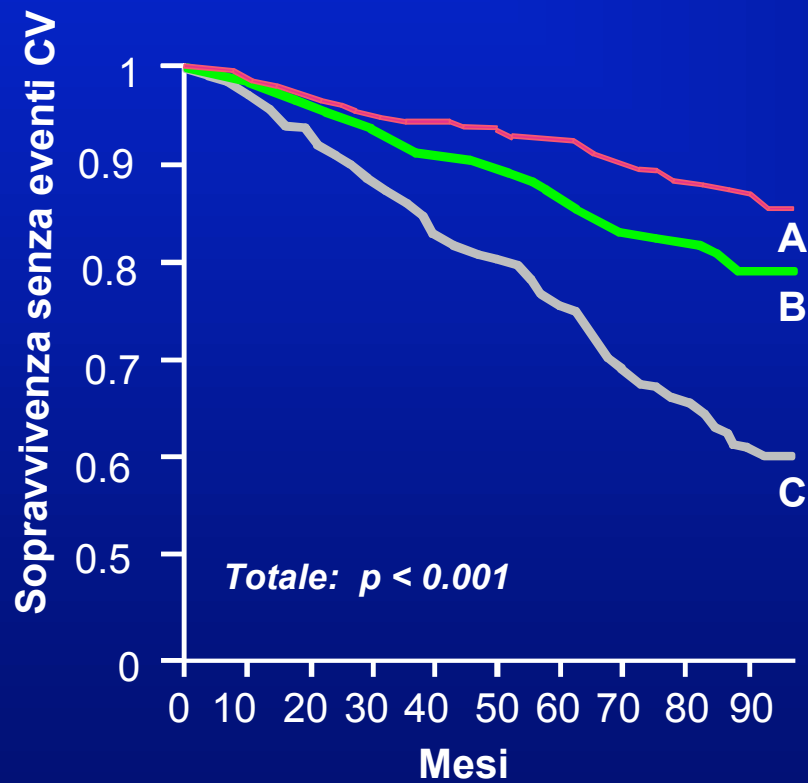
End-point composito: mortalità CV e globale, ictus e IMA



*Modificato da Wachtell K et al. Ann Intern Med 2003*

# Proteinuria come fattore predittivo di eventi cardiovascolari nel DM tipo 2

■ A: U-Prot < 150 mg/L    ■ B: U-Prot 150–300 mg/L    ■ C: U-Prot > 300 mg/L



Miettinen H et al. Stroke 1996;27:2033-2039.



**LA PRESENZA DI ALBUMINURIA, ESPRESSIONE DI  
UNA PERDITA DELL'INTEGRITA' DELLA BARRIERA  
EMATOURINARIA, INDICA UNA LESIONE  
MICROVASCOLARE, ESPRESSIONE DI DANNO  
ALL'AUTOREGOLAZIONE RENALE CHE RENDE IL  
GLOMERULO VULNERABILE AGLI EFFETTI DELLE  
VARIAZIONI PRESSORIE**

**IL SOLO CONTROLLO OTTIMALE DELLA PRESSIONE  
ARTERIOSA CON RIDUZIONE/SCOMPARSA DELLA  
MICROALBUMINURIA PUO' PREVENIRE IL  
PASSAGGIO DALLA MICRO- ALLA MACRO-  
PATOLOGIA VASCOLARE**

## Trial e Prevenzione secondaria (prevenzione della macroalbuminuria nei microalbuminurici)

<i>studio</i>	<i># pz</i>	<i>follow-up</i>	<i>farmaci</i>	<i>esito</i>
Ravid, '93	94	5 aa	enalapril vs placebo	<b>ena &gt; placebo</b>
Lacourciere, '93	21	3 aa	captopril vs convenz	<b>capto &gt; conv</b>
Lebowitz, '94	75	3 aa	enalapril vs convenz	<b>ena &gt; conv</b>
Sano, '94	56	4 aa	enalapril vs nifedipina	<b>ena &gt; nifed</b>
Velussi, '96	18	3 aa	cilazapril vs amlodipina	<b>cilaz = amlo</b>
Mosconi, '96	13	2.7 aa	enalapril vs nitrendipina	<b>ena = nitren</b>
Agardh, '96	335	1 a	lisinopril vs nifedipina	<b>lis &gt; nifed</b>
Chan, '00	34	5.5 aa	enalapril vs nifedipina	<b>ena &gt; nifed</b>
ABCD, '00	150	5.3 aa	enalapril vs nisoldipina	<b>ena = nisol</b>

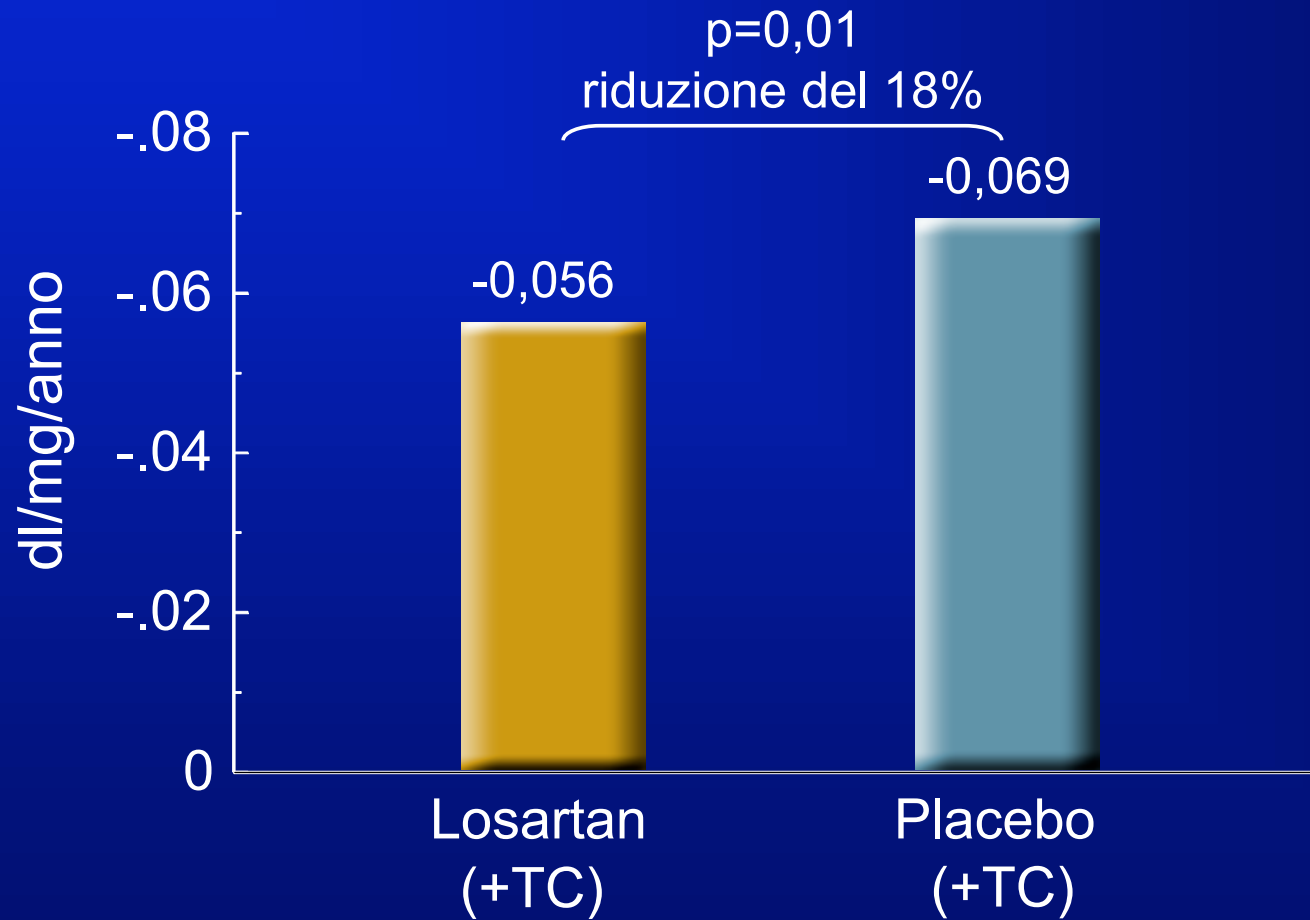
## Trial e Prevenzione terziaria (declino del GFR nei pazienti macroalbuminurici)

<i>studio</i>	<i># pz</i>	<i>follow-up</i>	<i>farmaci</i>	<i>esito</i>
Lebowitz, '94	46	3 aa	enalapril vs convenz	ena = conv
Bakris, '96	52	6 a	lisinopril vs verapamil vs atenololo	<b>lis = verap &gt; atenolo</b>
Nielsen, '97	43	3.5 aa	lisinopril vs atenololo	lis = aten
Bakris, '98	37	1 a	trandolapril vs verapamil vs trand + verap	<b>trand+verap &gt;&gt; singoli</b>
Fogari, '99	51	2 aa	ramipril vs nitrendipina	ram = nitrend
ABCD, '00	82	5.3 aa	enalapril vs nisoldipina	ena = nisol
Chan, '00	25	5.5 aa	enalapril vs nifedipina	ena = nifed
MicroHOPE*, '00	1140	4.5 aa	ramipril vs placebo	<b>ram &gt; plac</b>
REIN 1997	352	2.5 aa	ramipril vs placebo	<b>ram&gt;plac</b>

\*Riduzione RR combinato microvascolare nefropatia, dialisi e laser retina 16%

# RENAAL

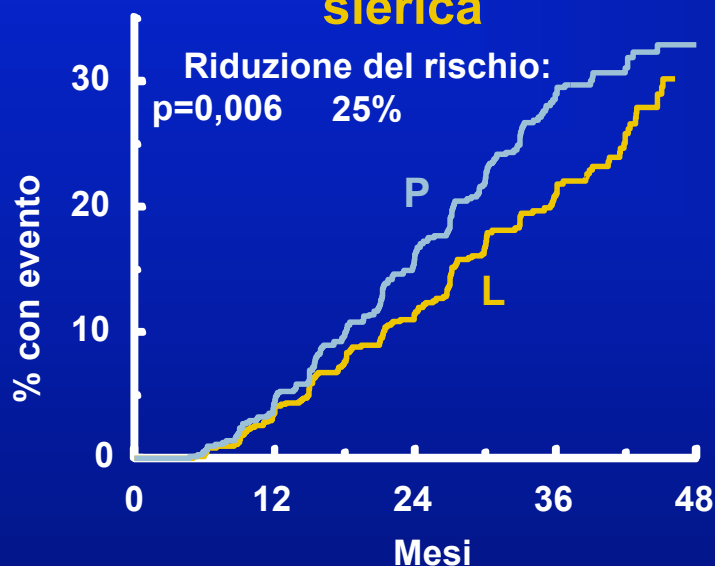
## Tasso di progressione della patologia renale (Pendenza mediana di 1/sCr)



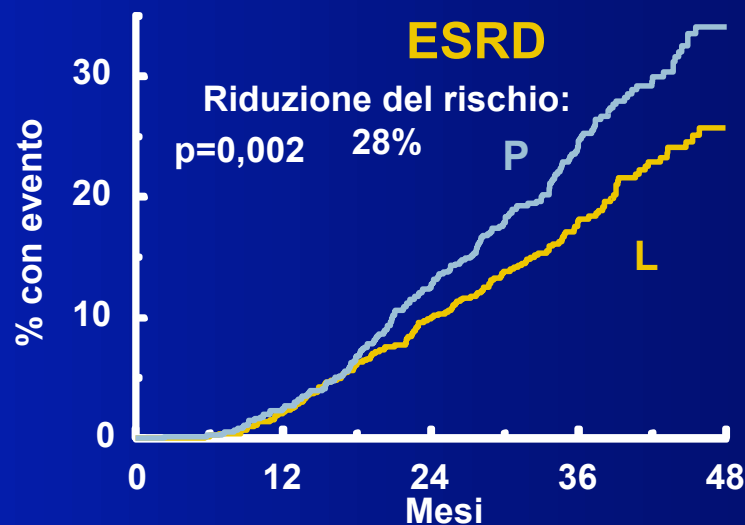
# RENAAL

## Componenti primari

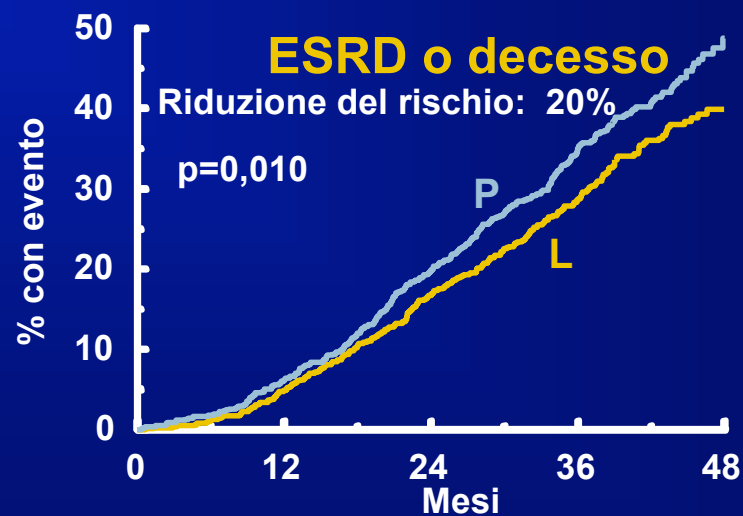
### Raddoppio della creatinina sierica



— P (+ TC)	762	689	554	295	36
— L (+ TC)	751	692	583	329	52



— P (+ TC)	762	715	610	347	42
— L (+ TC)	751	714	625	375	69



— P (+ TC)	762	715	610	347	42
— L (+ TC)	751	714	625	375	69

Brenner BM et al *New Engl J Med* 2001;345(12):861-869.

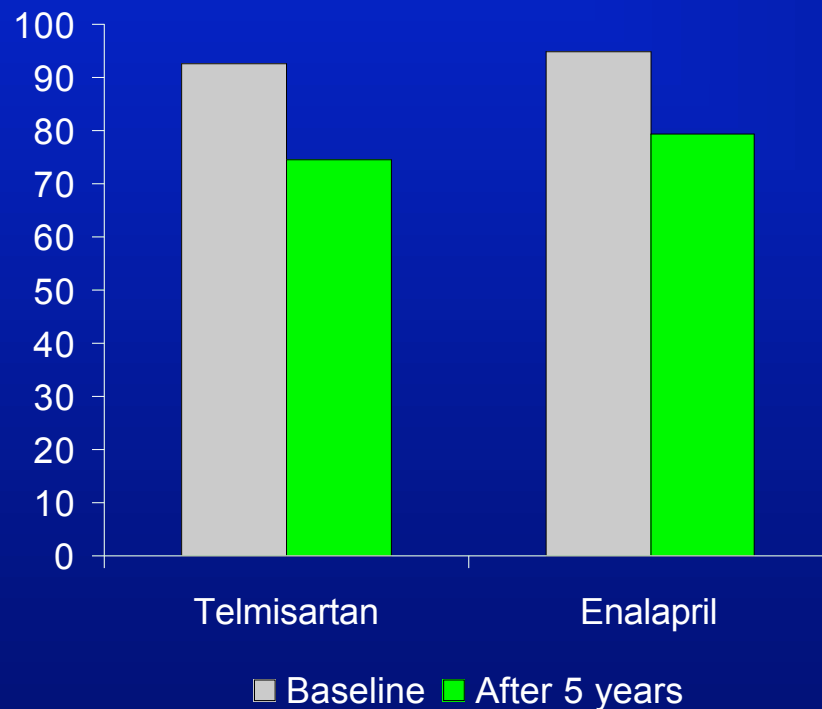


# Determination of GFR – iohexol method

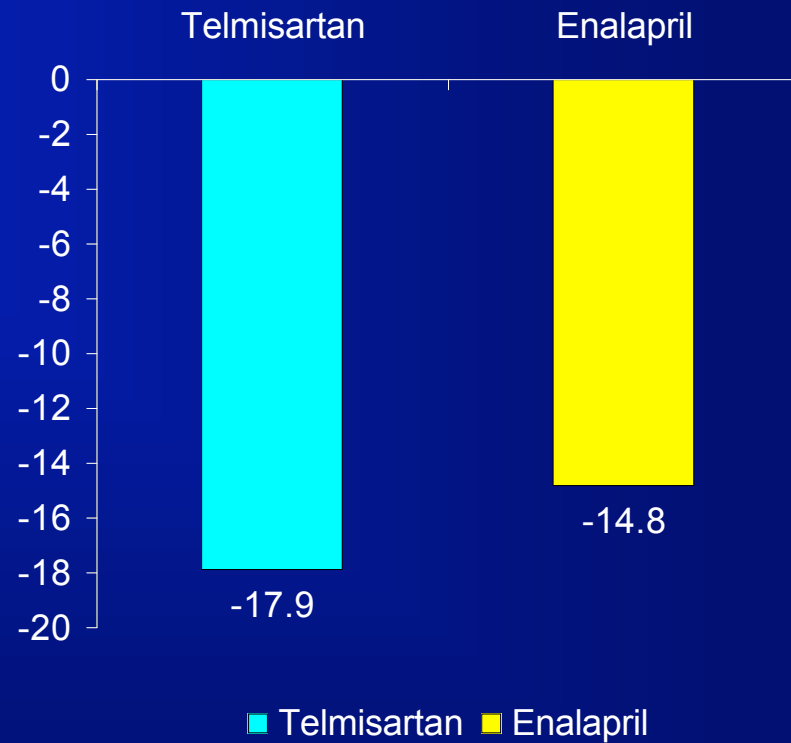
- Non-ionic, low osmolar radiocontrast agent
- Exogenous marker of GFR
- Minute quantities detected by HPLC
- Minimal extrarenal elimination
- Single-sample iohexol clearance 3–4 h after 3–5 ml injection
- Lower limit of accuracy is 2–3 ml/min

# Primary endpoint: GFR after 5 years

Total GFR \*



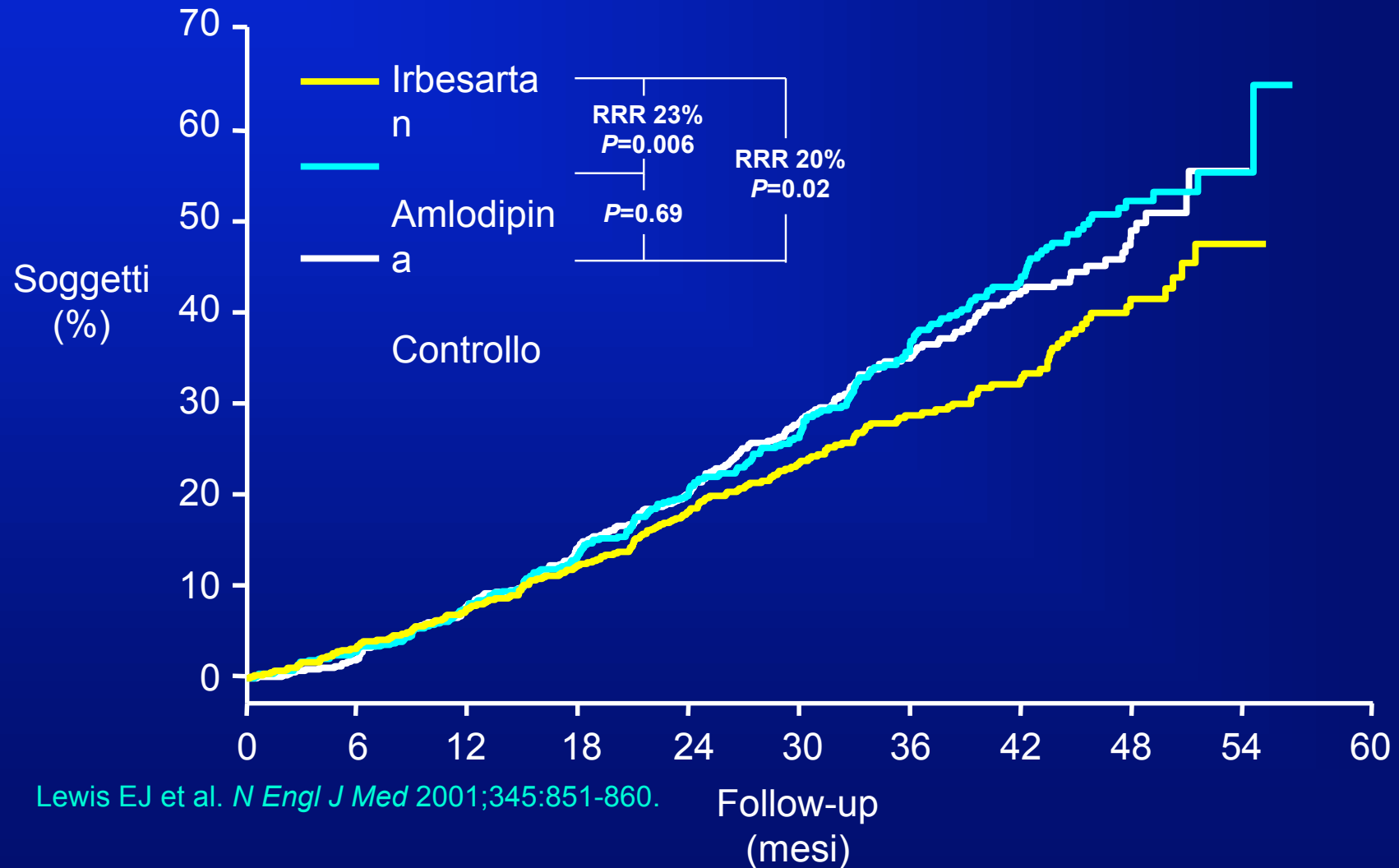
Change in GFR\*



\* p=NS

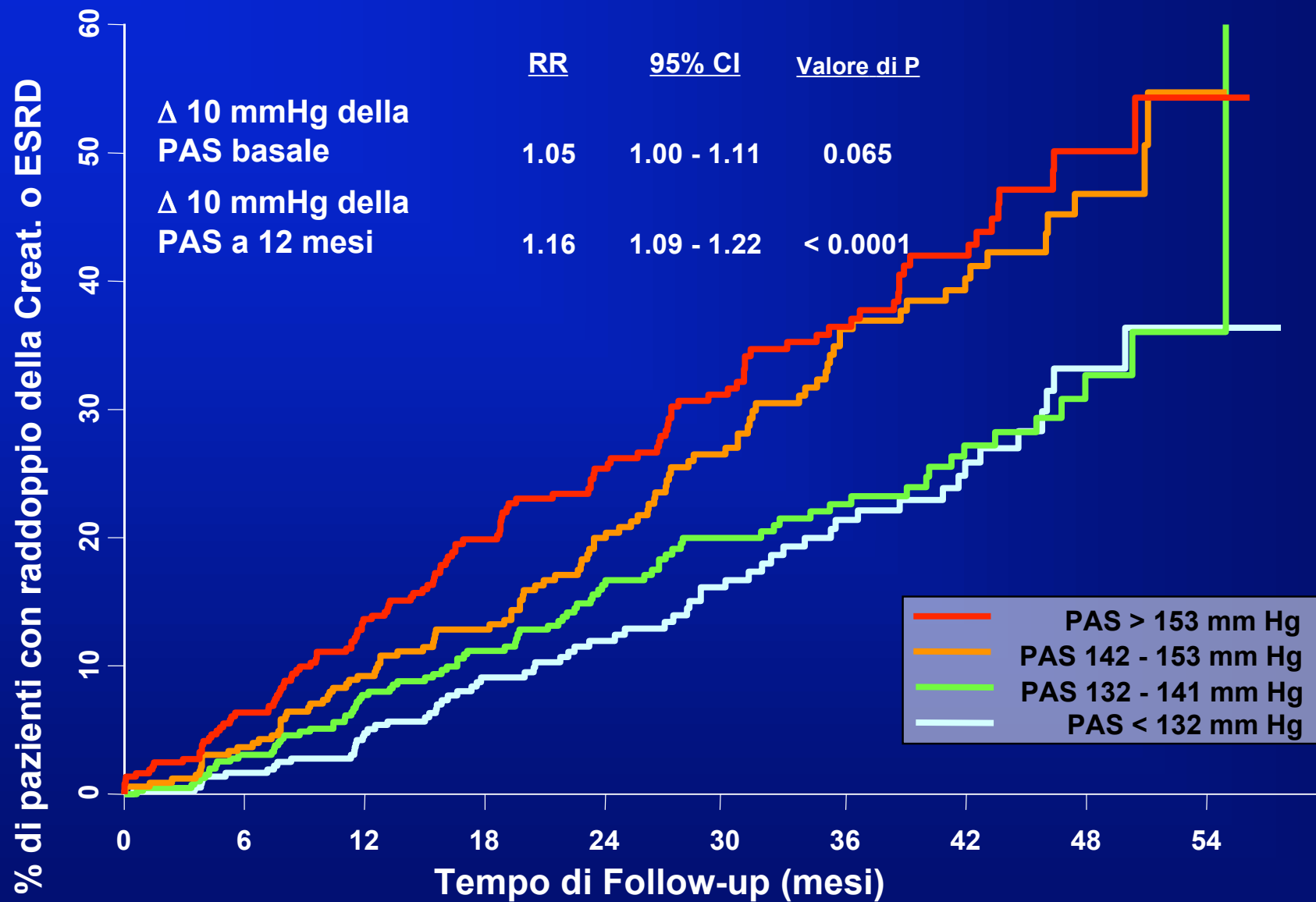
# IDNT Endpoint Primario

## Combinato: Tempo al raddoppio di Creatinina Sierica, ESRD, o Morte



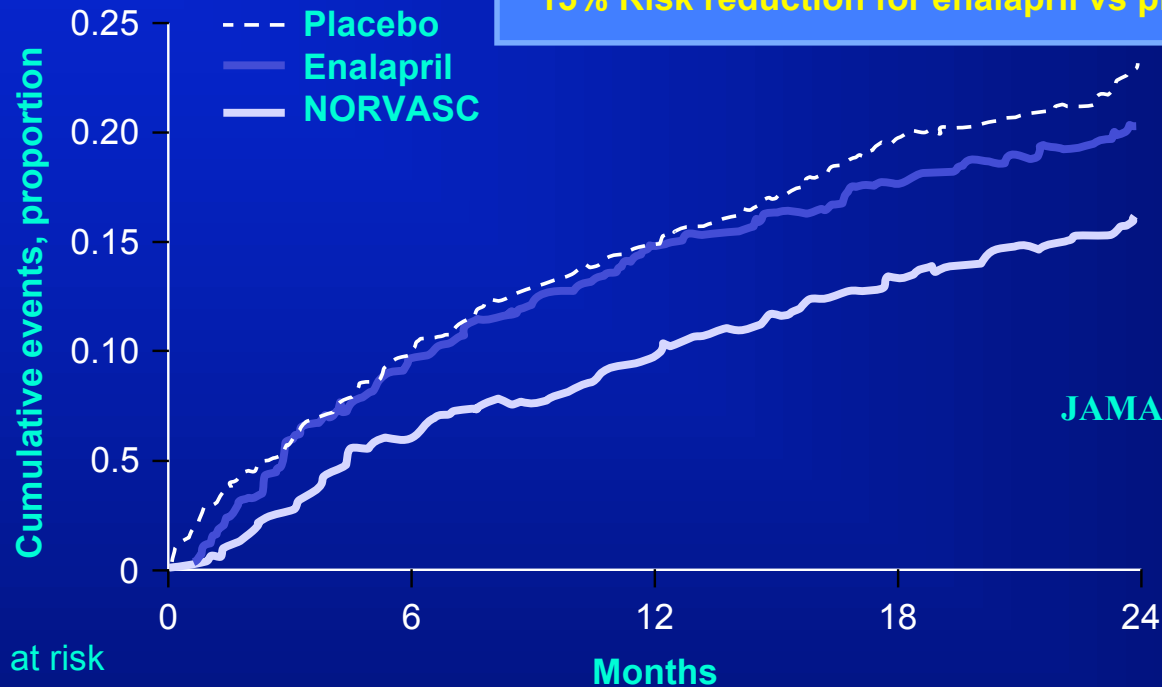


## Impatto della riduzione di PAS sulla progressione del danno renale: lo studio IDNT



# CAMELOT Results—Cumulative Event Rates

31% Risk reduction for NORVASC vs placebo (P=0.003)  
 19% Risk reduction for NORVASC vs enalapril (P=0.10)  
 15% Risk reduction for enalapril vs placebo (P=0.16)



JAMA NOV 2004

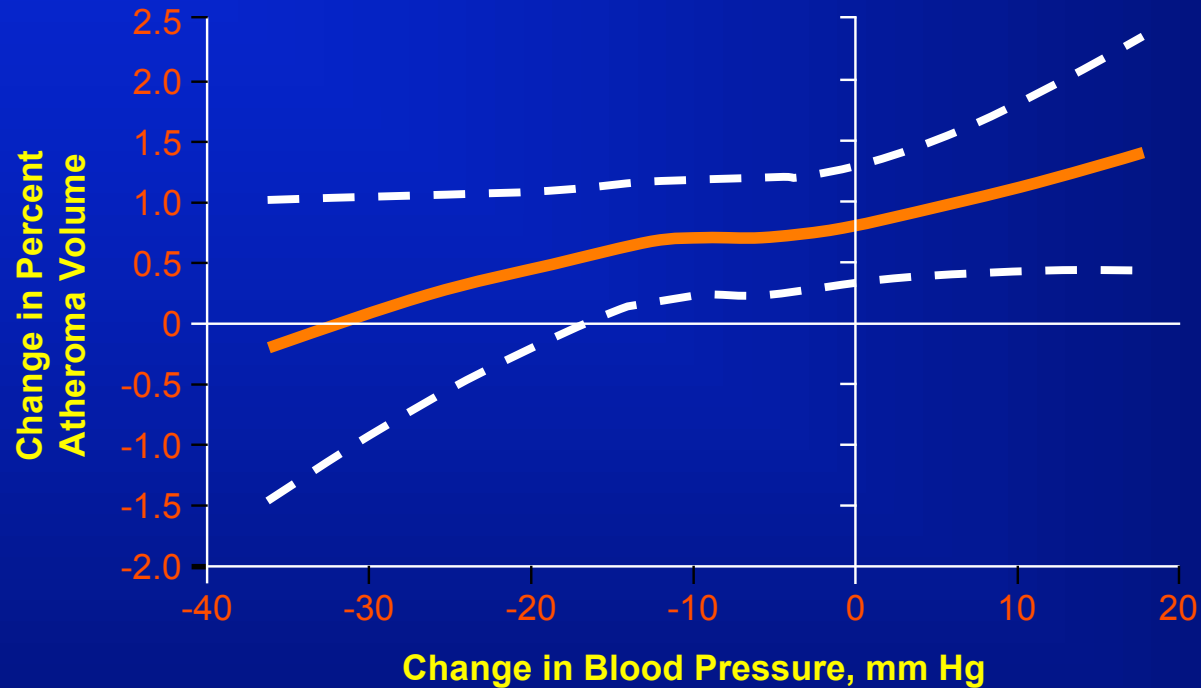
No. at risk	0	6	12	18	24
Placebo	655	588	558	525	
Enalapril	673	608	572	553	
NORVASC	663	623	599	574	

The Covalent Group, Inc

NNT : 16 (amlodipine vs placebo)

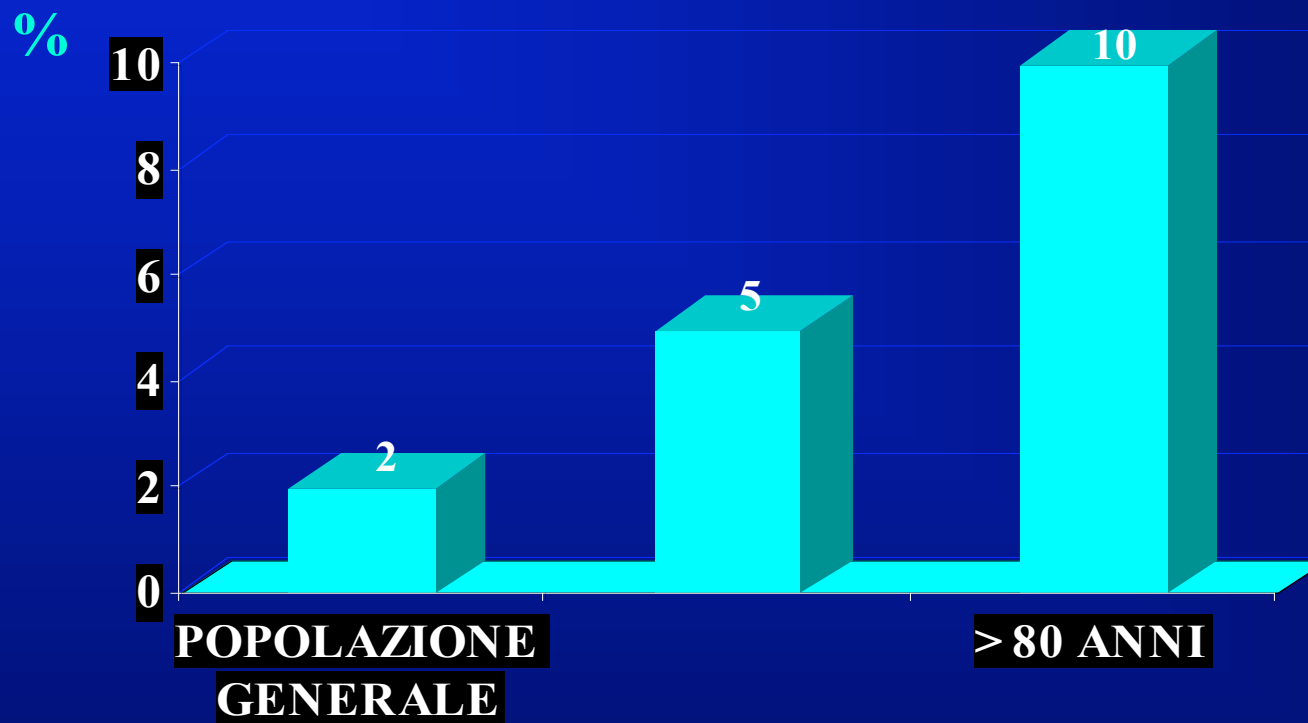
# NORMALISE Results—IVUS LOWESS Plots

**LOWESS Plot of Change in Percent Atheroma Volume  
vs Change in BP in the Combined Treatment Group**

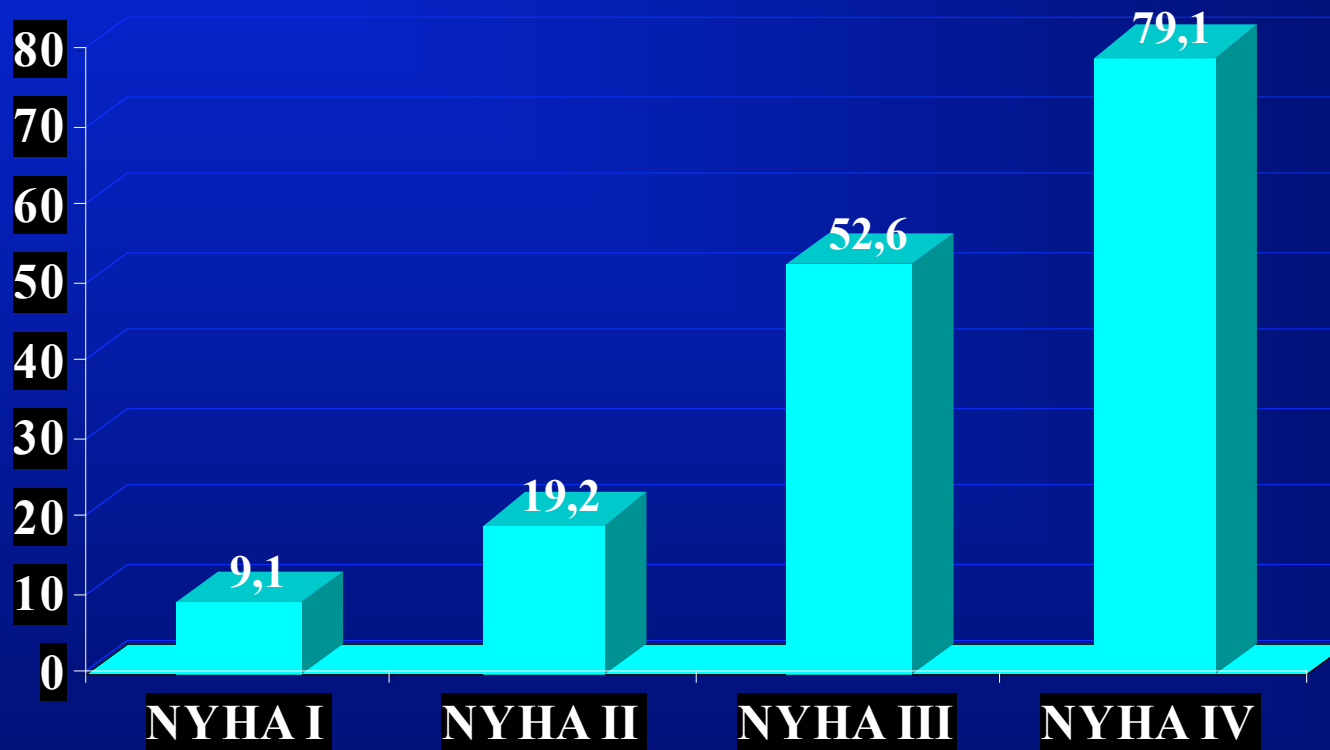


The solid line represents the continuous relationship,  
surrounded  
by the dashed lines representing 95% confidence intervals.

# EPIDEMIOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA



## PREVALENZA DI PAZIENTI CON Hb < 12 g/dl NELLE VARIE CLASSI NYHA

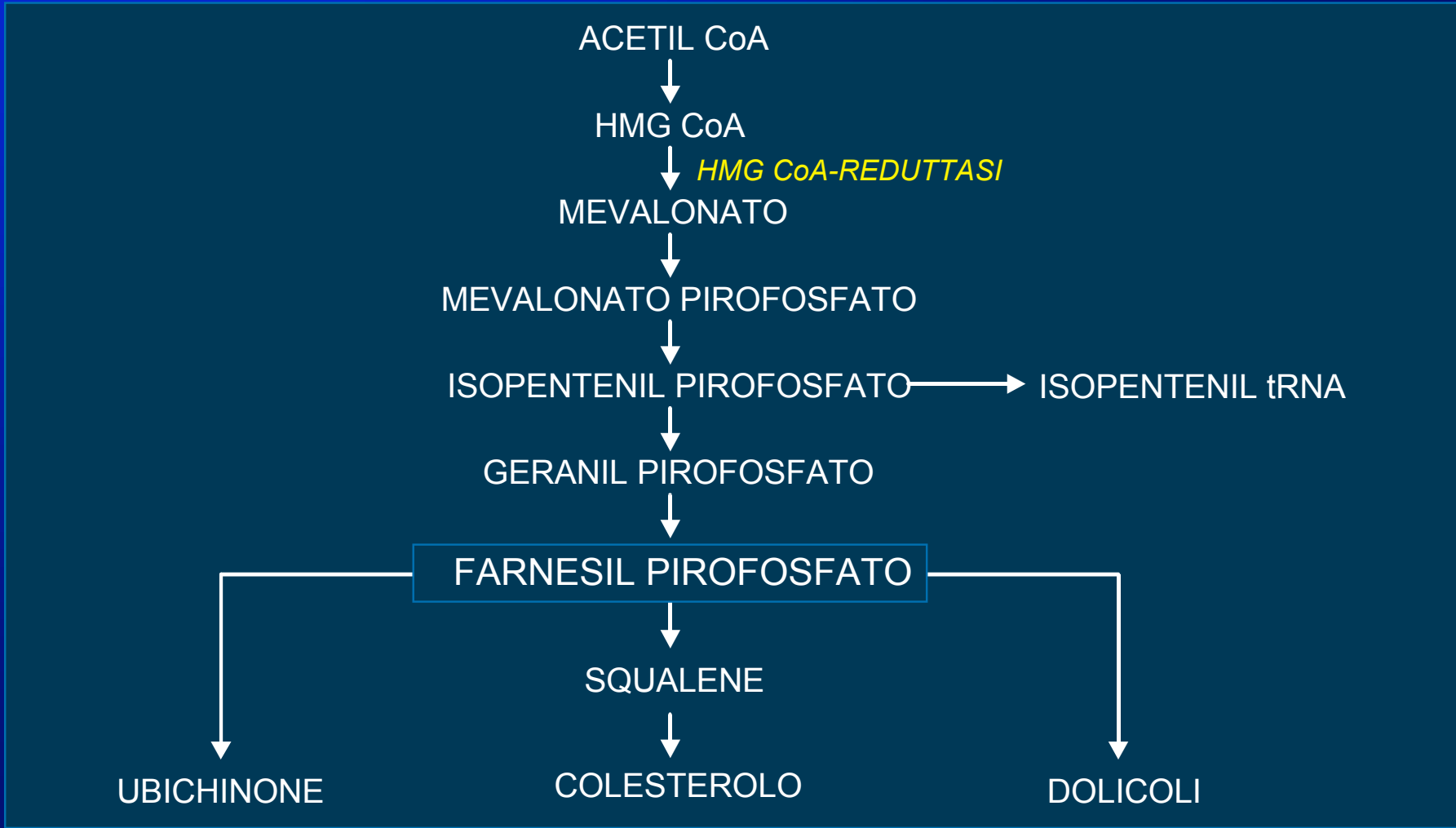


Pereira AA et al KI 2003

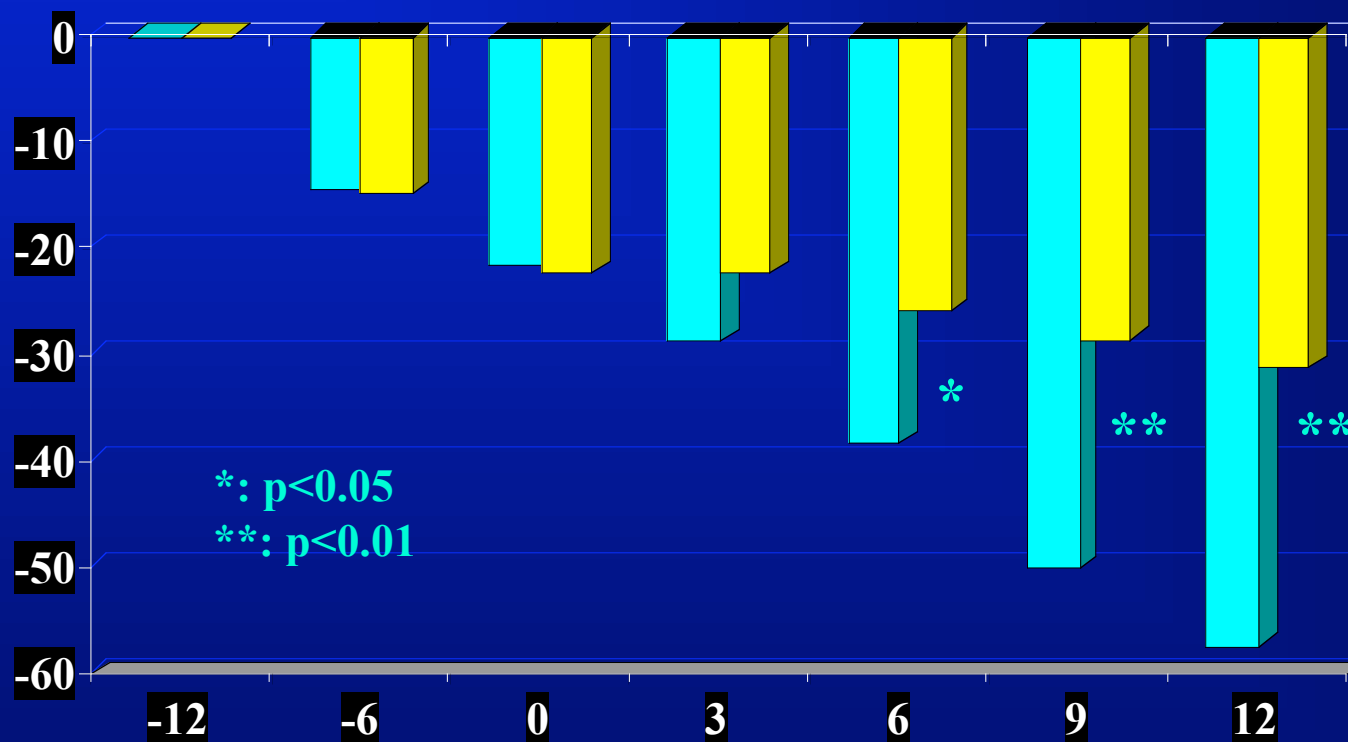
## TERAPIA DELL'ANEMIA IN 179 PAZIENTI CON IRC E SCOMPENSO CARDIACO

	DIABETICI (84)		NON DIABETICI (95)	
	PRE	POST	PRE	POST
<b>Creat mg/dl</b>	2.37±1.14	2.55±0.48	2.14±0.80	2.2±0.85
<b>Δ GFR ml/min</b>	-1.12±1.3	0.21±1.3	-1.18±1.49	0.13±1.54
<b>NYHA</b>	3.91±0.25	2.55±0.48*	3.89±0.24	2.53±0.42*
<b>FE %</b>	35±15.5	37.6±11.7*	34.8±13.5	39.8±8*
<b>Hb %</b>	10.5±1	12.9±1.2	10.4±1.1	13.1±1.3
<b>EPO UI/Kg/sett</b>	65.3±45	/	68.3±36.1	/

# LE STATINE: INIBIZIONE DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO



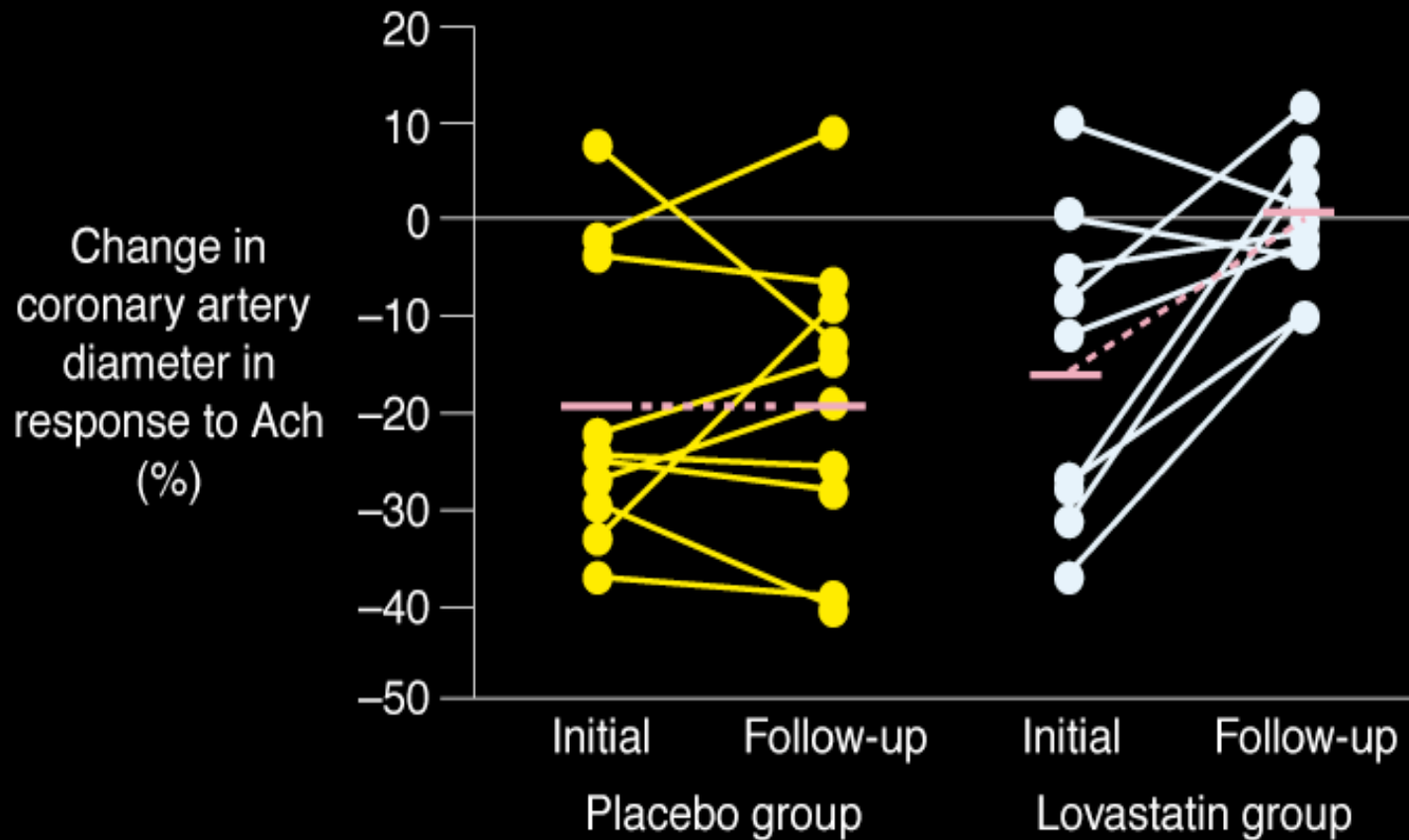
# ATORVASTATINA RIDUCE LA PROTEINURIA



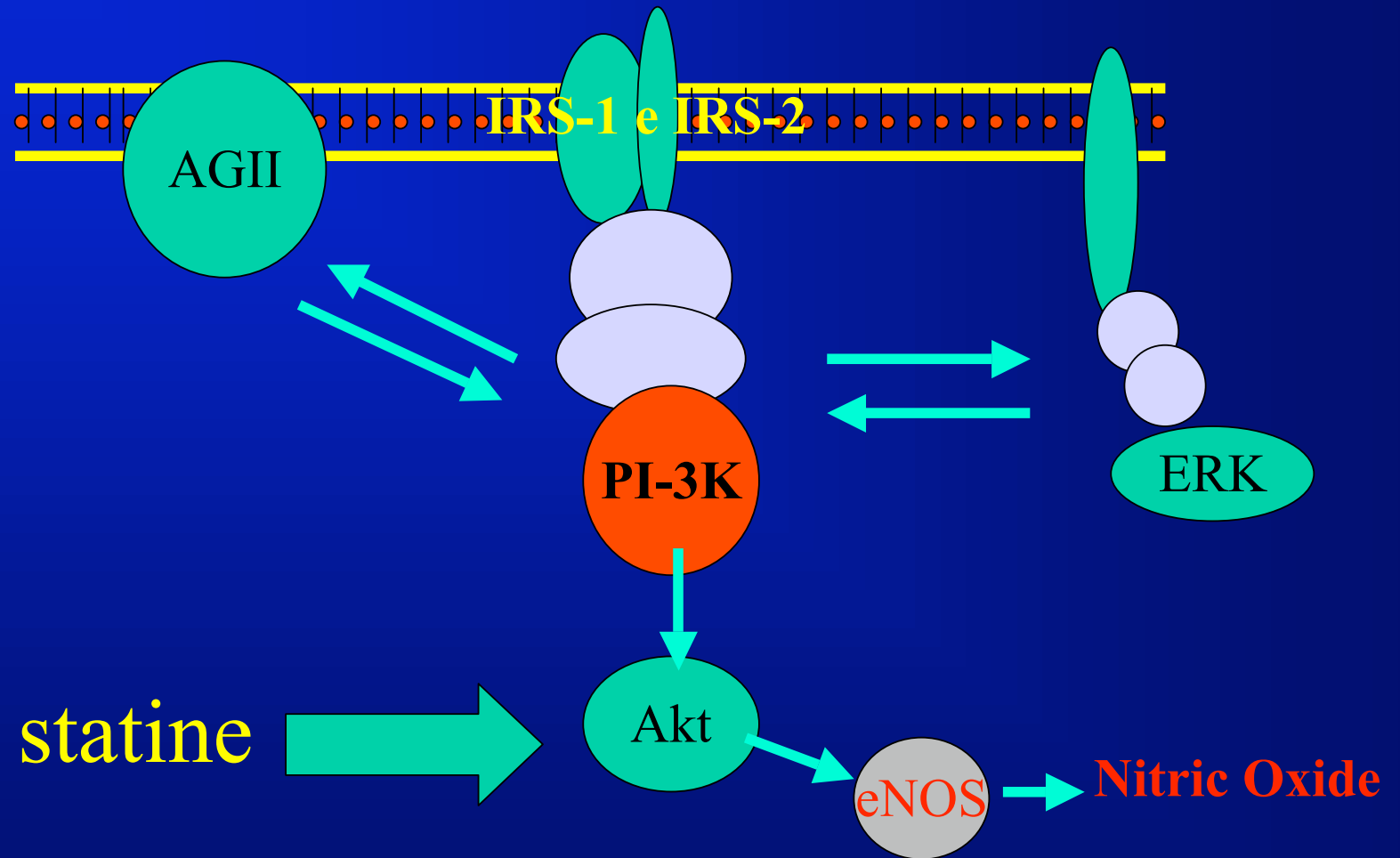
Bianchi et al AJKD 2003



## Therapy with a statin improves endothelial function in patients with CAD



Treasure CB, et al. *N Engl J Med*. 1995;332:481-487.

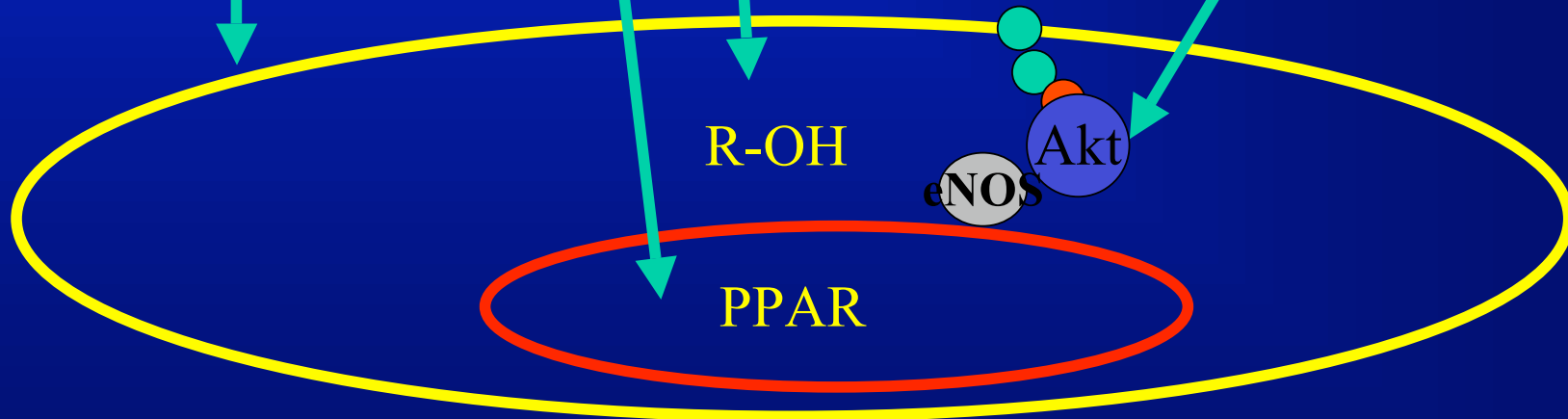


# Azione delle statine

Riduzione  
del colesterolo

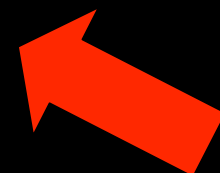
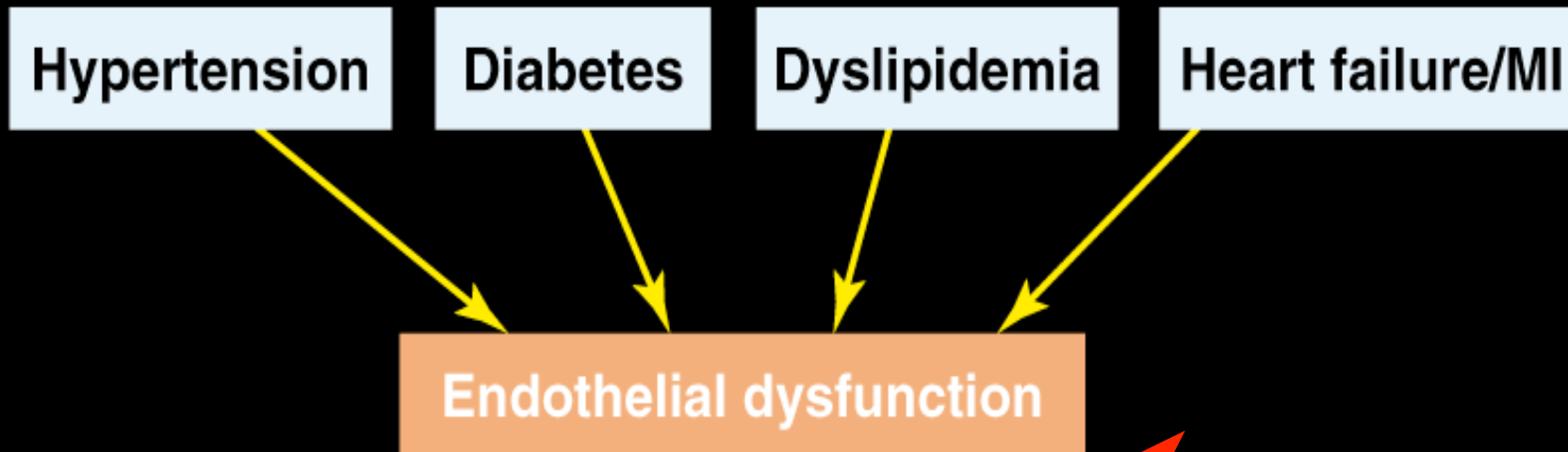
Riduzione  
Ox-LDL

Effetto  
pleiotropico



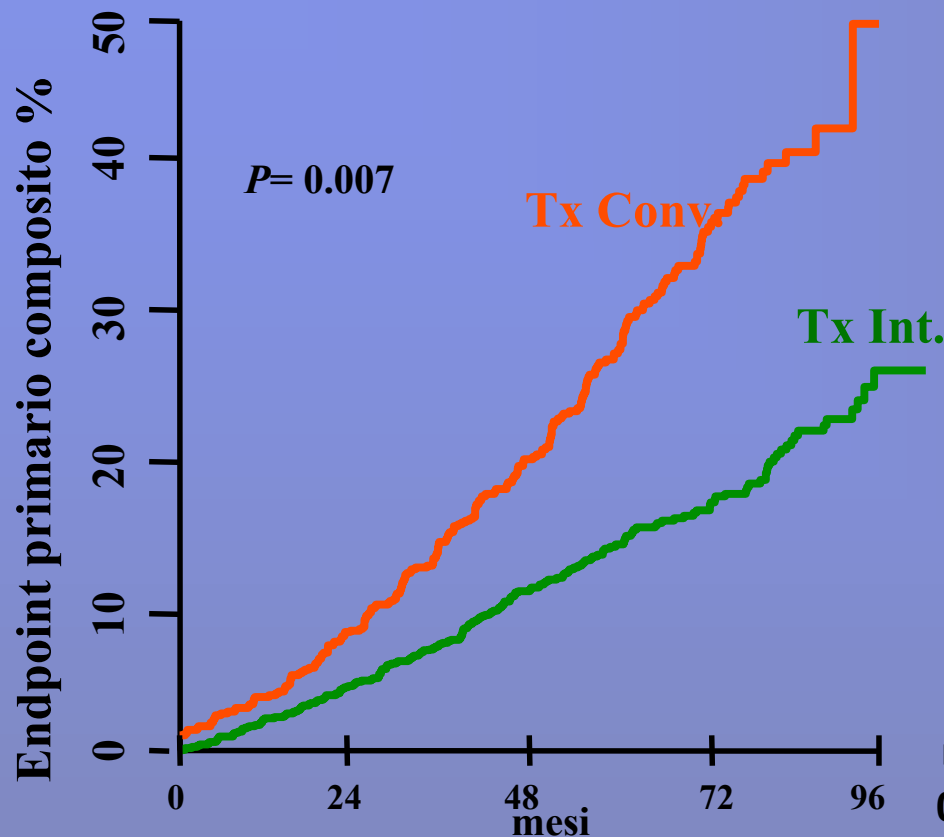
# Sources of insult:

---



**CRF**

# Intervento multifattoriale per la protezione CV nel paziente a elevato rischio



Variabile	RR	(C.I.)	P
Nefropatia	0.39	(0.17-0.87)	0.003
Retinopatia	0.42	(0.21-0.86)	0.02
Neuropatia Aut.	0.37	(0.18-0.79)	0.002
Neuropatia Perif.	1.09	(0.54-2.22)	0.66

BP,mmHg	146/78	132/73
HbA <sub>1c</sub> ,%	9.0	7.9
LDL-C,mg/dl	118	81
ASP+STAT,%	45	86
ACE±ARB,%	70	97

*Int Tx. migliore*

*Tx Conv. migliore*

Modificato da Gaede P et al. N Eng J Med 2003

## **DIFFERENTE COMPORTAMENTO DEL CARDIOLOGO E DEL NEFROLOGO DI FRONTE AL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE NELL'IRC**

- **CARDIOLOGO:** Di fronte alla malattia coronarica maggior aggressività con una terapia antiipertensiva più sostenuta
- **NEFROLOGO:** Non tiene conto della valutazione ecocardiografica in caso di CAD e non somministra  $\beta$ -bloccanti. I pazienti in ERSD sono trattati in maniera subottimale

# **LA SFIDA FUTURA DELLA NEFROLOGIA**

- **Rallentare/arrestare la progressione dell'insufficienza renale nel paziente cardiopatico**
- **Rallentare/arrestare la progressione della cardiopatia nel paziente nefropatico**