

Dislipidemia, infiammazione e danno d'organo nel paziente con insufficienza renale cronica

Dyslipidemia, inflammation and organ damage in chronic kidney disease

Summary

Cardiovascular disease is commonly found in patients with chronic kidney disease (CKD) and is associated with accelerated atherogenesis and increased cardiovascular mortality. Dyslipidemia and subclinical inflammation may be the two major contributors to this process, as is suggested by the activation of both local and systemic inflammatory markers. In this paper we review the most recent available data on the topic, as well as the encouraging results of a recent clinical trial with statins and n-3 series polyunsaturated fatty acids (PUFA), both useful in reducing inflammation and cardiovascular mortality and morbidity.

Lupo A. Dyslipidemia, inflammation and organ damage in chronic kidney disease. *Trends Med* 2007; 7(4):215-226.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words:
**inflammation
renal disease
atherosclerosis**

Epidemiologia delle malattie renali croniche e insufficienza renale cronica

Si definisce Malattia Renale Cronica (MRC) la presenza persistente (per almeno tre mesi) di alterazioni urinarie (microalbuminuria o proteinuria) o anatomiche renali o la riduzione della funzione renale stimata come riduzione del Volume di Filtrazione Glomerulare (VFG)¹. Secondo questa definizione le malattie renali croniche sono classificate in 5 stadi (tabella 1).

Con valori di filtrato glomerulare <60 mL/min si pone diagnosi di Insufficienza Renale Cronica (IRC). Il problema delle malattie renali croniche e dell'insufficienza renale cronica è considerato di "salute pubblica" per diverse considerazioni. In primo luogo perché il numero di pazienti che annualmente necessita di dialisi per la perdita completa della funzione renale è in pro-

gressivo aumento (tasso di crescita stimato 5-7% annuo) in tutto il mondo². In secondo luogo perché questo progressivo aumento di IRC è principalmente legato al progressivo invecchiamento della popolazione e all'aumento crescente di patologie croniche favorevoli quali diabete, ipertensione ed aterosclerosi, a loro volta conseguenze di stili di vita scorretti (obesità, fumo, sedentarietà).

Circa il 50% dei pazienti che annualmente inizia la dialisi ha una età superiore ai 65 anni e il 40% presenta patologie vascolari o diabetiche quale causa di uremia. Ne consegue che la popolazione con IRC e in trattamento dialitico non solo aumenta progressivamente di numero, ma è caratterizzata da una sempre maggior prevalenza di soggetti anziani con importanti fattori di co-morbilità soprattutto vascolari: coronaropatia, pregresso IMA o ictus, vasculopatia periferica, scompenso cardiaco.



Antonio Lupo

Direttore Divisione Clinicizzata di Nefrologia
Azienda Ospedaliera- Universitaria di Verona
Divisione di Nefrologia
Ospedale Civile Maggiore
37126 Verona
Tel: 045-8122528
Fax : 045-915176
e-mail : antonio.lupo@univr.it

Tabella 1. Stadi di malattia renale cronica.

Stadio	Descrizione	VFG (mL/min)
1	Danno renale (microalbuminuria, proteinuria) con VFG normale o aumentato	≥90
2	Danno renale con lieve riduzione VFG	60-89
3	Moderata riduzione del VFG	30-59
4	Grave riduzione del VFG	15-29
5	Insufficienza renale terminale	< 15 o dialisi

Negli USA circa l'11% della popolazione è portatrice di MRC e il 5% è portatore di IRC di diversa gravità³. Studi europei riportano dati di prevalenza simili⁴. Estrapolando queste percentuali all'Italia si può ragionevolmente stimare che, oltre ai 43.000 pazienti in trattamento dialitico ve ne siano diverse centinaia di migliaia con insufficienza renale cronica e milioni con malattie renali croniche in diverso stadio.

Complicanze cardiovascolari

Oltre al rischio di dialisi, un altro dato epidemiologico che rende la MRC un problema rilevante per la salute pubblica è il rischio che questi pazienti hanno di sviluppare complicanze cardiovascolari^{5,6}. Per molti anni si è ritenuto che l'aumentata mortalità cardiovascolare fosse una complicanza prevalentemente solo nei pazienti giunti alla terapia dialitica. In effetti il rischio di morte cardiovascolare nei pazienti in dialisi è assai maggiore rispetto a quello documentato in soggetti normali di pari età⁷. Studi epidemiologici più recenti, tuttavia, hanno chiaramente dimostrato che tale incremento del rischio non è limitato ai pazienti in dialisi ma è presente in tutti i pazienti con MRC (anche

in quelli con funzione renale apparentemente normale) ed aumenta progressivamente con la riduzione del filtrato glomerulare. Nei pazienti con MRC, quindi, il rischio di morte per un evento cardiovascolare è superiore al rischio di arrivare in dialisi e il rischio è continuo e progressivo dalle fasi di microalbuminuria alla insufficienza renale terminale. Tali dati sono ormai consolidati, per cui anche le società scientifiche internazionali ritengono che la presenza di una MRC, anche se si manifesta solo con microalbuminuria, debba essere considerata un rischio cardiovascolare forte e indipendente e che i pazienti con MRC debbano essere valutati e trattati come pazienti ad alto rischio⁸.

Numerosi dati epidemiologici legano strettamente le MRC e il rischio cardiovascolare (RCV) sia in studi di comunità (popolazione generale) sia in popolazioni a rischio (es. ipertesi).

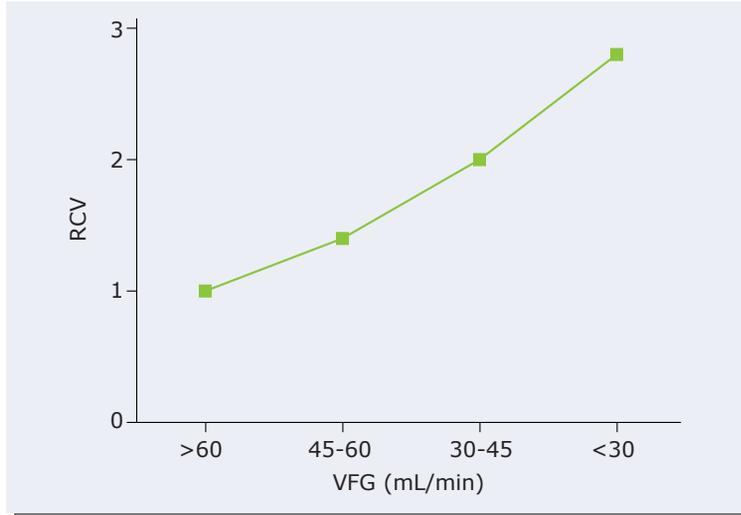
Weiner analizzando i dati di 4 studi di comunità (escludendo soggetti che avevano una patologia cardiovascolare di base) dopo un periodo di osservazione di 8 anni ha documentato, nei soggetti con VFG <60 mL/min una comparsa di eventi cardiovascolari (infarto, coronaropatia, stroke, morte) superiore a

quella che si verificava nei soggetti con VFG >60 mL/min⁹. Gli eventi CV, per 1000 persone/anno erano 42 nei soggetti con VFG <60 ml *vs* 16 in quelli con VFG > 60 mL/min. Il Rischio Relativo "aggiustato" per la eventuale presenza di altri fattori di rischio (diabete, età, ipertensione, familiarità, etc) è risultato superiore del 20% nei pazienti con IRC.

Un aumentato rischio di eventi CV nei pazienti con IRC è stato documentato in un altro studio di comunità, in cui la incidenza di eventi CV era del 4.8% nei soggetti con VFG >60 mL/min *vs* 9.3% nei soggetti con VFG <60 mL/min¹⁰. Un'analisi del DataBase del Kaiser Permanente Center (una delle maggiori compagnie assicurative negli USA), eseguita su 28.000 pazienti con MRC in diversi stadi seguiti per 5 anni, ha dimostrato che la percentuale di pazienti giunti in dialisi era del 3%, mentre la percentuale di pazienti morti (soprattutto per cause CV) era del 25%¹¹. In particolare la percentuale di dialisi *vs* morte era: 1.1 *vs* 19.5% nello stadio 2 di MRC (VFG 60-89 mL/min); 1.3 *vs* 24.3% nello stadio 3 (VFG 30-59 mL/min); 20 *vs* 46% nello stadio 4 (VFG 15-29 mL/min).

Sempre utilizzando il DataBase del Kaiser Permanente Cen-

Figura 1. Relazione fra volume di filtrazione glomerulare (VFG) ed eventi cardiovascolari. Per pazienti "sani", ovvero con VFG ≥ 60 mL/min il rischio è stato posto pari ad 1. (Dati da Go et al 2004¹²).



ter e con i dati relativi ad oltre 1 milione di assicurati, Go ha definito meglio il rapporto fra declino della funzione renale ed aumento del rischio cardiovascolare¹². Fatto 1 il rischio di eventi CV nel gruppo di soggetti con VFG >60 mL/min tale rischio diveniva 1.4 (cioè aumentava del 40%) nei soggetti con VFG compreso fra 59 e 45 mL; 2.0 (cioè raddoppiava) nei soggetti con VFG compreso fra 45 e 30 mL/min; 2.8 (quasi triplicava) nei soggetti con VFG <30 mL/min (figura 1).

Il rapporto fra MRC e RCV è ancora più evidente in popolazioni a rischio quali gli ipertesi. Anche in questa popolazione diversi studi hanno dimostrato come il rischio di eventi cardiovascolari, anche mortali, fosse nettamente e statisticamente superiore nei pazienti con MRC, e questa differenza di rischio si confermava anche dopo correzione per gli altri fattori di rischio classici presenti¹³⁻¹⁵. In particolare lo studio PIUMA ha evidenziato che variazioni della

creatininemia anche nell'ambito dei parametri considerati ancora di normalità (quartili di normalità) si accompagnava ad aumento significativo di eventi CV¹⁶.

Recentemente, infine, si è dimostrato in un ampio studio

epidemiologico che la sola presenza di microalbuminuria (in soggetti non diabetici, non ipertesi e senza altri fattori di rischio) è predittiva della comparsa di eventi cardiovascolari essendo associata con un aumento del rischio di morte CV del 30%¹⁷. Si può quindi affermare che la presenza di una malattia renale cronica si accompagna in tutti i suoi stadi (dalla microalbuminuria alla insufficienza renale) ad un aumento del rischio CV in maniera progressiva, raggiungendo il massimo nei pazienti in dialisi, dove diversi e complessi fattori concorrono a questi eventi.

Fattori di rischio cardiovascolare nelle malattie renali croniche

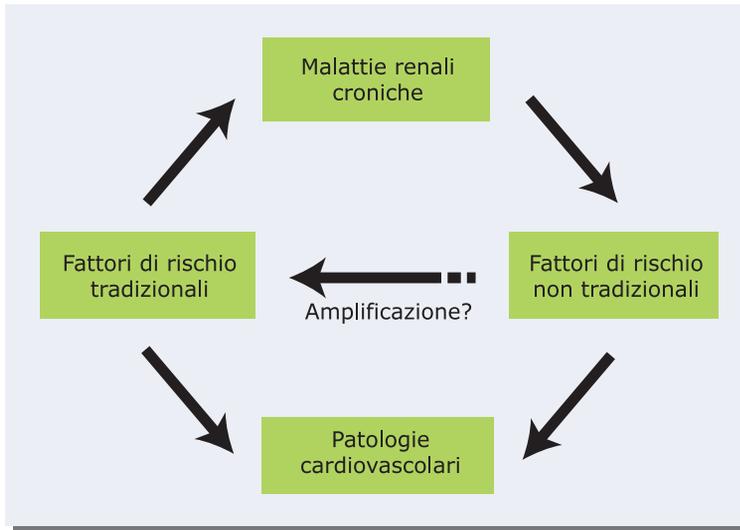
I fattori di rischio "tradizionali" (ipertensione, fumo, dislipidemia, diabete, familiarità) da soli non giustificano l'au-

Tabella 2. Fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ed "emergenti": molti fattori non-tradizionali sono peculiari della malattia renale cronica.

Tradizionali	Non-tradizionali
Iperensione arteriosa	Albuminuria
Diabete	Iperattività SRAA
Fumo	Iperattività simpatica
Obesità	Stress ossidativo
Dislipidemia	Infiammazione
	Iperomocisteinemia
	Lipoproteina(a)
	LMW Apo(a)
	ADMA
	Fattori trombogenici (fibrinogeno)
	AGEs
	Alterato equilibrio NO/ET
	Anemia
	Alterazioni Ca-PO ₄

Legenda: SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone; ADMA: DimetilArgininaAsimmetrica; AGEs: Prodotti di Glicazione avanzata; NO: Ossido Nitrico; ET: Endotelina; Ca-PO₄: Calcio-Fosforo

Figura 2. Possibili relazioni fra fattori di rischio e complicanze cardiovascolari nelle malattie renali.



mentato rischio cardiovascolare che i pazienti con MRC hanno in tutti gli stadi della malattia. Infatti, anche se la presenza di questi fattori di rischio è più elevata nei pazienti nefropatici rispetto alla popolazione generale, e molti di essi possono essere responsabili anche dell'insorgenza della malattia, tutti gli studi hanno evidenziato che il rischio rimane significativamente più elevato nei pazienti nefropatici anche dopo correzione per i fattori tradizionali eventualmente presenti.

Accanto ai fattori di rischio tradizionali negli ultimi anni sono stati documentati, nei pazienti con MRC, una serie di altri fattori definiti "emergenti o non-tradizionali" (tabella 2), che possono essere presenti già nelle prime fasi della malattia e la cui prevalenza e ruolo aumentano progressivamente con la riduzione del FG¹⁸⁻²³.

Questi fattori di rischio non-tradizionali, molti dei quali peculiari dei pazienti con MRC, possono agire da soli o

in sinergia con quelli tradizionali nel determinismo della patologia cardiovascolare essendo stato ipotizzato che quelli emergenti possano amplificare l'effetto di quelli tradizionali (figura 2).

E' probabile che i fattori di rischio tradizionali abbiano un ruolo più rilevante nelle fasi iniziali della malattia renale ove possono essere responsabili anche della velocità di progressione della stessa, mentre il ruolo dei fattori non-tradizionali aumenterebbe progressivamente con la riduzione del FG.

Per cercare di ridurre l'enorme impatto delle complicanze cardiovascolari nella storia naturale dei pazienti con MRC sarebbe perciò necessario un trattamento tempestivo, cioè già nelle fasi iniziali del danno renale, sia dei fattori tradizionali che di quelli emergenti²⁴. Fra i vari fattori tradizionali e non-tradizionali focalizzeremo l'attenzione su due di essi: 1) la dislipidemia ; 2) l'infiammazione.

Ruolo della dislipidemia

Alterazioni lipidiche sono comuni nei pazienti con MRC e la loro prevalenza varia in funzione della eventuale presenza di proteinuria-sindrome nefrosica e dello stadio della malattia²⁵⁻²⁸.

Si ritiene che queste alterazioni del profilo lipidico contribuiscano in maniera significativa agli elevati tassi di morbilità e mortalità cardiovascolare di questi pazienti. Convincenti dati della letteratura provenienti da studi epidemiologici indicano, inoltre, che alterazioni lipidiche possono essere responsabili della comparsa di malattie renali croniche^{29,30} e della progressione delle stesse^{31,32}. Il rapporto fra dislipidemia e malattie renali croniche è perciò complesso

Figura 3. Possibili relazioni fra alterazioni lipidiche e malattia renale.

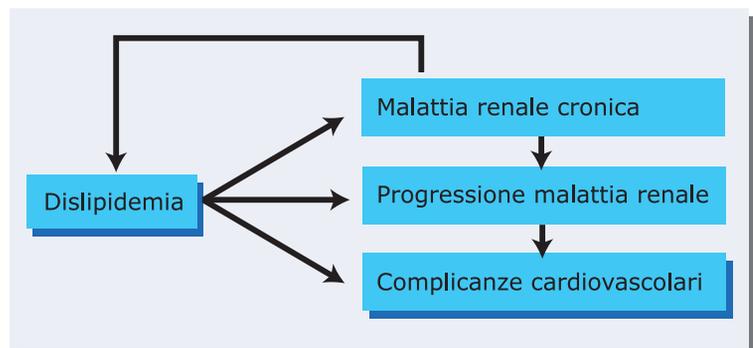


Tabella 3. Alterazioni dell'assetto lipidico nella malattia renale.

Alterazioni quantitative	
Trigliceridi	↑
HDL	↓
VLDL e IDL	↑
LDL	= ○ ↑
Apo A-I e Apo A-II	↓
Apo B	↑
Apo C-I, C-II, C-III	↑
Alterazioni qualitative	
Trigliceridi nelle VLDL - IDL - LDL	↑
Colesterolo nelle VLDL	↑
Colesterolo nelle HDL	↓
Ossidazione, glicazione	↑
Fenotipo aterogeno LP(a)	↑

come è illustrato nella figura 3 e ciò rende ancor più imperativo il suo trattamento, per impedire la comparsa della malattia, rallentarne la progressione, ridurne le complicanze.

Nonostante gli stretti legami fra dislipidemia e malattie renali croniche, la maggior parte dei trial di intervento farmacologico nei pazienti dislipidemicici ha escluso i pazienti con malattie renali. Le alterazioni lipidiche riscontrate nelle MRC sono complesse e sono sia di tipo quantitativo che qualitativo (composizione lipoproteine) come sintetizzato nella tabella 3.

L'aumento dei trigliceridi è costante e quantitativamente rilevante mentre il colesterolo totale ha un comportamento diverso in funzione degli stadi della malattia. Esso può essere elevato nei primi stadi (soprattutto se vi è elevata proteinuria), ma può ridursi di molto nella insufficienza renale terminale a causa della malnutrizione e dell'infiammazione cronica per cui, soprattutto nei pazienti in dialisi, si as-

siste al fenomeno della "epidemiologia inversa": livelli più bassi di colesterolo si accompagnano ad aumento di mortalità. In realtà, come riportato nella tabella 3, quasi tutte le componenti del metabolismo lipidico sono alterate in questi pazienti; inoltre aumentano i fenomeni ossidativi, determinando un pattern lipidico fortemente aterogeno.

I meccanismi patogenetici della dislipidemia nei pazienti con MRC sono complessi. Oltre ad una aumentata sintesi epatica come conseguenza della proteinuria vi è il deficit o inibizione di alcuni enzimi: LCAT (lecitin-colesterolo acil-transferasi) e LPL (lipoproteinlipasi). Si determina quindi un deficit del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi a causa della ridotta attività lipolitica sia epatica che del tessuto adiposo. Vi è inoltre un difettoso meccanismo di trasporto del colesterolo dovuto alla ridotta attività di LCAT e alla riduzione di Apo A-I.

I pazienti con malattie renali croniche, e soprattutto con

insufficienza renale, hanno inoltre una marcata difficoltà alla rimozione del colesterolo dai tessuti extraepatici, alla sua esterificazione ed al suo trasporto.

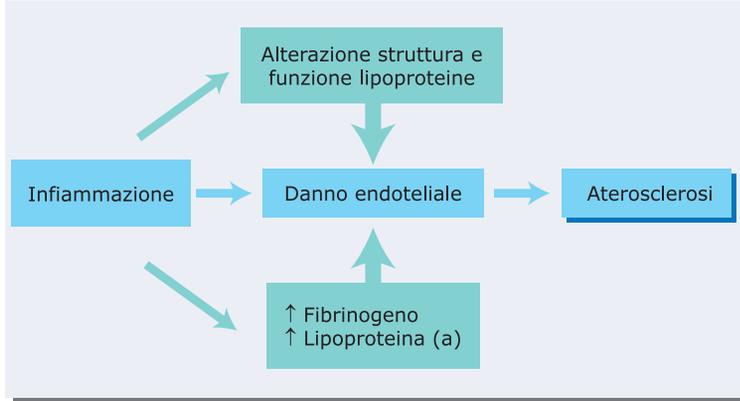
Ruolo dell'infiammazione

Numerosi studi hanno dimostrato che diversi markers infiammatori (PCR, IL-6, fibrinogeno, molecole di adesione) sono associati con aumentate morbilità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale e nei pazienti in dialisi³³⁻³⁵.

Il substrato patogenetico di questa correlazione è nel ruolo che le varie citochine e molecole di adesione svolgono nell'adesione dei leucociti all'endotelio e nella loro migrazione nel sottoendotelio, processi fondamentali per la formazione ed evoluzione della placca aterosclerotica³⁶. L'infiammazione, inoltre, può contribuire alla aterosclerosi anche attraverso altre vie, come illustrato nella figura 4, per esempio interagendo con il metabolismo lipidico e amplificandone gli effetti cardiovascolari. In particolare lo stato infiammatorio modifica la struttura della HDL, riducendone le sue capacità antiossidanti e protettive dell'endotelio dagli effetti delle citochine pro-infiammatorie. Nei pazienti in cui vi è anche riduzione delle HDL gli effetti "vascolari" della infiammazione possono quindi essere ulteriormente amplificati³⁷.

Una percentuale variabile di pazienti con malattie renali croniche ha elevati livelli sierici di marker infiammatori: PCR, IL-6, molecole di adesione (E-selectina, VCAM-1, ICAM-1), fibrinogeno, recettori solubili delle interleuchi-

Figura 4. Possibili relazioni fra infiammazione e lipidi nella genesi dell'aterosclerosi.



ne e si ritiene che questo alterato stato infiammatorio concorra all'aumentata mortalità cardiovascolare di questa popolazione³⁸⁻⁴¹. L'aumento dei biomarker infiammatori nei pazienti con MRC è multifattoriale: 1) aumentato stress ossidativo; 2) accumulo di proteine modificate; 3) accumulo di prodotti di glicazione avanzata (AGEs); 4) ridotta eliminazione per via renale dei mediatori stessi o dei loro recettori solubili.

Nelle MRC, inoltre, si ha la costante attivazione del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) e questa attivazione concorre all'aumentato stato infiammatorio. La Angio II, infatti, stimolando la NAD(P)H ossidasi e altri sistemi enzimatici porta alla formazione di anioni superossido ed altre specie reattive all'ossigeno (ROS) e alla up-regolazione dei mediatori della infiammazione. Inoltre, attraverso un meccanismo mediato dalla lipoossigenasi, induce aumentata sintesi di IL-6.

Nei pazienti in emodialisi, infine, in cui lo "stato infiammatorio" è massimamente alterato, oltre ai fattori elencati in precedenza un ruolo importante hanno la malnutrizione

(spesso presente), la bio-incompatibilità delle membrane dialitiche, eventuali infezioni degli accessi vascolari. In questa popolazione lo stato infiammatorio correla significativamente con aumentata mortalità (generale e cardiovascolare); può inoltre aggravare l'anemia, essere responsabile di mancata risposta alla eritropoietina ed essere correlato con alcuni sintomi, quali il prurito. Dai pazienti in dialisi negli ultimi anni l'attenzione si è spostata ai pazienti con MRC di altri stadi e si è documentato che uno stato di infiammazione è presente nella storia naturale delle malattie renali ancor prima di arrivare in dialisi.

Oberg in un gruppo di pazienti con MRC a diverso stadio, non in dialisi, ha dimostrato che vi era un aumento statisticamente significativo rispetto alla popolazione di controllo di alcuni markers infiammatori, quali PCR e IL-6³⁹. Un dato interessante, nello stesso lavoro, era il riscontro di livelli più bassi degli stessi biomarker nei pazienti in terapia con inibitori recettoriali dell'angiotensina II e con statine, a conferma delle azioni anche antinfiam-

matorie di questi farmaci.

Una analisi del DataBase del Cardiovascular Health Study⁴⁰ ha dimostrato che i livelli di PCR e IL-6 erano statisticamente più elevati nei pazienti con insufficienza renale anche di grado modesto (creatinemia >1.5 nel maschio e >1.3 nella donna) e che i loro livelli aumentavano progressivamente con la riduzione del filtrato glomerulare. L'aumento di PCR e IL-6 rimaneva significativo anche dopo "correzione" statistica per la presenza di una storia clinica di vasculopatia.

Più recentemente, infine, Keller⁴² utilizzando la Cistatina C come marcatore della funzione renale in un gruppo di oltre 2.000 soggetti dello Studio "Health, Aging and Body Composition", tutti con funzione renale apparentemente normale valutata con la clearance della creatinina (FG medio 78 mL/min), ha documentato che i valori di Cistatina C (che è un marcatore di funzione renale più preciso quando la clearance è superiore ai 60 mL/min) correlavano con tutti i 5 biomarkers di infiammazione valutati (PCR, IL-6, TNF- α , recettori solubili 1 e 2 del TNF). In sostanza, variazioni anche modeste della funzione renale, sembrano accompagnarsi con aumento dello stato di infiammazione probabilmente, in questa fase, per ridotta eliminazione renale dei mediatori della infiammazione.

Acidi grassi poliinsaturi (PUFA)

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA), per la presenza di doppi legami nella loro molecola, hanno una conformazio-

ne meno rigida sul piano morfo-funzionale, a cui corrisponde una maggiore fluidità delle membrane entro cui essi sono incorporati.

Entrambe le serie di PUFA (n-6 e n-3) vengono incorporate nelle membrane cellulari sotto forma di fosfolipidi e glicolipidi. A tale livello competono per lo stesso sistema enzimatico essendo il loro metabolismo completamente separato. Le vie metaboliche della serie linoleica e alfa-linolenica utilizzano infatti gli stessi enzimi per le reazioni di allungamento e desaturazione che, dall'acido linoleico e alfa-linolenico conducono rispettivamente alla formazione di acido arachidonico (AA) e di acido eicosapentanoico (EPA). Quest'ultimo può ulteriormente essere allungato e desaturato in acido docosaesaenoico (DHA) (figura 5).

Negli ultimi anni vari studi (sperimentali e clinici) hanno dimostrato che i PUFA n-3 (EPA e DHA) possiedono, oltre ad una azione favorevole sul metabolismo lipidico (soprattutto sui trigliceridi) numerosi effetti biologici: antinfiammatori, antitrombotici, antiaterosclerotici, antiaritmogenici⁴³⁻⁴⁸.

Questi numerosi e apparentemente diversi effetti dei PUFA n-3 sono probabilmente dovuti da un lato alla loro localizzazione ubiquitaria a livello delle membrane cellulari (dove sono in grado di influenzare il funzionamento di proteine specifiche, quali trasportatori, canali, sensori, etc) e, dall'altro, alla loro azione "competitiva" con l'acido arachidonico. Una maggior presenza di PUFA n-3 nelle membrane cellulari per

Figura 5. Vie metaboliche degli acidi grassi.

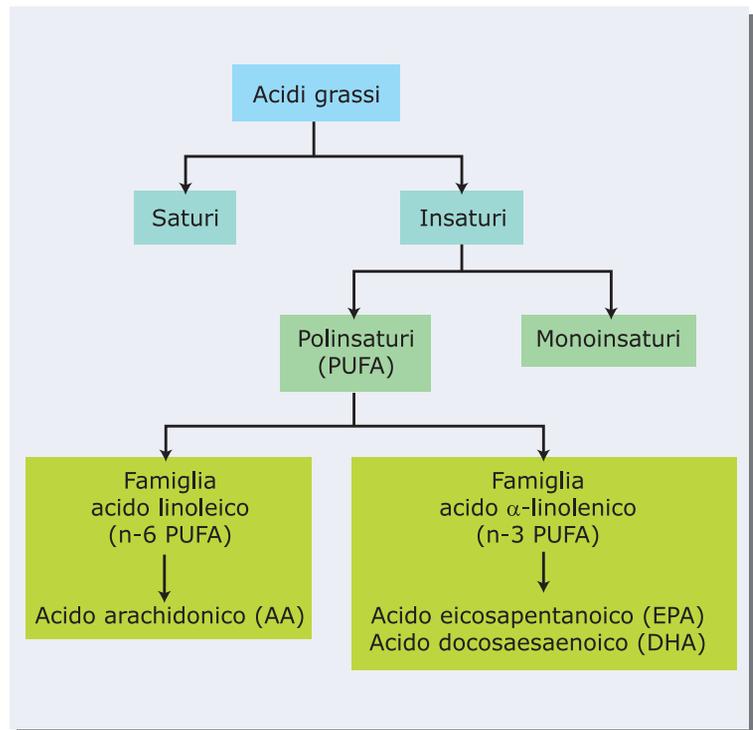
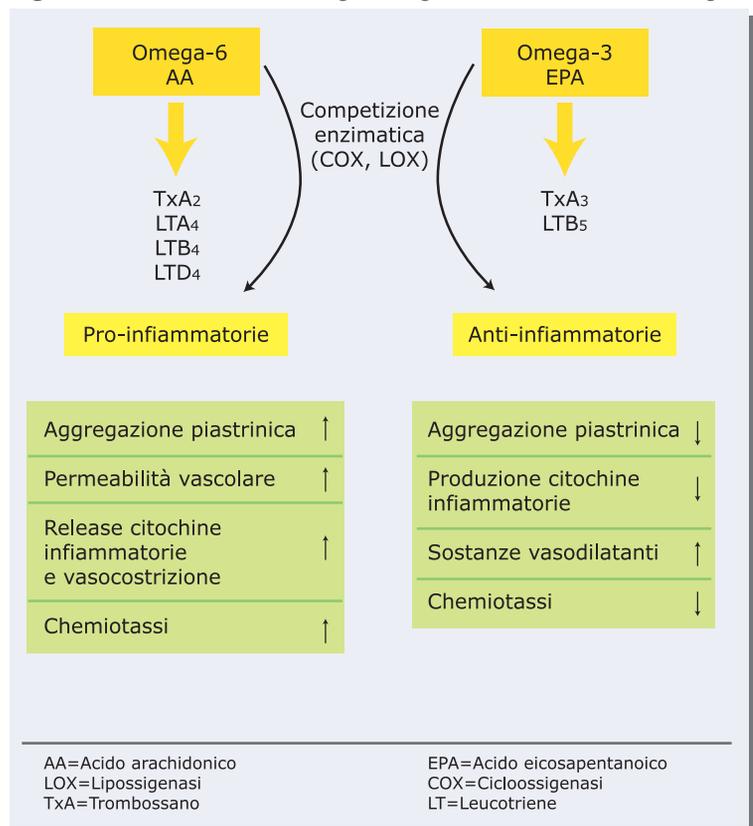


Figura 6. Vie metaboliche degli omega-3 e relativi effetti biologici.



maggior assunzione con la dieta (pesce grasso) o per supplementi farmacologici determina uno shift nella sintesi di eicosanoidi per sostituzione dell'AA con EPA come substrato dello stesso sistema enzimatico (cicloossigenasi e lipoossigenasi) (figura 6).

A livello delle piastrine, dei leucociti e delle cellule endoteliali si determina così una minor formazione di derivati dall'AA: TxA₂, leucotrieni della serie 4, prostaglandine della serie 2 (che hanno azione pro-aggregante, pro-infiammatoria, vasocostrittrice) e maggior produzione di TxA₃, leucotrieni della serie 5, prostaglandine della serie 3 che hanno azioni opposte (anti-infiammatoria, anti-trombotica etc). A livello endoteliale, inoltre, i PUFA n-3 sono in grado di determinare maggior produzione di ossido nitrico.

Effetti sul metabolismo lipidico

Gli effetti più rilevanti dei PUFA n-3 sono a carico dei trigliceridi, con una loro riduzione media del 30%. Questo effetto è dovuto ad una ridotta sintesi epatica di acidi grassi, trigliceridi, VLDL, oltre che ad aumentato catabolismo delle VLDL in LDL, perché le VLDL "ricche" in omega-3 sono più suscettibili all'azione della lipoproteinlipasi. Modesto, ma presente, è l'effetto sull'HDL (aumento) mentre, sulle LDL è stato documentato un aumento delle loro dimensioni (meno aterogene).

Effetti protettivi cardiovascolari

Oltre che per la loro azione sul metabolismo lipidico i

PUFA n-3 possono avere effetti favorevoli a livello cardiovascolare attraverso altri meccanismi. Il ruolo svolto dall'infiammazione nella genesi della placca aterosclerotica e nelle condizioni di instabilità e rottura della stessa è ormai concordemente accettato. E' quindi verosimile che i PUFA n-3, mediante l'attenuazione dei processi infiammatori a livello vascolare, possano svolgere un ruolo importante nella prevenzione del processo aterosclerotico e nella sua evoluzione. Numerosi studi hanno dimostrato gli effetti dei PUFA n-3 sull'attivazione endoteliale, come ad esempio una ridotta produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1, TNF-alfa) nonché una ridotta espressione tissutale di molecole di adesione. L'azione protettiva a livello cardiovascolare è confermata da diversi studi clinici⁴⁹⁻⁵² che hanno evidenziato: 1) riduzione della progressione della aterosclerosi coronarica; 2) stabilizzazione della placca; 3) prevenzione della ristenoasi dopo angioplastica; 4) riduzione della mortalità cardiovascolare in pazienti con pregresso infarto del miocardio.

La riduzione di mortalità è soprattutto legata a riduzione delle morti improvvise, come ben documentato dallo studio GISSI⁵¹ e questo dato ha evidenziato un'altra importante proprietà biologica dei PUFA n-3, quella antiaritmogena. La maggior stabilità elettrica di membrana è probabilmente legata ad una modulazione nella conduttanza dei canali ionici di membrana e soprattutto dei canali del sodio e del calcio.

Queste numerose azioni cardioprotettive sono state confermate da una recente meta-analisi dei trial di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica che ha evidenziato un effetto favorevole dei PUFA n-3 sugli eventi ischemici (fatali e non fatali) e sulla mortalità⁵³. Alla luce di questi risultati le attuali Linee Guida della Società Europea di Cardiologia⁵⁴ raccomandano l'assunzione di PUFA n-3 (1 gr/die) nella prevenzione secondaria del post-infarto.

PUFA n-3 e malattie renali

Essendo i pazienti con malattie renali croniche caratterizzati da:

- 1) aumentata mortalità cardiovascolare;
- 2) marcata dislipidemia con aumento dei trigliceridi;
- 3) presenza di infiammazione cronica subclinica;
- 4) aumento dei fenomeni ossidativi;

essi dovrebbero ampiamente beneficiare della supplementazione con PUFA n-3.

Peraltro non essendo le sole statine sufficienti a correggere la ipertrigliceridemia, ed essendo rischioso l'utilizzo di altri farmaci nei pazienti con riduzione del filtrato glomerulare, i PUFA n-3 potrebbero essere utilizzati in associazione alle statine non essendo documentate interazioni negative. I dati della letteratura sono però a tal riguardo frammentari anche perché, così come avvenuto con le statine, i pazienti con malattie renali croniche e soprattutto con insufficienza renale sono stati esclusi dai grandi studi di intervento.

PUFA n-3 e insufficienza renale cronica non in dialisi

Pochi studi hanno valutato gli effetti dei PUFA n-3 in questo gruppo di pazienti ed unicamente sul metabolismo lipidico e su alcuni marker infiammatori. Cappelli con la somministrazione di 3.4 g/die di PUFA n-3 per 12 mesi in pazienti con filtrato glomerulare medio di 29 mL/min ha riportato una significativa riduzione dei trigliceridi, Apo B, TNF- α e un rallentamento della progressione della malattia renale⁵⁵.

Svensson con la somministrazione di 2.4 grammi die per due mesi in pazienti con valori di creatinemia compresi fra 1.7 e 4.5 mg/dL ha ottenuto una riduzione significativa dei trigliceridi del 21% ed un aumento significativo dell'HDL dell'8%⁵⁶. Nello stesso gruppo trattato con PUFA n-3 si riducevano, se pur in maniera non significativa, anche i valori di lipo (a).

Madsen, trattando con PUFA n-3 (2.4 gr/die) per due mesi un gruppo di pazienti con insufficienza renale (non in dialisi) ha ottenuto una riduzione, seppure non significativa, dei valori di PCR⁵⁷. In nessuno dei lavori prima citati sono stati riportati effetti collaterali significativi.

PUFA n-3 e dialisi

Uno studio osservazionale condotto in oltre 200 pazienti che iniziavano la dialisi ha dimostrato che l'assunzione con la dieta di pesce era inversamente correlata alla mortalità, con una riduzione di mortalità di circa il 50% nei pazienti che assumevano più pesce⁵⁸. Le abitudini alimentari, i cambiamenti di gusto e l'anores-

sia di questi pazienti però, mediamente, non favoriscono un consumo abbondante di pesce e probabilmente anche per questi motivi i pazienti in dialisi sono "depleti" di PUFA n-3⁵⁹.

Recentemente Friedman ha condotto uno studio in tal senso in pazienti in emodialisi, documentando che il 76% di essi non assumeva con la dieta le quantità di PUFA n-3 consigliate dall'American Heart Association per le persone sane e che avevano, inoltre, paragonati con i controlli, più bassi livelli plasmatici e nelle membrane eritrocitarie di PUFA n-3⁶⁰. La deplezione di PUFA n-3, quindi, in questi pazienti, può essere considerata un fattore di rischio cardiovascolare potenzialmente modificabile con gli opportuni supplementi.

Anche nei pazienti in dialisi, come nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi, sono state riportate modificazioni dopo somministrazione di PUFA n-3, del pattern lipidico e di alcuni marker di infiammazione. Due studi randomizzati hanno riportato, con dosi di PUFA comprese fra 1.5 e 3.2 grammi die, una riduzione significativa dei trigliceridi e una riduzione significativa delle LDL ossidate^{61,62}.

Un altro studio recente con la somministrazione di 2.7 g/die di PUFA n-3 ha documentato una riduzione significativa della perossidazione lipidica, della sintesi di leucotrieni B4 e della attività dell'enzima 5-lipoossigenasi a livello monocitario⁶³. I principali risultati a livello clinico, nei pazienti in dialisi, sono stati fino ad ora valutati in due soli studi randomizzati e controllati.

Svensson ha valutato la supplementazione con PUFA n-3 nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari in una casistica di 206 pazienti in dialisi con patologie cardiovascolari⁶⁴. Il trattamento prefissato era di 1.7 g/die di PUFA n-3 per due anni. Nel gruppo trattato con PUFA non si è documentata alcuna riduzione della mortalità totale, ma una significativa riduzione del numero di infarti del miocardio (4 vs 13; p 0.036).

Schmitz ha invece valutato gli effetti della supplementazione con PUFA (3,2 gr/die) sulla trombosi degli accessi vascolari (protesi vascolari) iniziando la supplementazione entro due settimane dall'intervento chirurgico⁶⁵. La pervietà dell'accesso vascolare dopo un anno era del 15% nel gruppo controllo vs 76% nel gruppo trattato con PUFA. Il risultato favorevole era attribuito, oltre alle proprietà antitrombotiche dei PUFA n-3, ai loro effetti inibitori sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce e quindi alla prevenzione dello sviluppo della iperplasia intimale a livello delle anastomosi.

Nei pazienti in dialisi, con dosaggi inferiori ai 3 g/die, non sono stati riportati significativi effetti collaterali ad eccezione di quelli gastrointestinali (nausea, cattivo gusto). In conclusione i dati della letteratura indicano che la supplementazione con PUFA n-3 nei pazienti con malattie renali croniche e in dialisi è in grado di migliorare il pattern lipidico, ridurre lo stato di infiammazione cronica, ridurre alcuni fenomeni ossidativi, avere effetti favorevoli sulla patologia cardiovascolare e

sulla pervietà dell'accesso vascolare⁶⁶.

Non bisogna però dimenticare che la patologia cardiovascolare in questi pazienti è multifat-

toriale e quindi tutti i fattori di rischio andrebbero considerati e possibilmente corretti.

I PUFA n-3 rappresentano una nuova opportunità tera-

peutica e sono auspicabili nuovi trial clinici per valutarne in maniera più esaustiva gli effetti nei pazienti con malattie renali croniche²⁴. **TiM**

Bibliografia

- National Kidney Foundation.** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1-S266.
- Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al.** The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66:1310-1314.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al.** Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:1-12.
- Lameire N, Jager K, Van Biesen W, et al.** Chronic kidney disease: A European perspective. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 99):S30-S38.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE.** Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116:85-97.
- Muntner P, He J, Hamm L, et al.** Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745-753.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.** Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-S119.
- Sarnak MJ, Levey AS, Scholwerth AC, et al.** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-2169.
- 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.
- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al.** Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55.
- Keith D, 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.
- Go SA, Chertow GM, Fan D, et al.** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al.** Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218-225.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al.** Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:629-636.
- Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al.** Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13(5 Suppl):180-193.
- Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P, et al.** High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161:886-891.
- Hillege HL, Fidler K, Diercks GFH, et al.** Urinary albumin excretion predict, cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-1782.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al.** Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1272-1280.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al.** Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 85):S105-S108.
- Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, et al.** The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:9-17.
- Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al.** Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease. Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293:1737-1745.
- Menon V, Wang X, Greene T, et al.** Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:44-52.
- Muntner P, He J, Astor BC, et al.** Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:529-538.
- K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients.** *Am J Kidney Dis* 2005; 45:S91-S95.

25. **Prichard SS.** Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl 4):S315-S320.
26. **Kasiske BL.** Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S142-S156.
27. **De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al.** Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69:538-545.
28. **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 (Suppl 3):S1-S91.
29. **Schaeffner ES, Kurth T, Cushman GC, et al.** Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2084-2091.
30. **Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al.** The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167-174.
31. **Hunsicker LG, Adler S, Caggiola A, et al.** Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51:1908-1919.
32. **Sanuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, et al.** Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1908-1915.
33. **Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al.** C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2005; 26:1783-1789.
34. **Yeun JY, Levine RA, Mamtani V, et al.** C-Reactive Protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:469-476.
35. **Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al.** Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648-658.
36. **Hansson GK.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695.
37. **Kaysen GA, Eiserich JP.** The Role of Oxidative Stress-altered Lipoprotein Structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:538-548.
38. **Kaysen GA.** The microinflammatory State in Uremia: Causes and Potential Consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1557.
39. **Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al.** Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65:1009-1016.
40. **Shlipak MG, Dried LF, Crump C, et al.** Elevations of inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Person With Renal Insufficiency. *Circulation* 2003; 107:87-92.
41. **Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, et al.** Association between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212-1218.
42. **Keller CR, Odden MC, Fried LF, et al.** Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007; 71:239-244.
43. **Calder PC.** N-3 fatty acids and inflammation: From molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 38:343-352.
44. **von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al.** The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:554-562.
45. **Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al.** Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
46. **Lossi K, Skou HA, Christensen JH, et al.** The effect of n-3 fatty acids on leukotriene formation from neutrophils in patients on hemodialysis. *Lipids* 1999; 34:S185-188.
47. **De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, et al.** The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1829-1836.
48. **Albert C, Campos H, Stampfer M, et al.** Blood levels of long chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346:1113-1118.
49. **He K, Song Y, Davi G, Liu K, et al.** Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109:2705-2711.
50. **Maresta A, Balducci M, Varani E, et al.** Prevention of postcoronary angioplasty restenosis by omega-3 fatty acids: main results of the Esapent for Prevention of Restenosis Italian Study (ESPRIT). *Am Heart J* 2002; 143(6):E5.
51. **Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
52. **Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al.** Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107:2646-2652.
53. **Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al.** N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112:298-304.
54. **Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al.** Management of acute myocardial infarction in

- patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Hearth J* 2003; 24:28-66.
55. **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.
 56. **Svensson M, Christensen JH, Solling J, et al.** The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:77-83.
 57. **Madsen T, Schmidt EB, Christensen JH.** The effect of n-3 fatty acids on C-reactive protein levels in patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2007; 17:258-263.
 58. **Kutner NG, Clow PW, Zhang R, et al.** Association of fish intake and survival in a cohort of incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1018-1024.
 59. **Schmitz PG, Karthikapallil AA.** Omega-3 fatty acids in ESRD: should patients with ESRD eat more fish? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:11-14.
 60. **Friedman AN, Moe SM, Perkins SM, et al.** Fish consumption and omega-fatty acid status and determinants in long-term hemodialysis. *Am K Kidney Dis* 2006; 47:1064-1071.
 61. **Khajehdehi P.** Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10:191-195.
 62. **Ando M, Sanaka T, Nihei H.** Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2177-2184.
 63. **Taccone-Gallucci M, Manca-di Villahermosa S, Battistini L, et al.** N-3 PUFAs reduce oxidative stress in ESRD patients on maintenance HD by inhibiting 5-lipoxygenase activity. *Kidney Int* 2006; 69:1450-1454.
 64. **Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, et al.** N-3 Fatty Acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled Intervention Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:780-786.
 65. **Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, et al.** Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: Double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:184-190.
 66. **Friedman A, Moe S.** Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:182-192.