

La dislipidemia nel paziente nefropatico

Dyslipidemia in chronic kidney disease

Summary

Chronic kidney disease (CKD) results in profound lipid disorders, originating from alterations of triglyceride-rich lipoprotein and high density lipoprotein metabolism. Many epidemiologic reports and controlled clinical trials suggest that dyslipidemia significantly worsen both renal progression and cardiovascular disease in this population. Management of dyslipidemia in chronic renal disease is based on dietary intervention and pharmacologic administration of lipid lowering drugs. Statins and polyunsaturated long chain fatty acids of N-3 series (PUFA n-3) are safe and useful agents in this setting.

Cappelli P. Dyslipidemia in chronic kidney disease. *Trends Med* 2007; 7(2):97-112.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words:

lipid disorder(s)
cholesterol metabolism
triglyceride(s)
chronic kidney disease
end stage renal disease
fatty acid(s)
omega-3

Per quanto sconosciuta al grande pubblico e poco enfatizzata dai *media*, l'insufficienza renale è una patologia con discreta prevalenza nella popolazione generale. Stime europee ed italiane indicano valori solo in parte sovrapponibili: i dati italiani registravano alla fine degli anni '90 un'incidenza media di accessi al trattamento sostitutivo pari a circa 154 nuovi pazienti/milione di popolazione (pmp)¹⁻³. L'insufficienza renale cronica (IRC) può essere definita con vari criteri, e ciò determina dati non sempre omogenei e comparabili. Se si pone come indice diagnostico un valore di creatinina sierica pari a 1.5 mg/dL per almeno 6 mesi consecutivi, si registra per l'Italia una prevalenza media pari a 8.0% nella popolazione generale, con i maschi più colpiti (ratio 1.6) e con una quota estremamente modesta (25%) che giunge al nefrologo per una valutazione più dettagliata⁴.

Ne consegue che i pazienti in trattamento sostitutivo della funzione renale costituiscono solo la punta di un iceberg, rappresentato da una consistente percentuale della popolazione affetta da nefropatie croniche evolutive. Se si considera che il danno renale cronico si associa ad aterosclerosi accelerata e ad aumentata incidenza di eventi cardio- e cerebrovascolari, si comprende come la nefropatia costituisca un problema gestionale ed economico oltre che clinico^{5,6}. La relazione fra IRC e mortalità cardiovascolare è suffragata sia da studi epidemiologici sia da una considerevole mole di studi di intervento, che hanno dimostrato come la correzione farmacologica di alcune alterazioni metaboliche presenti nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC) riduca i tassi di mortalità cardiovascolare⁷⁻⁹. Allo stato dei fatti si può certamente affermare che i processi di aterogenesi prematura, e la conseguente mag-



Paolo Cappelli

Clinica Nefrologica
 Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"
 66100 Chieti
 e-mail: p.cappelli@aslchieti.it

giore incidenza di eventi cardiocircolatori nel paziente con IRC, siano da attribuirsi oltre alla dislipidemia, ad una costellazione di altri fattori spesso finemente embricati ed interdipendenti, in modo particolare all'aumentato stress ossidativo, all'infiammazione cronica, all'ipertensione, alla disfunzione endoteliale e ad una ridotta disponibilità locale di ossido nitrico¹⁰⁻¹³. In questa rassegna focalizzeremo la nostra attenzione esclusivamente sulla patogenesi e sul significato clinico della dislipidemia nel paziente nefropatico, **con particolare riferimento all'ipertrigliceridemia**. Saranno infine riportate le più recenti acquisizioni circa il trattamento di questa condizione ed i benefici attesi sulla base dei risultati dei principali studi d'intervento con statine ed acidi grassi poliinsaturi (PUFA) della serie omega-3. La possibilità che si verifichi una dislipidemia nel decorso di nefropatie è nota da oltre cento anni¹⁴. Solo recentemente, tuttavia, è stato possibile definirne i quadri laboratoristici e iniziare a comprendere le correlazioni tra danno renale e alterazioni del metabolismo lipidico, ponendo così le basi per approfondire le strategie terapeutiche. Le affezioni nefrologiche nel corso

delle quali si può verificare una dislipidemia sono rappresentate dalla sindrome nefrosica (SN) e dall'insufficienza renale cronica (IRC), sia in trattamento conservativo che sostitutivo, artificiale (emodialisi -HD- e dialisi peritoneale -DP-) o naturale (trapianto renale -TR-).

Profilo lipidico nella sindrome nefrosica

La dislipidemia rappresenta una parte integrante del quadro laboratoristico della sindrome nefrosica, anche se non è intuitivamente chiaro il meccanismo attraverso cui un'alterazione della barriera di filtrazione glomerulare e la conseguente proteinuria influiscano così profondamente sul metabolismo lipidico¹⁵. Il profilo lipidico dei pazienti nefrosici (tabella 1) è caratterizzato da un aumento di colesterolo totale (CT), trigliceridi (TG) e fosfolipidi (FL), con valori immutati di colesterolo HDL (C-HDL). Per quanto riguarda il quadro lipoproteico, si riscontra un aumento di LDL, VLDL e IDL, senza variazioni o con una riduzione di HDL; si viene quindi a creare un aumento del rapporto C-LDL/C-HDL ad impronta spiccatamente aterogena. Le sottofrazioni delle HDL

sono distribuite in maniera anomala: le HDL3 sono lievemente aumentate, mentre le HDL2, che hanno un ruolo protettivo nei confronti dell'aterosclerosi, sono sensibilmente ridotte. Accanto alle variazioni quantitative appena menzionate, se ne osservano anche di qualitative. La quantità di colesterolo, esteri del colesterolo e FL, rispetto al contenuto in TG e proteine, risulta aumentata in ciascuna frazione lipoproteica. Le apolipoproteine B (apoB) e CIII risultano aumentate, mentre non varia la concentrazione di apoAI, AII e CII. La quantità di apoE, necessarie per la captazione recettoriale epatica delle IDL, di apoAI e di apoCII risulta ridotta nelle VLDL. Le HDL risultano ricche di apoAI e carenti di apoE. Per quanto riguarda gli enzimi che intervengono nella regolazione del metabolismo lipidico, è pressoché unanimemente descritta una riduzione di lipoproteinlipasi (LPL) del 30-60% e LCAT. Quest'ultima, infatti, viene eliminata nelle urine.

Meccanismi patogenetici della dislipidemia nella sindrome nefrosica

I meccanismi responsabili della dislipidemia in corso di sindrome nefrosica non sono

Tabella 1. Profilo lipidico nel paziente con sindrome nefrosica.

Lipidi	Lipoproteine (classi)	Lipoproteine (composizione)	Apolipoproteine	Enzimi
↑TG	↑VLDL	↑CH nelle VLDL-IDL-LDL	=Apo AI-Apo AII	↓LPL
↑CH (tipo II B)	↑IDL	↑FL nelle VLDL-IDL-LDL	↑Apo B	↓LCAT
↑FL	↑LDL		=Apo CII	
	=↑HDL		↑Apo CIII	
			↓Apo E	

TG trigliceridi; CH colesterolo; FL fosfolipidi; LPL lipoproteinlipasi; LCAT lecitin-colesterolo acil-transferasi; ↑aumento; ↓ridotto; =invariato.

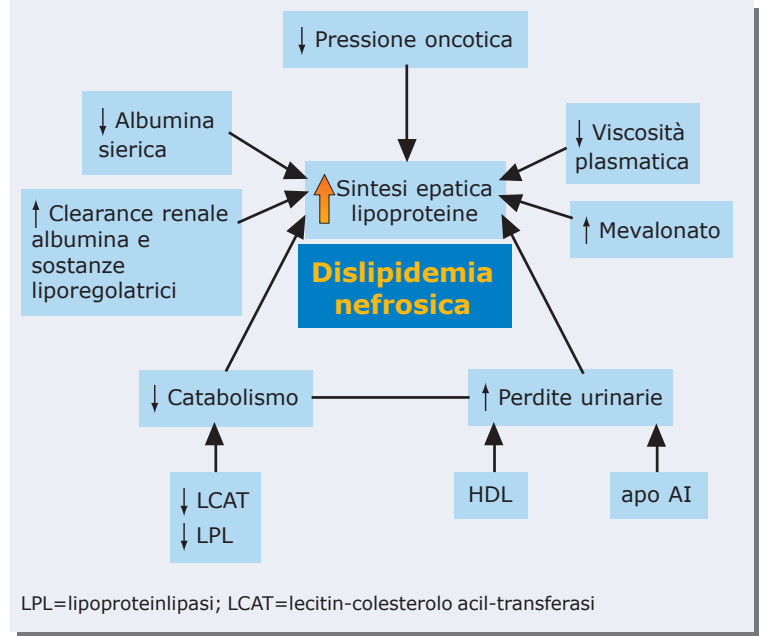
ancora del tutto chiari¹⁵. Il ruolo principale sembrerebbe sostenuto da una aumentata sintesi e secrezione epatica di lipoproteine. Uno stimolo in tal senso sarebbe dovuto alla riduzione della concentrazione sierica di albumina. In generale, infatti, si osserva una stretta correlazione tra iperlipidemia ed ipoalbuminemia e, dopo remissione della sindrome nefrosica, la riduzione della colesterolemia fa seguito agli incrementi dei livelli sierici di albumina.

Ipotesi alternative indicano in una riduzione della pressione oncotica o della viscosità plasmatica, il fattore responsabile dell'aumentata lipogenesi epatica. Accanto ad una aumentata sintesi, anche un difettoso catabolismo può contribuire ad alterare l'assetto lipoproteico: in questo senso interverrebbe il deficit enzimatico di LPL. E' da ricordare, infine, che la marcata proteinuria si accompagna alla perdita urinaria di HDL ed apoAI¹⁶. In conclusione, un alterato profilo lipidico in corso di nefropatie intensamente proteinuriche deriverebbe da un'interazione dinamica tra aumentata sintesi epatica, ridotto catabolismo ed abnormi perdite urinarie (figura 1).

Profilo lipidico nella IRC

Il profilo lipidico nella maggioranza dei pazienti uremici corrisponde all'iperlipoproteinemia di tipo IV secondo la classificazione di Fredrickson (tabella 2). Tale profilo è infatti, caratterizzato da una significativa ipertrigliceridemia con valori medi intorno a 300 mg/dL, mentre il CT risulta nella norma o solo lievemente

Figura 1. Meccanismi patogenetici della dislipidemia nella sindrome nefrosica.



te aumentato^{17,18}. Si riscontra un aumento delle VLDL e in particolare di una quota caratterizzata da una migrazione più lenta (beta-VLDL) e da un significativo potenziale aterogeno. Aumentano anche le IDL, mentre pressoché normale è la concentrazione di LDL; a conferma del potenziale spiccatamente aterogeno della dislipidemia uremica è, infine, il frequente riscontro di ridotte concentrazioni di HDL. Anche la composizione delle lipoproteine risulta alterata: infatti l'ipertrigliceridemia è dovuta a un aumento di queste ultime sia nelle VLDL che nelle IDL e nelle LDL; inoltre, le VLDL contengono anche quantitativi maggiori di colesterolo e al loro interno il rapporto TG/C risulta ridotto. Infine, ridotte risultano anche le concentrazioni di C-HDL.

Alterazioni significative si riscontrano nella distribuzione delle apolipoproteine: apoAI e AII, principali vettrici delle

HDL, risultano infatti ridotte; aumentate sono invece le apoB all'interno delle VLDL. Nella stessa frazione si riduce il rapporto apoCII/apoCIII. Di notevole interesse è lo studio degli enzimi coinvolti nel metabolismo lipidico. Accanto ad una ridotta attività lipolitica è presente una inibizione della LCAT. Le alterazioni lipidiche non sono peculiari delle fasi avanzate dell'uremia. Sin da quando il filtrato glomerulare si riduce al 50% della norma si manifesta un decremento dell'attività lipolitica, con graduale aumento dei TG e riduzione del C-HDL: queste alterazioni si accentuano con il progredire del decremento della funzione renale residua¹⁹.

Meccanismi patogenetici della dislipidemia nella IRC

I dati sopra riportati sono indicativi di un deficit del catabolismo delle lipoproteine ric-

Tabella 2. Profilo lipidico nel paziente con IRC.

Lipidi	Lipoproteine (classi)	Lipoproteine (composizione)	Apolipoproteine	Enzimi
↑TG =CH (tipo IV)	↑VLDL (B-VLDL) ↑IDL =LDL ↓HDL	↑TG nelle VLDL-IDL-LDL ↑CH nelle VLDL ↓CH nelle HDL	↓Apo AI-Apo AII ↑Apo B ↓Apo CII/Apo CIII ↓↑Apo E	↓LPL-HL ↓ICAT
TG trigliceridi; CH colesterolo; LPL lipoproteinlipasi; HL lipasi epatica; LCAT lecitin-colesterolo acil-transferasi; ↑aumento; ↓ridotto; =invariato.				

che in TG¹⁹. Causa di questo fenomeno è principalmente la ridotta attività lipolitica, sia epatica (HL) che del tessuto adiposo (LPL). L'inibizione enzimatica sarebbe, almeno in parte, dovuta a fattori circolanti propri della sindrome uremica (tossine uremiche). Inoltre, il ridotto rapporto apoCII/apoCIII creerebbe uno squilibrio a favore di fattori inibenti (apoCIII) rispetto a quelli stimolanti (apoCII) la lipolisi. La resistenza tissutale periferica all'azione dell'insulina e l'iperparatiroidismo secondario, caratteristici della sindrome uremica, rappresentano fattori che favoriscono il mantenimento del deficit del sistema lipolitico. Il risultato finale di questa azione multifattoriale è l'ipertrigliceridemia associata a riduzione di C-HDL.

Un secondo importante fattore patogenetico della dislipidemia in corso di IRC è rappresentato da un difettoso meccanismo di trasporto centripeto del colesterolo, imputabile alla ridotta attività della LCAT. Anche in questo caso è ipotizzabile la responsabilità delle tossine uremiche. Più rilevante è sicuramente la riduzione delle apoAI che fungono da attivatrici della LCAT e delle HDL, che ne rappresentano il substrato preferenziale. In queste condizio-

ni, i pazienti con IRC presentano una marcata difficoltà alla rimozione del colesterolo dai tessuti extraepatici, vascolari in primo luogo, alla sua esterificazione e trasporto dalle HDL alle VLDL e LDL. Senz'altro di minore importanza è il contributo alla dislipidemia dell'aumentata sintesi di TG sostenuta dall'iperinsulinemia, conseguente alla resistenza periferica all'azione della stessa insulina.

Dislipidemia in corso di nefropatia ed aterogenesi

Numerosi studi hanno confermato l'associazione tra iperlipidemia e rischio aterogeno²⁰. I più accreditati fattori lipidici di rischio aterogeno, estrapolabili dagli esperimenti su animali e dagli studi clinici ed epidemiologici in soggetti non nefropatici, sono variamente presenti in tutte le patologie renali caratterizzate da dislipidemia (tabella 3). Conclusioni diametralmente opposte sono state raggiunte per quanto riguarda il rapporto tra dislipidemia della sindrome nefrosica e complicanze aterosclerotiche^{21,22}. In studi retrospettivi il rischio di cardiopatia coronarica è oscillato tra lo 0 ed il 53%. Al riguardo è da osservare che la remissione, spontanea o a seguito di tera-

pia, della sindrome nefrosica si accompagna ad una normalizzazione del quadro lipidico. Il rischio aterogeno sarebbe, quindi, limitato ai pazienti con sindrome nefrosica persistente. Di contro è da ricordare che in corso di sindrome nefrosica è presente iperaggregazione piastrinica imputabile a fattori vari, tra i quali di non secondaria importanza è da annoverare l'ipercolesterolemia.

Il meccanismo che collega la ipercolesterolemia alla iperattività piastrinica non è noto con certezza. Sembra da riferire ad una variazione delle caratteristiche di membrana delle piastrine indotta dalla incorporazione nelle membrane stesse di C-LDL favorita dalla lunga persistenza della ipercolesterolemia²³. Anche i lipidi alimentari possono modificare la composizione delle membrane piastriniche. L'assunzione di acidi grassi poliinsaturi della serie omega-3 li porta a sostituire l'acido arachidonico nella membrana piastrinica, determinando una riduzione dell'aggregazione piastrinica ed un aumento del tempo di sanguinamento^{24,25}. In sintesi, quindi, la dislipidemia nefrosica si associa, anche per interferenza diretta, con una iperaggregazione piastrinica. Si costituisce in tal modo una condizione ad elevato ri-

Tabella 3. Fattori lipidici di rischio aterogeno in varie sindromi renali.

	↑TG	↑CT	↑CLDL	↓CHDL	↓apoAI	↑apoB	↓AI/B
Sindrome nefrosica	+	++	++	+/-	-	+	+
IRC	+	+/-	+/-	+	+	+	+
HD	-	-	-	+	+	+/-	+
Dialisi peritoneale	++	+	+	+	++	+	++
Trapianto	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Rischio aterogeno	+/-	+	++	+	+	+	++

schio trombotico che, oltre a facilitare complicanze vascolari sistemiche, può avere implicazioni nel mantenimento e nella progressione del danno renale primitivamente responsabile della proteinuria nefrosica.

Passando ai pazienti con IRC, studi clinici hanno documentato che una maggiore incidenza di vasculopatia si associa, in fase pre-dialitica, ad elevati livelli sierici di TG, CT ed apoB, oltrechè ad una riduzione di apoAI²⁶. Nei pazienti in dialisi, una maggior incidenza di malattia aterosclerotica si associa ad un aumento di TG con riduzione di C-HDL e, in particolare in dialisi peritoneale, ad un marcato decremento del rapporto apoAI/apoB²⁷. Dopo trapianto renale, una aumentata incidenza di cardiopatia ischemica si correla ad elevati valori di TG, CT ed apoB e ad una riduzione di C-HDL, alterazioni conseguenti principalmente al trattamento immunosoppressivo (cortisone, ciclosporina) e, secondariamente, ad aumento ponderale e compromissione funzionale dell'organo trapiantato²⁸.

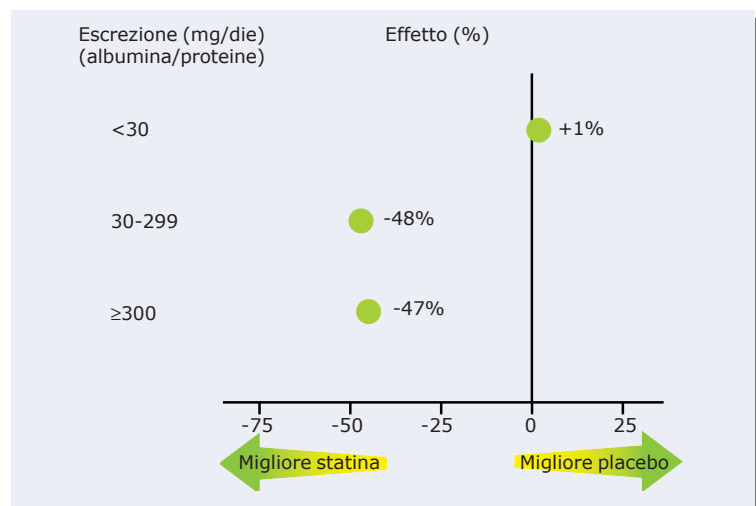
Dislipidemia e progressione del danno renale cronico

Risale al 1982 la formulazione di una ipotesi sul ruolo nefrotossico dei lipidi nelle nefropatie glomerulari e tubulo-

interstiziali croniche progressive²⁹. Successivamente, una ampia documentazione sperimentale ha confermato l'effetto nefrolesivo dell'ipercolesterolemia e l'efficacia protettiva della terapia ipolipemizzante. Non altrettanto convincenti sono i dati clinici che attribuiscono un ruolo potenzialmente nefrolesivo ad una riduzione del rapporto apoA/apoB e ad una aumentata concentrazione delle lipoproteine contenenti apoB^{30,31}. In presenza di una funzione renale discretamente conservata, con un VFG >40 mL/min, eventuali alterazioni lipidiche, limitate a questi livelli funzionali alla ipertrigliceridemia ed alla riduzione del rapporto apoA/apoB, non sembrano incidere sul decorso della nefropatia. Solo quando la fun-

zione renale risulta maggiormente compromessa, le alterazioni lipidiche, divenute più evidenti, possono svolgere un ruolo aggiuntivo nell'ambito dei meccanismi di progressione della IRC³². Esistono, quindi, motivazioni consistenti che spingono ad istituire un trattamento farmacologico della dislipidemia renale. Studi basati su casistiche limitate e meta-analisi di questi studi hanno dimostrato che un miglior controllo dei parametri lipidici contribuisce a preservare la funzione renale e a ridurre la proteinuria³³. Più recentemente è stato dimostrato che l'impiego di statine può ridurre la proteinuria e rallentare la progressione del danno renale cronico^{7,8}.

Nella recente metanalisi di Tonelli e collaboratori, la som-

Figura 2. Effetto del trattamento con statine sulla proteinuria stratificata per valori basali di escrezione. (Dati da Douglas 2006³⁵).

ministrazione di statine a dosi intermedie (20-40 mg/die) ha rallentato il peggioramento del VGF nella misura di 1.2 mL/min/anno di trattamento³⁴. Ancora più interessanti risultano i dati della meta-analisi di Douglas, che ha stratificato i benefici del trattamento con statine sulla base della gravità dell'albuminuria (figura 2)³⁵. Come si può rilevare, gli effetti del trattamento nei pazienti con normale funzione renale sono irrilevanti; tuttavia con il peggiorare della funzione renale ed il progredire della microalbuminuria (30-299 mg/die), la somministrazione di statine riduce sensibilmente il traffico di proteine plasmatiche e tale andamento si mantiene anche nei pazienti con escrezione ≥ 300 mg/die. È interessante notare che tali effetti sono indipendenti da quelli osservati dopo trattamento con ACE-inibitori, rispetto ai quali essi si sommano.

Effetti del trattamento dialitico e del TR sulla dislipidemia

Emodialisi

Il trattamento emodialitico non modifica sostanzialmente le alterazioni lipidiche che si riscontrano nei pazienti uremici in trattamento conservativo, quantunque consenta un miglioramento della tolleranza glucidica. In particolare non corregge il deficit di attività lipolitica. A medio termine, persistendo elevati i TG, si verifica una riduzione progressiva di CT e di C-HDL^{17,22}.

Dialisi peritoneale

Anche nel corso del trattamento dialitico peritoneale, la

dislipidemia uremica rimane pressoché inalterata¹⁷. Nella dialisi peritoneale il deficit di attività lipolitica tende a peggiorare, con ipertrigliceridemia mediamente superiore a quella riscontrata nei pazienti emodializzati a causa del continuo assorbimento peritoneale del glucosio contenuto nel liquido di dialisi. Il CT generalmente è poco al di sopra dei limiti della norma, mentre persiste e si aggrava la riduzione del C-HDL favorita dalla perdita preferenziale, attraverso il peritoneo, di apoA rispetto alle apoB: in questo modo si realizza anche un indice aterogeno sfavorevole.

Trapianto renale

La naturale ripresa funzionale dopo trapianto renale dovrebbe rappresentare il trattamento ideale anche per la correzione della dislipidemia. In effetti si verifica generalmente un ritorno alla norma dei valori di C-HDL. Tuttavia, molto frequentemente si osserva un significativo incremento dei trigliceridi, di CT, C-VLDL, della frazione LDL e dei fosfolipidi, soprattutto in relazione a due fattori: aumento ponderale dovuto ad eccessi dietetici e terapia farmacologica immunosoppressiva²².

Il rischio cardiovascolare nel paziente nefropatico

Gli eventi cardiocircolatori costituiscono la causa di mortalità prevalente nei pazienti con insufficienza renale cronica, con andamento proporzionale alla gravità del deficit renale, sino ad arrivare a tassi drammaticamente elevati nei pazienti in dialisi, nei quali gli eventi coronarici costituiscono

no di gran lunga la prima causa di morte^{5,36}. Sulla base dei dati di mortalità registrati nei pazienti con IRC dal U.S. Renal Data System, la mortalità coronarica ammonta a circa il 55% di tutte le cause di morte nel paziente con nefropatia cronica di lunga durata, con incremento di oltre 20 volte dei tassi di cardiopatia ischemica e di oltre 10 volte dell'incidenza di ictus³⁷.

In un interessante studio condotto dal gruppo di Foley, tutti i pazienti ammessi a trattamento dialitico furono sottoposti a preliminarmente valutazione ecocardiografica, con l'obiettivo di valutare la funzione cardiaca ed altri parametri cardiovascolari e metabolici all'inizio della dialisi: il 74% dei pazienti presentava ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) di grado moderato-severo, il 32% presentava dilatazione ventricolare sinistra ed il 15% disfunzione sistolica³⁸. Altri studi epidemiologici hanno evidenziato, nei pazienti con nefropatia in stadio avanzato, un'elevata incidenza di fattori di rischio cardiovascolare, nella maggior parte dei casi in cluster piuttosto che singolarmente, e ciò spiega gli elevati indici di mortalità registrati in queste popolazioni. La maggior prevalenza dei fattori di rischio summenzionati rispetto alla popolazione generale rimane invariata dopo correzione per altri fattori di rischio, quali età, sesso e pregressa malattia aterosclerotica; ciò significa che tali alterazioni sono insite nella nefropatia e concorrono indipendentemente ai processi aterogenetici. Longenecker e collaboratori hanno recentemente stimato il rischio cardiovascolare a 5 anni in pazienti con

Tabella 4. Frequenza delle alterazioni lipidiche nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Popolazione	↑CT	↑LDL-C	↓HDL-C	↑TG
Generale	20%	40%	15%	15%
IRC (senza sindrome nefrosica)	30%	10%	35%	40%
IRC (con sindrome nefrosica)	90%	85%	50%	60%

Legenda: i valori di cut-off sono stati fissati come >240 mg/dl per colesterolo totale (CT); >130 mg/dl per colesterolo LDL (LDL-C); <35 mg/dl per colesterolo HDL (HDL-C) e >200 mg/dl per trigliceridi (TG).

nefropatia in stadio avanzato e senza malattia aterosclerotica in atto, che è risultato pari al 13%, rispetto al 6% osservato nella controparte non nefropatica³⁹. Con particolare riferimento alla prevalenza della dislipidemia, Kasiske e collaboratori hanno riportato i dati di prevalenza rappresentati in tabella 4⁴⁰.

Come si può rilevare, la quasi totalità dei pazienti con sindrome nefrosica presenta alterazioni del profilo lipidico sia in termini di ipercolesterolemia sia in termini di ipertrigliceridemia. L'entità dell'alterazione correla direttamente con la gravità della proteinuria ed inversamente con i valori di albuminemia⁴¹. È interessante osservare che nei pazienti con sindrome nefrosica la dislipidemia è abbastanza simile a quella osservata nel diabetico, con incrementi sostanziali della trigliceridemia e bassi valori di colesterolo HDL⁴². Tale alterazione non sembra inoltre essere correlata alla presenza di pregresso diabete.

Nefropatia ed eventi clinici vascolari

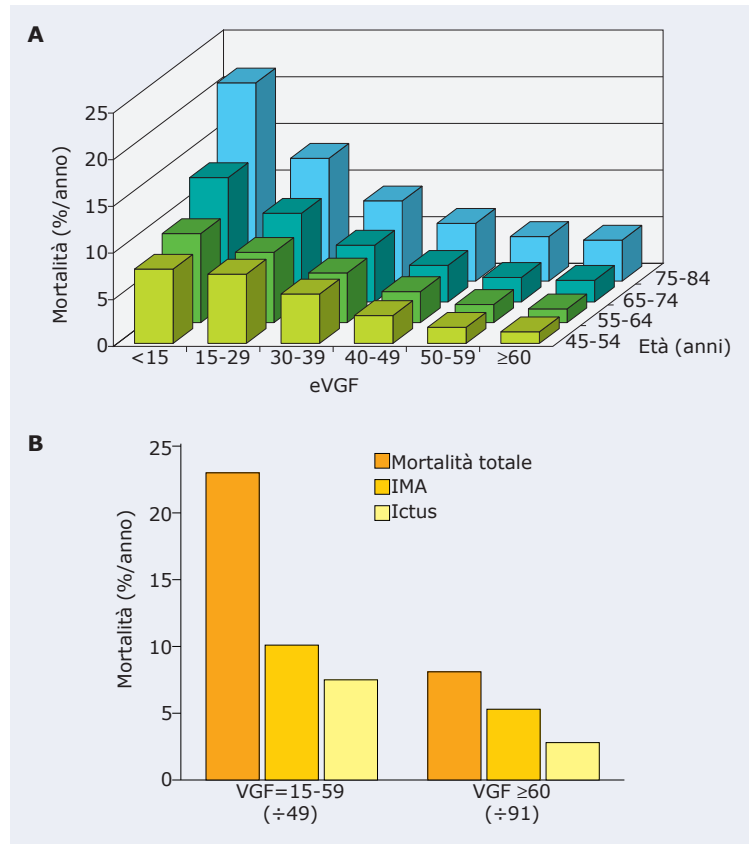
Sulla base dei dati sino ad oggi disponibili, si può affermare che la mortalità cardiovascolare rimane la causa più rilevante di morte nei pazienti con insufficienza renale cronica, nonostante le numerose misure di prevenzione adottate negli ultimi anni. Come si

rileva in figura 3, i tassi di mortalità totale tendono ad aumentare con l'età del paziente e con la progressione della nefropatia, misurata come riduzione del VFG^{43,44}. Dai dati di figura 3B si evince che la riduzione di circa 40 mL/min del VFG fa aumentare di circa 3 volte la mortalità totale ed il tasso di ictus e

raddoppia il tasso di eventi coronarici. Questo dato è di grande interesse, poiché si ritiene generalmente che la nefropatia influenzi in modo significativo solo gli eventi coronarici, mentre in realtà studi più accurati sarebbero necessari per valutarne l'impatto su altri outcomes.

Come si collocano questi ri-

Figura 3. In (A) tassi di mortalità totale annua stratificati per VFG e per età; in (B) dati provenienti da altra popolazione, con stratificazione della mortalità per causa e per VFG; l'età media della popolazione era di circa 68 anni con un valore medio del VFG pari a circa 49 mL/min/1.73 m² nei pazienti con diagnosi di nefropatia (Dati da O'Hare AM 2006⁴³ e Weiner DE 2004⁴⁴).



sultati rispetto all'influenza sul rischio vascolare esercitato da altre patologie? In linea generale si può affermare che la presenza di una nefropatia di grado moderato influenza il rischio cardiovascolare in misura analoga al diabete mellito, ma quando il VFG scende a valori <40 mL/min, il rischio di morte IRC-correlato aumenta significativamente e supera di gran lunga quello associato al diabete, alla sindrome metabolica o ad altre patologie considerate fortemente aterogene. Sulla base di questi dati, è stata recentemente sollevata la questione se la IRC non debba essere considerata, in osservanza alle Linee Guida del National Cholesterol Education Program III (NCEP III) del 2001, una patologia cosiddetta "risk equivalent", alla stregua del diabete o della vasculopatia periferica⁴⁵.

Gestione della dislipidemia nel nefropatico

La gestione della dislipidemia nel paziente nefropatico è codificata da Linee Guida sia generali (NCEP III), sia specificamente dedicate al paziente con malattia renale (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative -NKF KDOQI-)^{46,47}. Le raccomandazioni contenute in questi documenti si basano sui risultati degli studi di intervento con statine o altri ipolipemizzanti condotti in popolazioni selezionate o, più spesso, contenenti sottogruppi di pazienti con malattia renale. In linea generale, si può affermare che al momento della diagnosi di nefropatia tutti i pazienti dovrebbero essere valutati anche

sotto il profilo lipidico, con l'obiettivo di accertare: 1) l'eventuale presenza delle alterazioni in essere (e la loro ampiezza); 2) l'origine della dislipidemia (forme primarie o secondarie); 3) la compartecipazione di altre alterazioni metaboliche direttamente o indirettamente correlate (insulino-resistenza, iperparatiroidismo, etc).

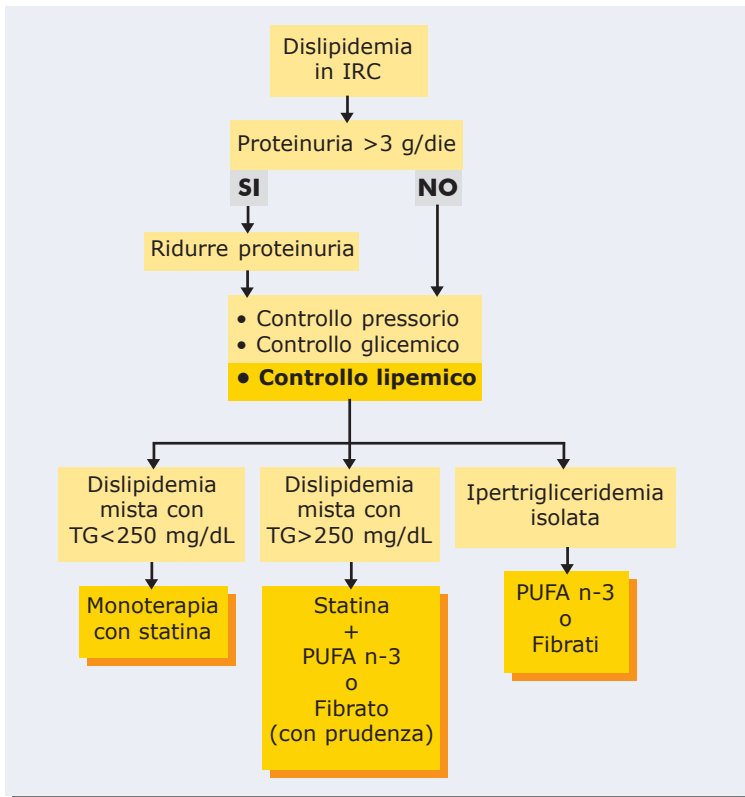
Poiché la probabilità di incorrere in alterazioni del metabolismo lipidico nel paziente nefropatico è molto elevata sin dalle prime fasi della malattia e l'intensità dei trattamenti deve essere guidata dal tipo e dall'ampiezza delle alterazioni presenti, in figura 4 riportiamo un algoritmo per la gestione ottimale del paziente nefropatico, che sintetizza

i suggerimenti contenuti nei due documenti di consenso prima menzionati e tiene conto dei risultati dei più recenti studi clinici condotti in popolazioni (anche) con malattia renale. Va tuttavia ricordato che la terapia farmacologica non può mai essere disgiunta da quella dietetica, che rimane parte integrante della gestione del paziente con IRC.

Terapia dietetica

Il primo passo nel trattamento di tutte le forme di dislipidemia è rappresentato dalla terapia dietetica che può, da sola, controllare in buona misura le alterazioni metaboliche. L'eventuale trattamento farmacologico dovrà essere aggiuntivo e non sostitutivo del regime dietetico. I capisa-

Figura 4. Gestione ottimale della dislipidemia nel paziente nefropatico. Gli interventi ipolipemizzanti non possono prescindere dalla correzione del deficit renale e, in primo luogo, deve essere ridotta la proteinuria.



saldi della dieta ipolipemizzante sono pochi, ma devono essere applicati e seguiti in maniera scrupolosa⁴⁸. Il raggiungimento ed il mantenimento del peso ideale è il primo risultato da ottenere mediante l'assunzione di un corretto apporto calorico. Le calorie, determinate sulla base del peso ideale, andranno distribuite secondo le seguenti percentuali: 50-60% carboidrati, ~30% lipidi mantenendo un apporto di colesterolo intorno ai 300 mg/die ed un rapporto acidi grassi poliinsaturi/saturi pari a 2; infine il 10-20% dell'introito energetico dovrebbe provenire da proteine. E' opportuno un apporto in fibre vegetali intorno ai 35 g/die.

L'aderenza a questo tipo di dieta può consentire una riduzione del C-LDL di circa 20-30 mg/dL nei soggetti esenti da patologia renale; viceversa, in corso di sindrome nefrosica ha consentito, dopo circa 3 mesi, riduzioni più modeste di CT (-16%) e C-LDL (-18%). Una modifica consistente verso una dieta interamente vegetale ad elevato contenuto di proteine della soia⁴⁹ e bassissimo tenore di grassi ha consentito in 8 settimane una riduzione di CT, C-LDL, TG e apoB rispettivamente del 25%, 30%, 13% e 17%, oltre ad una riduzione significativa della proteinuria (-34%).

Per quanto riguarda le manipolazioni alimentari in corso di IRC, la dieta ipoproteica convenzionale si discosta da quella ipolipemizzante per la sostanziale riduzione dell'apporto proteico al 7% circa delle calorie totali, con aumento della quota lipidica al 40% circa per soddisfare le necessità caloriche totali che, pur sempre rapportate al peso ideale,

non dovranno mai essere inferiori a 35 Kcal/Kg/die.

Nonostante l'incremento dell'apporto lipidico e calorico, questa dieta non aggrava la dislipidemia della IRC, probabilmente perché interferisce favorevolmente sul quadro metabolico generale della sindrome uremica. Sembra, infatti, in grado di mantenere, anche a lungo termine, valori di TG e CT sostanzialmente nell'ambito della norma o solo di poco alterati⁵⁰. Un miglioramento dell'indice aterogeno, attraverso un incremento delle apoAI ed una riduzione delle apoB è stato ottenuto mediante una dieta marcatamente ipoproteica integrata con una miscela di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi.

Terapia farmacologica

Se la proteinuria, con le alterazioni del metabolismo lipidico e dell'attività piastrinica che le fanno seguito, rappresenta una condizione di rischio aterogeno e di progressione del danno renale cronico, la sua persistenza nel tempo rappresenta una indicazione al trattamento diretto delle conseguenze metaboliche. Oltre ai presidi dietetici sopra ricordati, sono state impiegate varie classi di farmaci ipolipemizzanti con risultati incostanti. Le tre classi di farmaci impiegate in questo contesto sono, in ordine cronologico: 1) fibrati; 2) statine; 3) PUFA omega-3.

Queste molecole sono state impiegate da sole o in associazione. I fibrati sono stati discretamente utilizzati in era pre-statine con risultati positivi sull'ipertrigliceridemia, ma con rischio di miosite non trascurabile. Le statine hanno avuto grande successo nella

popolazione generale ed appaiono efficaci e sicure anche nel paziente nefropatico; più recentemente, i PUFA omega-3 hanno assunto una certa rilevanza clinica per via della sicurezza d'uso e degli effetti antiaritmici, antinfiammatori ed antiaggreganti di cui sono dotati e particolarmente utili in questa categoria di pazienti, oltre ovviamente al potente effetto ipotrigliceridemizzante.

Statine

Attualmente i farmaci maggiormente impiegati nel paziente con IRC sono le statine che, alla luce dell'esperienza maturata, sono oggi raccomandate da tutte le Linee Guida^{46,47}. L'interesse per questa classe di farmaci si è accresciuto a seguito delle osservazioni sperimentali relative al ruolo dei prodotti del metabolismo intracellulare del mevalonato, che risulterebbero critici per l'accrescimento e la proliferazione cellulare: riducendone i livelli, le statine interferirebbero infatti sulla proliferazione delle cellule mesangiali, e ciò potrebbe spiegare la loro azione nefroprotettiva⁵¹. Per queste ed altre ragioni, di seguito esposte, nelle recenti Linee Guida KDOQI i valori soglia per le LDL sono stati fissati ≤ 100 mg/dL, in analogia con i valori fissati dalle Linee Guida della NCEP per i pazienti con pregressa malattia coronarica, a testimonianza dell'elevato rischio tromboembolico esistente nel paziente nefropatico^{46,47}. Questo target dovrebbe essere raggiunto *indipendentemente dai valori basali registrati* poiché, anche partendo da valori basali bassi, la somministrazione di statine induce *comunque*

una riduzione degli eventi. Questo concetto, noto come “*lower is better*” è suffragato dai risultati di alcuni megatrial recenti, tra i quali l’Heart Protection Study (HPS), che hanno dimostrato una riduzione degli eventi clinici *anche* in pazienti diabetici (con o senza IRC) e con valori basali molto bassi di LDL-C (<100 mg/dL)^{52,53}. Ciò suggerisce che *tutti* i pazienti con nefropatia debbano essere trattati con statine, avendo come target valori di C-LDL <100 mg/dL *indipendentemente dal valore basale*. Questi positivi effetti clinici sembrerebbero legati non solo ai benefici di bassi valori di LDL, ma anche agli effetti extra-lipidici (antinfiammatori e di stabilizzazione della placca) tipici delle statine^{54,55}.

Sulla base di queste considerazioni è stato allestito un apposito trial che ha verificato gli effetti di un trattamento intensivo (simvastatina + ezetimibe) in pazienti con IRC, ed i cui risultati sono stati recentemente pubblicati⁵⁶: nel Second United Kingdom Heart and Renal Protection Study (UK-HARP-II), Landray e collaboratori hanno rilevato che l’aggiunta di ezetimibe ha determinato una ulteriore riduzione dei livelli di C-LDL del 21%. Ne consegue che, sulla base del rapporto 1:1 fra riduzione del C-LDL e riduzione degli eventi coronarici, ben noto in epidemiologia cardiovascolare, ci si dovrebbe attendere una *riduzione ulteriore* del rischio relativo (RR) di eventi cardiovascolari di pari entità (~20%). Allo stato attuale quindi, le statine costituiscono i farmaci di prima scelta nel trattamento della dislipidemia, soprattutto nel

paziente a più alto rischio, nel quale si dovrebbero auspicare valori di LDL ben al di sotto di 100 mg/dL.

Fibrati

Se i dati di efficacia delle statine, in termini di prevenzione del danno renale e di riduzione degli eventi clinici, sono diventati significativi solo negli ultimi anni, quelli relativi ai fibrati appaiono a tutt’oggi frammentari e non sempre coerenti⁵⁷. La somministrazione di fibrati nel paziente nefropatico si rileva efficace nel ridurre le concentrazioni plasmatiche di trigliceridi in misura pressoché analoga a quanto osservato nella popolazione generale (-40%). Molto più controversi rimangono invece i possibili benefici extra-lipidici dei fibrati. In diverse comunicazioni, la somministrazione di fenofibrato o bezafibrato ha indotto incremento di alcuni indici infiammatori, in modo particolare dell’omocisteina⁵⁸. Questo dato spiegherebbe anche la ragione per la quale, diversamente dalle statine, i fibrati non rallentano il decadimento del VGF e non migliorano la prognosi della nefropatia, come ben documentato da una sub-analisi (399 pazienti su un totale di 2.531) del Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial (VAH-IT): in questo studio, il trattamento con gemfibrozil non ha ridotto significativamente il decadimento del VGF dopo 61 mesi di follow-up⁵⁹.

Per quanto riguarda la riduzione degli eventi coronarici in pazienti con IRC, ancora una volta possono essere citati i dati ottenuti da una sub-analisi condotta sempre sul VAH-IT, nel quale è stata osservata

una riduzione del RR di eventi coronarici (fatali e non) pari al 27%. Sulla base dei riscontri sin qui elencati, i fibrati dovrebbero essere impiegati solo in monoterapia e solo in presenza di ipertrigliceridemia severa e con l’obiettivo di ridurre esclusivamente questo parametro, essendo il rischio di miopatia e rhabdomiolisi estremamente elevato nelle terapie combinate⁶⁰. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato un aumento degli indici infiammatori dopo somministrazione di fibrati, un fattore come abbiamo visto di accelerata progressione della nefropatia^{57,61}.

PUFA omega-3

L’uso di acidi grassi poliinsaturi della serie N-3 o omega-3 (PUFA omega-3) è stato proposto nel trattamento delle glomerulonefriti immunomediate⁶²⁻⁶⁵. La fonte principale di n-3 PUFA è rappresentata dall’olio di pesce, che contiene ingenti quantità di acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA). Assunti con la dieta, vanno a modificare la struttura delle membrane cellulari e competono con l’acido arachidonico come substrati per la cicloossigenasi e la lipoossigenasi, dando luogo a eicosanoidi trienoici quali PGI₃ e TxA₃ e a leucotriene B₅. Mentre la PGI₃ conserva l’effetto dilatatore ed antiaggregante piastrinico della PGI₂, il TxA₃ non ha effetto vasocostrittore ed aggregante piastrinico a differenza del TxA₂. Inattivo risulta pure il leucotriene B₅ (LTB₅) a differenza del LTB₄, derivante dall’acido arachidonico, che determina il coinvolgimento di leucociti e monociti nel processo infiammatorio.

Volendo riassumere gli effetti biologici dei n-3 PUFA si deve sottolineare come, accanto ad una significativa azione ipolipemizzante, queste molecole siano dotate anche di attività antiaggregante piastrinica, antinfiammatoria e moderatamente ipotensivante (tabella 5). La ben documentata riduzione dei TG consegue alla inibizione della sintesi epatica di apoB, con secrezione di VLDL di dimensioni ridotte che vengono più rapidamente trasformate in LDL. Il CT può ridursi, essendo aumentata l'escrezione biliare di steroli, ma più spesso è stato trovato immutato o anche aumentato. Sono probabilmente in gioco sia il dosaggio giornaliero di PUFA che la loro assunzione come semplici supplementi dietetici o, meglio in sostituzione di altri grassi alimentari. Rilevante ai fini della protezione antiaterogena è l'aumento della frazione HDL. Nel complesso, gli n-3 PUFA esercitano un effetto atero-protettivo, sperimentalmente documentato. Esperienze, pur limitate, nel trattamento della sindrome nefrosica dimostrano, dopo 8 settimane, un utile effetto sulle al-

terazioni lipidiche, in particolare una ridotta produzione di apoB, pur senza modificazioni dei parametri nefrologici³².

Terapia di associazione omega-3/statina

In conseguenza delle indicazioni delle Linee Guida KDO-QI prima menzionate (LDL <100 mg/dL) e della frequentissima presenza di dislipidemie miste, la somministrazione di una statina appare inevitabile. Purtroppo l'effetto delle statine sui trigliceridi rimane modesto (-15% circa), soprattutto a bassi dosaggi, e la possibilità di incrementare il dosaggio della statina va valutata con grande prudenza per il rischio di miopatia e rabdomiolisi. Per il medesimo rischio, l'aggiunta di un fibrato alla statina è sconsigliabile, ancor più nel paziente nefropatico.

La terapia di combinazione di una statina con omega-3 si candida quindi non solo come *una scelta quasi obbligata* dal particolare contesto clinico, ma anche come una reale opportunità di implementare i benefici ipolipemizzanti che originano da tale associazione. Allo stato dei fatti, esistono

scarsi dati circa tale combinazione nel paziente con insufficienza renale cronica, ma quanto ci è noto dagli studi condotti nella popolazione generale suggerisce l'associazione statina/omega-3 come un presidio in grado di controllare la dislipidemia nell'IRC in tutte le sue componenti e di ottenere anche il miglioramento degli indici infiammatori e della funzione endoteliale, come dimostrato nei pazienti con trapianto renale e sottoposti a regimi combinati⁶⁶⁻⁶⁸.

Trattamento di specifiche condizioni cliniche

Dislipidemia in corso di IRC in trattamento conservativo

Il trattamento farmacologico della dislipidemia in corso di IRC in trattamento conservativo è stato affrontato con cautela per i possibili effetti collaterali delle molecole impiegate⁶⁹. La classe di farmaci impiegata per prima è stata quella dei fibrati, che consentono un miglioramento dell'attività lipoprotein-lipasica, con riduzione dei TG ed aumento del C-HDL⁷⁰. Tuttavia,

Tabella 5. Attività biologiche espresse dai PUFA omega-3 a livello cardiovascolare. Con riferimento agli effetti sull'emostasi e sull'infiammazione si possono intuire i potenziali benefici anche a livello renale, con meccanismi in parte simili a quelli osservati a livello vascolare.

Lipidi	Cuore/vasi	Infiammazione
↓Trigliceridemia (basale e post-prandiale)	↑Soglia aritmica	Inibizione IL-1
↑Colesterolo-HDL	↑Resistenza stimoli vasocostrittori	Inibizione TNF- α
↓Perossidazione lipidica	↑Concentrazioni NO	Riduzione leucotrieni B ₄
↓Lipoproteina (a)		
Aterosclerosi/placca	Emostasi	
Stabilizzazione nucleo lipidico	↓Aggregazione piastrinica	
Ridotto accrescimento della placca	↓Trombossano A ₂	
Interferenza con citochine pro-infiammatorie presenti nella placca	↑Prostaciclina I ₃	
Migrazione e proliferazione VSMC	↓Fibrinogeno (?)	

nell'arco degli ultimi anni, anche in questo ambito le statine sono divenute i farmaci di prima scelta^{48,49}. Somministrate per periodi variabili tra i 4 e i 12 mesi, consentono una riduzione del colesterolo totale (-20/25%) e del C-LDL (-25/35%) ed un rallentamento del decremento annuale del VFG pur non modificando significativamente i valori di TG^{71,72}. La possibilità di utilizzare il trattamento combinato fibrati+statine è, come detto sopra, seriamente inficiata dal rischio di danno muscolare anche severo che tale associazione comporta, in particolare in presenza di IRC, pur ricorrendo a dosaggi ridotti. L'associazione statine+PUFA omega-3 rappresenta una scelta senz'altro più prudente ed altrettanto motivata sia per la loro efficacia come ipotrigliceridemizzanti, che per la loro azione nei confronti di altri fattori aterogeni presenti nella IRC, quali l'incremento dei livelli sierici e della produzione monocitaria di citochine⁷³. La somministrazione di PUFA n-3 alla dose di 3.4 g/die ha consentito, nell'arco di 12 mesi, una riduzione sia della

secrezione linfomonocitaria di citochine, sia delle concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi e delle apoB. Contestualmente, i soggetti trattati hanno mantenuto un decremento medio mensile stabile della funzione renale residua (figura 5), laddove un gruppo di controllo presentava un decremento progressivamente crescente nel tempo⁷⁴. In conclusione, un atteggiamento ragionevole per la gestione della dislipidemia in corso di IRC è da ritenersi, allo stato attuale, quello riassunto nella precedente figura 4.

Dislipidemia in corso di IRC in trattamento sostitutivo artificiale

Emodialisi. Anche nei pazienti in trattamento emodialitico sono stati utilizzati con successo, pur se in casistiche ridotte e per breve durata, i fibrati a dosaggio opportunamente ridotto⁷⁵. Nel tempo, tuttavia, l'interesse si è incentrato prevalentemente sull'impiego delle statine, dal momento che un trattamento farmacologico, comunque passibile di effetti collaterali, è ritenuto consigliabile solo nei soggetti fran-

camente ipercolesterolemici e quindi a maggior rischio vascolare⁷⁶. Ad una significativa riduzione del colesterolo totale (-30%), C-LDL (-40%) e apoB (-35%) fa purtroppo riscontro una riduzione di TG nettamente inferiore (-15%); contemporaneamente si osserva un aumento di C-HDL (+25%) e apoAI (+20%).

Sono stati impiegati anche in questo contesto i PUFA omega-3 ad un dosaggio di 1.6-3.6 g/die per un massimo di 28 settimane: in questi trial, i trigliceridi sono stati ridotti in percentuale variabile tra il 19 ed il 48%, a fronte di una estrema variabilità dei livelli di CT e delle sue frazioni^{77,78}.

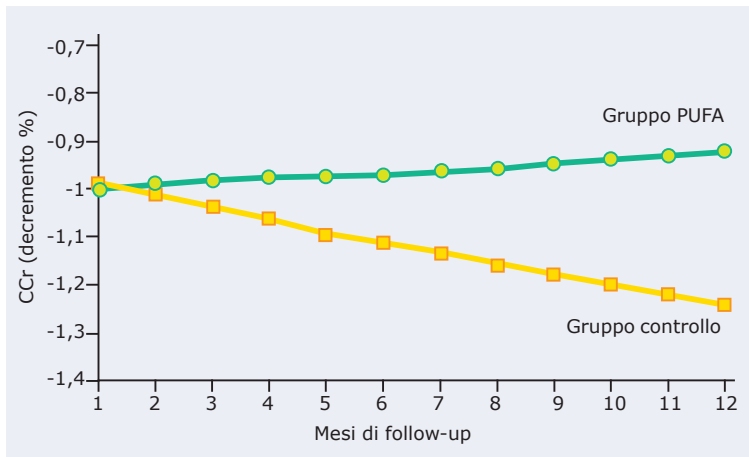
Dialisi peritoneale. In dialisi peritoneale il trattamento farmacologico della dislipidemia è ancora più indicato, dato il maggior potenziale aterogeno connesso a questa tecnica sostitutiva. Anche in questo caso, i primi risultati apprezzabili sono stati ottenuti con i fibrati⁷⁹, non senza effetti collaterali a carico del tessuto muscolare. Gli studi condotti più recentemente hanno utilizzato le statine⁸⁰, con le quali si sono ottenute riduzioni apprezzabili di CT (-30%), C-LDL (-40%) ed anche TG (-25%).

Dislipidemia dopo trapianto renale

Scarse sono le informazioni sul trattamento farmacologico della dislipidemia dopo trapianto renale. Il rischio che i farmaci possano indurre effetti collaterali o interferiscano con la terapia immunosoppressiva inducono ad usare la massima cautela.

Statine. Le statine sono state, e sono tuttora, la classe farmacologica maggiormente impie-

Figura 5. Decremento medio mensile della clearance della creatinina in pazienti con insufficienza renale cronica trattati con PUFA omega-3.



gata anche a dosaggi estremamente ridotti^{81,82}, con un buon effetto sia sulla colesterolemia totale (-20%) che sulla frazione LDL (-25/30%), con variazioni più contenute sulla quota HDL (+12-16%) e sulle apoB (-20%). In questo contesto le molecole maggiormente utilizzate sono le statine più "collaudate", per le quali esistono cioè maggiori dati di sicurezza (simvastatina e pravastatina). La maggior parte di questi studi avevano come end-point primario l'efficacia ipolipemizzante e l'eventuale effetto (antinfiammatorio) sull'attecchimento d'organo. I risultati di questi studi indicano che la somministrazione di statine non riduce sensibilmente il tasso di rigetti, ma migliora tutti i parametri lipidici, riducendo il rischio cardiovascolare globale: questi dati appaiono chiari dalla recente meta-analisi di Lentine e collaboratori, che ha esaminato i dati di 13 studi clinici con varie statine condotti fra il 1993 ed il 2004⁸³.

Il primo studio espressamente disegnato per valutare end-point clinici del trattamento ipolipemizzante con questa classe di farmaci in pazienti con TR è stato l'Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT), condotto con fluvastatina (40 mg/die) su 2.102 pazienti, ed i cui risultati sono stati pubblicati nel 2003⁸⁴. In questo studio è stato possibile rilevare una riduzione modesta e non significativa dell'end-point composito cardiovascolare (mortalità totale+ procedure di intervento), con una riduzione di RR del 17% ($p=0.13$) ma un trend favorevole sul tasso di infarti non fatali e sulle

morti coronariche. Questi dati sono stati successivamente confermati da un'analisi post-hoc, che ha evidenziato una riduzione della mortalità coronarica e del numero di IMA non fatali del 35% ($p=0.005$), suggerendo che gli effetti del trattamento in questa categoria di pazienti sono sovrapponibili a quelli già osservati nella popolazione generale⁸⁵.

PUFA omega-3. Il crescente interesse nei confronti di questa classe di farmaci anche in situazioni cliniche particolarmente delicate, qual è il TR, è testimoniato dal crescente numero di studi clinici e, soprattutto, da una recente meta-analisi che ha esaminato i benefici degli acidi grassi omega-3 nei pazienti sottoposti a trapianto renale⁸⁶. In questa revisione critica sono stati esaminati i dati di 16 studi clinici randomizzati e controllati condotti in pazienti sottoposti a TR e trattati con dosaggi di PUFA compresi fra 1.2 e 5.4 g/die, per periodi variabili ma comunque troppo brevi per una valutazione efficace degli end-point. Solo negli studi di più lunga durata (1 anno) è stato infatti possibile osservare una riduzione degli episodi di rigetto, comunque modesta (-10%); in nessun caso, proprio per via della insufficiente durata degli studi inclusi, è stato possibile misurare i benefici del trattamento sugli eventi cardiovascolari.

Conclusioni

Il danno renale cronico rappresenta una condizione gravata da aumentato rischio aterogeno, al quale contribuiscono

no le alterazioni del metabolismo lipidico maggiormente evidenti al progredire del danno renale stesso, a sua volta favorito (almeno in parte) dalla dislipidemia, in un circolo vizioso autorinforzantesi. A tale condizione, caratterizzata da accelerata aterosclerosi ed aumentata tendenza pro-trombotica, si associa un'incidenza di eventi cardio- e cerebrovascolari estremamente elevata. Nel tentativo di interrompere questo circolo vizioso è ragionevole impostare una terapia ipolipemizzante basata sull'associazione di statine ed n-3 PUFA che, attraverso meccanismi di azione differenti, *concorrono ad un trattamento integrato efficace e con minori effetti collaterali*.

Per quanto le statine si siano dimostrate molto sicure nella pratica clinica, la selezione della molecola dovrebbe essere improntata a criteri di sicurezza e tollerabilità, sicché la scelta dovrebbe ricadere su quelle con lunga "anzianità di servizio" in questo particolare setting, e con una bassa incidenza di miositi ed altri eventi avversi nella popolazione generale. Il dosaggio dovrà essere prudente e tener conto del grado di insufficienza renale e dell'eventuale presenza di immunosoppressori o altri farmaci non sospendibili che condividano la medesima via catabolica. Allo stato dei fatti, l'aggiunta di PUFA omega-3 non sembra aumentare il rischio di tossicità renale, almeno per i dosaggi usuali, ed anzi i dati sino ad oggi disponibili suggeriscono un effetto nefroprotettivo di queste molecole, da sole o in associazione con statine. **T.M.**

Bibliografia

1. **Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al** for **The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto**. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): S69-S80.
2. **Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L**. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16:1-10.
3. **Nordio M, Laudon A, Panzetta GO, et al**. Census 2004 of the Italian Renal and Dialysis Units. Veneto, Friuli Venezia Giulia and Trentino Alto Adige *G Ital Nefrol* 2006; 23:182-192.
4. **Casino FG, Vitullo F, Sorrentino GC et al**. Epidemiologia dei bisogni di gestione integrata: il "late referral" in nefrologia. *Gior It Nefrol* 2002; 2:143-147.
5. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ**. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3):S112-S119.
6. **Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al**. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225-232.
7. **Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al**. A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:565-570.
8. **Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al**. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1605-1613.
9. **Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al**. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110:1557-1563.
10. **Vaziri ND**. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S74-S79.
11. **Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al**. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62:1524-1538.
12. **Stenvinkel P, Alvestrand A**. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dia* 2002; 15:329-337.
13. **Vaziri ND**. Molecular mechanisms of lipid dysregulation in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003; 63:1964-1976.
14. **Virchow R**. A more precise account of fatty metamorphosis. In: Chance F. ed. *Cellular Pathology*, 2nd ed. Gryphonham, England: Gryphon Editions 1860: 324-366.
15. **Kaysen GA**. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 39(suppl. 31):S8-S15.
16. **Cappelli P, Di Liberato L, Sammartino F, et al**. Dislipidemia e iperaggregazione piastrinica nelle nefropatie glomerulari. In: Sacripanti A, Giovannetti S. eds. *Emostasi, trombosi e malattie renali*. Edizioni ETS, Pisa 1997:41-54.
17. **Albertazzi A, Cappelli P**. Le alterazioni lipidiche nella insufficienza renale cronica. In: Timio M, Wizeman V, eds. *Cardionephrology*. Wichtig Editore, Milano 1991:3-9.
18. **Attman P-O, Alaupovic P**. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1991; 39 (suppl 31): S16-S23.
19. **Grutzmacher P, Marz W, Peschke B**. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. *Nephron* 1988; 50:103-108.
20. **Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC**. Lipoproteins of special significance in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1985; 454:209-215.
21. **Warwich GL, Packard CJ**. Pathogenesis of lipid abnormalities in patients with nephritic syndrome/proteinuria: clinical implications. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19:115-126.
22. **Appel G**. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39:169-183.
23. **Shattil SJ, Anaja-Galindo R, Bennett J, et al**. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. *J Clin Invest* 1975; 55:636-643.
24. **Terano T, Hirai H, Hamazaki T, et al**. Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 1983; 46:321-331.
25. **Gorlin R**. The biological actions and potential clinical significance of dietary omega-3 fatty acids. *Arch Intern Med* 1988; 148:2043-2048.
26. **Attman P-O, Alaupovic P, Gustafson A**. Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; 32:368-375.
27. **Hahn R, Oette K, Mondorf H, et al**. Analysis of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients with special attention to the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1983; 48:279-288.
28. **Drueke TB, Abdulmassich Z, Lacour B, et al**. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 1991; 39 (suppl 31):S24-S28.
29. **Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, et al**. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; ii:1309-1132.
30. **Cappelli P, Albertazzi A**. Alterazioni del metabolismo lipidico e progressione del danno renale cronico. *Giorn It Nefrol* 1995; 9:243-249.
31. **Massry ZA, Lacour B, Descamps-Latscha B, et al**. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2392-2397.
32. **Cappelli P, Di Liberato L, Sammartino F, et al**. Ruolo dei lipidi nella progressione della insufficienza renale cronica. *Giorn It Nefrol* 1995; 12:81-87.
33. **Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL**. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260-269.

34. **Tonelli M.** Do statins protect the kidney by reducing proteinuria? *Ann Intern Med* 2006; 145:147-149.
35. **Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL.** Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145:117-124.
36. **Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al.** Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch. Intern Med* 2004; 164:659-663.
37. **US Renal Data System:** 1998 Annual Data Report. Bethesda, National Institutes of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998, pp 63-90.
38. **Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al.** Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-192.
39. **Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al.** Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1918-1927.
40. **Kasiske BL.** Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 suppl 3):S142-S156.
41. **Appel GB, Blum CB, Chien S, et al.** The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N Engl J Med* 1985; 312:1544-1548.
42. **Joven J, Villabona C, Vilella E, et al.** Pattern of hyperlipoproteinemia in human nephrotic syndrome: influence of renal failure and diabetes mellitus. *Nephron* 1993; 64:565-569.
43. **O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al.** Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:846-853.
44. **Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al.** Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1307-1315.
45. **Tonelli M.** Should CKD be a coronary heart disease risk equivalent? *Am J Kidney Dis* 2007; 49:8-11.
46. **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
47. **Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group.** K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4 Suppl. 3):I-IV, S1-S91.
48. **Jones PH, GottoAM Jr.** Valutazione delle dislipidemie. In: Hurst JW. Et al. Eds. *Il Cuore*. Mc Graw-Hill, Milano 1991:417-423.
49. **D'Amico G, Gentile MG, Manna G.** Effect of vegetarian soy diet on Hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992; 339:1131-1134.
50. **Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C, et al.** La nefrotossicità dei lipidi. *Giorn It Nefrol* 1990; 7:1-6.
51. **O'Donnel MP, Kasiske BL, Kim Y, et al.** The mevalonate pathway: importance in mesangial cell biology and glomerular disease. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19:173-179.
52. **Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al.** HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61:297-304.
53. **Collins R, Armitage J, Parish S, et al.** MRC/Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-2016.
54. **Chang JW, Yang WS, Min WK, et al.** Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1213-1217.
55. **Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al.** Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139:670-682.
56. **Landray M, Baigent C, Leaper C, et al.** The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:385-395.
57. **Broeders N, Knoop C, Antoine M, et al.** Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1993-1999.
58. **Dierkes J, Westphal S, Luley C.** Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999; 354:219-220.
59. **Tonelli M, Collins D, Robins S, et al.** Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:832-839.
60. **Ozdemir O, Boran M, Gokce V, et al.** A case with severe rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy-a case report. *Angiology* 2000; 51:695-697.
61. **Goffin E, Devuyst O, Pirson Y.** Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. *Clin Nephrol* 2001; 55:490.
62. **Hall AV, Parbtani A, Clark WF, et al.** Omega-3 fatty acid supplementation in primary nephrotic syndrome. Effects on plasma lipids and coagulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:1321-1329.
63. **Cappelli P, Di Liberato L, Mancini L, et al.** Gli acidi grassi poliinsaturi omega-3 nel trattamento della dislipidemia nefrosica. *Giorn It Nefrol* 1992; 6:377-378.
64. **De Caterina R, Caprioli R, Riannessi D, et al.** N-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int* 1993; 44:843-850.

65. **Donadio JV, Grande JP, Bergstralh EJ, et al.** The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1772-1777.
66. **Bennett WM, Carpenter CB, Shapiro ME, et al.** Delayed omega-3 fatty acid supplements in renal transplantation. A double-blind, placebo-controlled study. *Transplantation* 1995; 59:352-356.
67. **Maachi K, Berthoux P, Burgard G, et al.** Results of a 1-year randomized controlled trial with omega-3 fatty acid fish oil in renal transplantation under triple immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 1995;27(1):846-9.
68. **Imamura R, Ichimaru N, Moriyama T, et al.** Long term efficacy of simvastatin in renal transplant recipients treated with cyclosporine or tacrolimus. *Clin Transplant* 2005; 19:616-621.
69. **Prichard SS.** Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:S315-S320.
70. **Pasternack A, Vanttinen T, Solakivi T, et al.** Normalization of lipoprotein lipase and hepatic lipase by gemfibrozil results in correction of lipoprotein abnormalities in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1987; 27:163-168.
71. **Cappelli P, Evangelista M, Bonomini M, et al.** Terapia ipolipemizzante nella insufficienza renale cronica. In: Bonomini V, Stefoni S, Vangelista A. eds. *Nefrologia*, Monduzzi Editore, Bologna 1991: 647-651.
72. **Scanferla F, Toffoletto PP, Roncati D, et al.** Associated effect of hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase + angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of renal failure in hypertensive subjects. *Am J Hyperten* 1991; 4:868.
73. **De Caterina R, Endres S, Kristensen SD, et al.** n-3 fatty acids and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:397-415.
74. **Cappelli P, Di Liberato L, Stuard S, et al.** n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic progressive renal disease. *J Nephrol* 1997; 10:157-162.
75. **Pelegri A, Romero R, Senti M, et al.** Effects of bezafibrate on lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins, including intermediate-density lipoproteins, in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:623-626.
76. **Wanner C, Horl WH, Luley CH, et al.** Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on Hemodialysis. *Kidney Int* 1991; 39:754-760.
77. **Hamazaki T, Nakazawa R, Tatenno S, et al.** Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 26:31-34.
78. **Rolf R, Tenschert W, Lison AE.** Results of a long-term administration of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients with dyslipoproteinemia. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:797-801.
79. **Chan MK.** Gemfibrozil improves abnormalities of lipid metabolism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: the role of postheparin lipases in the metabolism of high-density lipoprotein subfractions. *Metabolism* 38: 939-45, 1989.
80. **Matthys E, Schurgers M, Lamberigts G, et al.** Effect of simvastatin treatment on the dyslipoproteinemia in CAPD patients. *Atherosclerosis* 1991; 86:183-192.
81. **Frano V, Lusenti T, Lindner G, et al.** Simvastatin treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1992; 41:144.
82. **Martinez Hernandez BE, Persaud JW, Varghese Z, et al.** Low-dose simvastatin is safe in hyperlipidaemic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:637-641.
83. **Lentine KL, Brennan DC.** Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2378-2386.
84. **Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al.** Assessment of LEScol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2024-2031.
85. **Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, et al.** ALERT Study Investigators. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004; 4:988-995.
86. **Tatsioni A, Chung M, Sun Y, et al.** Effect of fish oil supplementation on kidney transplantation: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2462-2470.