

Relazione tra riduzione lieve-moderata della funzione renale e massa ventricolare sinistra nell'ipertensione arteriosa

Relationship between mild-to-moderate kidney function decrease and left ventricular mass in arterial hypertension

Summary

Left ventricular hypertrophy (LVH) is highly prevalent among patients with end-stage renal disease. Little is known about the relationship between left ventricular mass (LVM) and mild-to-moderate chronic kidney disease (CKD). We focused on this topic in a cross-sectional study of 455 non-diabetic hypertensive subjects without severe CKD (stage 1-3) who were taking part in the REDHY (REnal Dysfunction in HYpertension) Study. LVM and prevalence of LVH increased, paralleling renal function decrease, and LVM was independently associated to glomerular filtration rate (GFR).

Hypertensive subjects with mild-to-moderate renal dysfunction show a high prevalence of LVH. This result may contribute towards explaining the increased cardiovascular risk in these patients.

Cerasola G, Nardi E, Mulè G, et al. Relationship between mild-to-moderate kidney function decrease and left ventricular mass in arterial hypertension. Trends Med 2008; 8(3):167-174.

© 2008 Pharma Project Group srl

Giovanni Cerasola, Emilio Nardi, Giuseppe Mulè, Santina Cottone, Paola Cusimano, Alessandro Palermo, Francesca Incalcaterra, Calogero Geraci, Marco Guarneri, Rosalia Arsenà

Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche

Cattedra di Medicina Interna e

Hypertension Excellence Centre of the European Society of Hypertension

Università degli Studi di Palermo

Key words:

hypertension

left ventricular mass

chronic kidney disease

 **Giovanni Cerasola**

Dipartimento di Medicina Interna,

Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche

Via del Vespro 129

90127 Palermo

Telefono: 091-6554332 / 091-6554336

Fax: 091-6554331

E-mail: medint@unipa.it

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la prima causa di morte per i pazienti affetti da malattia renale cronica (chronic kidney disease: CKD).

Il rischio cardiovascolare dei pazienti con CKD è significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale, e l'incremento del rischio raggiunge proporzioni allarmanti nei pazienti con malattia renale cronica terminale (ESRD)¹, specie se in età giovanile.

E' importante sottolineare come per la maggioranza dei pazienti con CKD il rischio di subire un evento CV fatale sia superiore al rischio che la malattia renale progredisca fino all'ESRD². Recenti studi epidemiologici hanno confermato come una moderata riduzione del filtrato glomerulare (glomerular filtration rate: GFR) si associ ad un incremento del rischio CV, e come la funzione renale si dimostri un predittore indipendente di mortalità CV e per tutte le cause^{3,4}.

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), frequente espressione del danno d'organo correlato all'ipertensione arteriosa, si è dimostrata un predittore indipendente di morbilità e mortalità CV^{5,6}, anche nei pazienti con ESRD, in cui

la prevalenza dell'IVS è, in alcuni studi, superiore al 70%^{7,8}.

Mentre nei soggetti con ESRD i dati relativi alla prevalenza ed al significato prognostico dell'IVS sono ben consolidati, minori informazioni sono disponibili sulla relazione tra IVS e CKD di grado meno avanzato. Tuttavia, i dati della letteratura sembrano evidenziare una prevalenza di IVS compresa tra il 34 ed il 78% nei pazienti con CKD non uremici, ed è interessante notare come la prevalenza si incrementi di pari passo al decrescere della funzione renale⁹.

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare la relazione tra la massa del ventricolo sinistro e la riduzione lieve e moderata della funzione renale in un gruppo di soggetti ipertesi non diabetici e senza complicanze cardiovascolari, partecipanti allo studio REDHY (REnal Dysfunction in HYPertension)¹⁰.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki ed i soggetti arruolati hanno fornito il proprio consenso informato.

Popolazione dello studio

I pazienti sono stati reclutati tra i soggetti partecipanti allo studio REDHY (REnal Dysfunction in HYPertension)¹⁰ afferenti consecutivamente presso la nostra Divisione per la diagnosi differenziale e/o il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

In tutti i soggetti sono stati eseguiti un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo ed indagini volte ad escludere i casi di ipertensione secondaria.

Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: diabete mellito o glicemia a digiuno > 126 mg/dl; body mass index (BMI) > 35 kg/m²; storia di ipertensione nefroparenchimale, renovascolare, endocrina o maligna; proteinuria ed ematuria; storia di glomerulonefrite o malattia renale ereditaria; insufficienza cardiaca; storia o segni clinici di cardiopatia ischemica; storia o segni clinici di malattia cerebrovascolare; patologie maggiori non cardiovascolari; errori nella raccolta delle urine delle 24 ore (difetto nella raccolta: creatininuria < 10 mg/kg per le donne ed < 15 mg/kg per gli uomini; eccesso nella raccolta: creatininuria > 25 mg/kg per le donne e > 30 mg/kg per gli uomini)¹¹.

Dopo l'applicazione dei criteri di esclusione, sono risultati eleggibili 1856 ipertesi non diabetici e senza complicanze cardiovascolari. Dal presente studio, volto a studiare i rapporti tra IVS e riduzione lieve-moderata della funzione renale, sono stati inoltre esclusi i soggetti con GFR < 30 ml/min/1.73 m².

Il campione finale è risultato costituito da 455 ipertesi, nei quali è stato possibile ottenere un esame ecocardiografico ed un monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM) di buona qualità.

I pazienti sono stati definiti ipertesi in accordo alle Linee-Guida 2007 della European Society of Hypertension (ESH) e della European Society of Cardiology (ESC)¹².

La pressione arteriosa clinica è stata ottenuta come media di tre misurazioni effettuate dopo 5 minuti di riposo in posizione seduta.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato stimato mediante l'equazione semplificata dello studio MDRD¹³: $186.3 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{età (anni)}^{-0.203} \times 0.742$ nelle donne). Tale metodica è stata quella utilizzata per la selezione e la classificazione dei pazienti. Sui soggetti così arruolati, per la stima del GFR sono state impiegate anche: la formula di Cockcroft e Gault¹⁴, la clearance della creatinina¹¹, entrambe corrette per la superficie corporea, e l'equazione quadratica della Mayo Clinic¹⁵.

Per la stadiazione della funzione renale è stata utilizzata la classificazione della National Kidney Foundation (NKF) - Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)¹⁶: stadio 1: GFR ≥ 90 ml/min/1.73 m² (filtrato glomerulare normale); stadio 2: GFR 89-60 ml/min/1.73 m² (lieve riduzione del filtrato glomerulare); stadio 3: GFR 59-30 ml/min/1.73 m² (riduzione moderata del filtrato glomerulare).

Metodi di laboratorio

I parametri bioumorali di routine sono stati dosati con tecniche standard mediante un autoanalyser (Monarch 2000 autoanalyser, Instrumentation Laboratories, Lexington, MA). L'escrezione urinaria di albumina delle 24 ore (AER) è stata determinata con metodica radioimmunologica (Techno Genetics RIA Kit). L'albuminuria è stata definita come un'escrezione urinaria di albumina (AER) > 20 µg/min.

ABPM

Un registratore portatile, non invasivo (SpaceLabs 90207 recorder, Redmond, Washin-

gton, USA) è stato utilizzato per effettuare il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM). Le registrazioni dei valori pressori sono state eseguite automaticamente ogni 15 minuti durante il giorno (dalle ore 7:00 alle ore 22:00) ed ogni 20 minuti durante la notte (dalle ore 22:00 alle ore 7:00). La lettura e l'analisi dei dati sono stati eseguiti mediante l'interfaccia SpaceLabs ABP90209, versione 2.40.23. Le pressioni sistoliche (PAS) > 260 mmHg o < 70 mmHg, le pressioni diastoliche (PAD) > 150 mmHg o < 40 mmHg, e le pressioni di polso > 150 mmHg o < 20 mmHg sono state scartate automaticamente. Sono stati accettati soltanto gli ABPM con più del 80 % di dati validi.

Ecocardiografia

L'esame ecocardiografico è stato eseguito utilizzando un apparecchio Acuson Sequoia 512 system (Siemens, Mountain View, CA, USA). L'ecografia M-mode è stata eseguita in accordo alle indicazioni della American Society of Echocardiography (ASE)¹⁷. Le immagini sono state ottenute in parziale decubito laterale sinistro per valutare il diametro tele-diastolico e tele-sistolico del ventricolo sinistro, lo spessore della parete posteriore e del setto interventricolare. Sono stati considerati solo i frames con ottimale visualizzazione delle interfacce e con visualizzazione simultanea di setto, parete posteriore e diametri del VS.

La massa del ventricolo sinistro (LVM) è stata determinata mediante la formula proposta da Devereux et al¹⁸ ed è stata indicizzata sia per la superficie corporea (LVMI) che per l'altezza elevata a 2,7 (LVMH^{2.7}). L'IVS è stata definita come LVMI ≥ 125 g/m² o LVMH^{2.7} ≥ 51 g/m^{2.7}¹⁹. I dati ecocardiografici sono espressi come media di 5 cicli cardiaci completi. Le immagini sono state acquisite da un singolo cardiologo, in cieco rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

Statistica

I dati per le variabili continue sono espressi come media \pm deviazione standard.

Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante i test ANOVA e t di Student per campioni indipendenti con la correzione di Bonferroni per quanto riguarda le variabili continue, e mediante il test chi-quadro (χ^2) con la correzione di Yates per le variabili categoriche. Quando appropriato, le differenze sono state corrette per età, PAS e PAD delle 24 ore ed uricemia mediante l'analisi della covarianza (ANCOVA).

Le associazioni tra le variabili sono state valutate mediante analisi di regressione lineare semplice ed analisi di regressione lineare multipla stepwise. Quest'ultima è stata condotta considerando LVMI (o LVMH^{2.7}) come variabile dipendente ed includendo nel modello statistico età, sesso, BMI, durata dell'ipertensione,

Tabella 1. Principali caratteristiche demografiche e cliniche dei 455 pazienti con ipertensione arteriosa. PAS/PAD= pressione arteriosa sistolica/diastolica; GFR= glomerular filtration rate.

Età (anni)	48.3 \pm 14.4
Sesso (M/F) (%)	54 / 46
Fumo di sigaretta (si/no) (%)	31 / 69
PAS/PAD clinica (mmHg)	154/92 \pm 21/16
PAS/PAD 24-h (mmHg)	134/83 \pm 14/12
Durata dell'ipertensione (anni)	7 \pm 7.5
Precedente terapia farmacologica (si/no) (%)	76 / 24
Indice di massa corporea (Kg/m ²)	28.7 \pm 4.8
Circonferenza vita (cm)	96.5 \pm 13.3
Glicemia (mg/dl)	90.7 \pm 27.1
Trigliceridemia (mg/dl)	143.6 \pm 76.3
HDL colesterolemia (mg/dl)	45.6 \pm 10.5
Colesterolemia totale (mg/dl)	205 \pm 41
Uricemia (mg/dl)	4.9 \pm 1.5
Escrezione urinaria di albumina (AER) (μ g/min)	8.4 (5-18.3)
GFR (ml/min/1.73 m ²)	90 \pm 24

Tabella 2. Alcune caratteristiche cliniche dei soggetti studiati, stratificati secondo il grado di disfunzione renale (Stadio 1: GFR ≥ 90 ml/min/1.73 m²; Stadio 2: GFR 89-60 ml/min/1.73 m²; Stadio 3: GFR 59-30 ml/min/1.73 m²).

	Età (anni)	Uricemia (mg/dl)	Precedente terapia antiipertensiva (%)	PAS/PAD clinica (mmHg)	PAS/PAD 24 h (mmHg)
Stadio 1 (n=211)	42.4 \pm 13.9	4.6 \pm 1.3	68	153/91 \pm 21/15	134/83 \pm 12/11
Stadio 2 (n=209)	52.7 \pm 12.4	5.1 \pm 1.5	83	154/92 \pm 20/15	133/82 \pm 16/13
Stadio 3 (n=35)	57.6 \pm 13.6	6.4 \pm 1.5	86	173/102 \pm 21/16	142/91 \pm 19/12
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001/0.0001	=0.003/<0.0001

PAS/PAD=pressione arteriosa sistolica/diastolica clinica; PAS/PAD 24 h=pressione arteriosa sistolica/diastolica delle 24 ore (ABPM).

precedente terapia farmacologica anti-ipertensiva, PAS e PAD delle 24 ore, AER, GFR, uricemia e fumo di sigaretta.

L'analisi di regressione multipla è stata ripetuta sostituendo la circonferenza vita al BMI, la PAS clinica alla PAS delle 24 ore, o stimando il GFR mediante l'equazione di Cockcroft e Gault, la clearance della creatinina o l'equazione della Mayo Clinic. E' stato considerato statisticamente significativo un valore di

$p < 0.05$. L'analisi statistica è stata effettuata con il software SYSTAT DATA, versione 5.2 (Systat, Evanston, IL, USA).

Risultati

Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti studiati sono sintetizzate nella tabella 1.

Nella tabella 2 sono mostrate alcune caratteri-

Figura 1. Valori di massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea (LVMI) (A) e per l'altezza^{2.7} (LVMH^{2.7}) (B) in 455 soggetti ipertesi con diversi gradi di disfunzione renale. Stadio 1: GFR ≥ 90 ml/min/1.73 m²; Stadio 2: GFR 89-60 ml/min/1.73 m²; Stadio 3: GFR 59-30 ml/min/1.73 m².

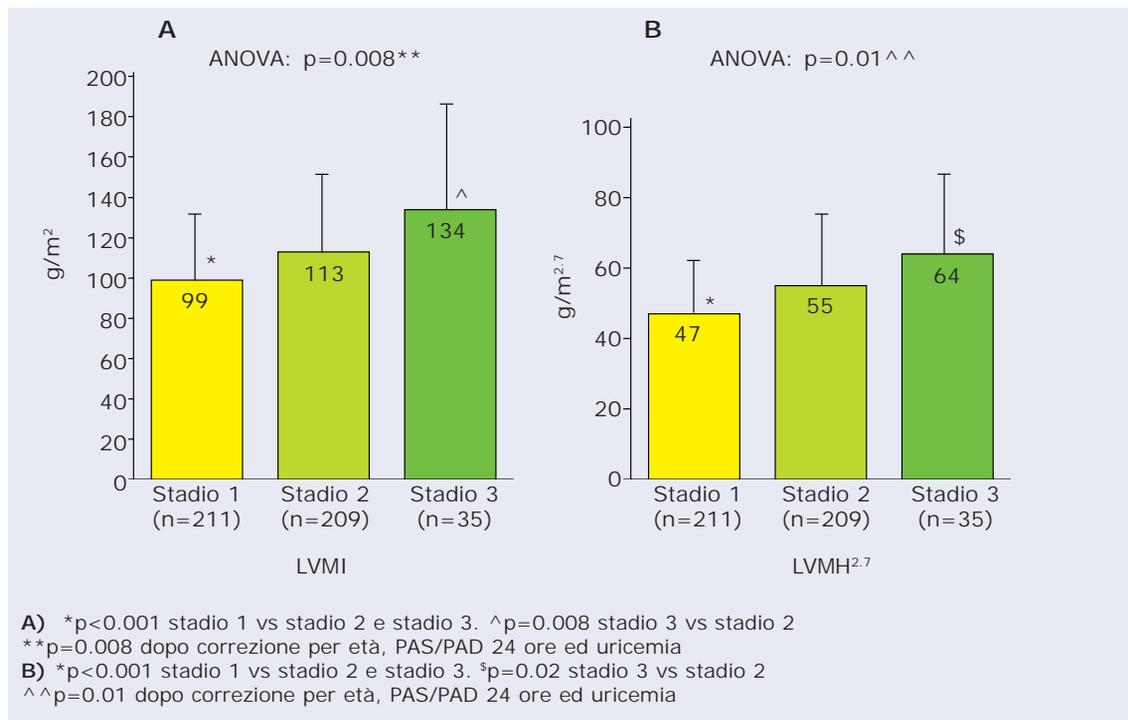
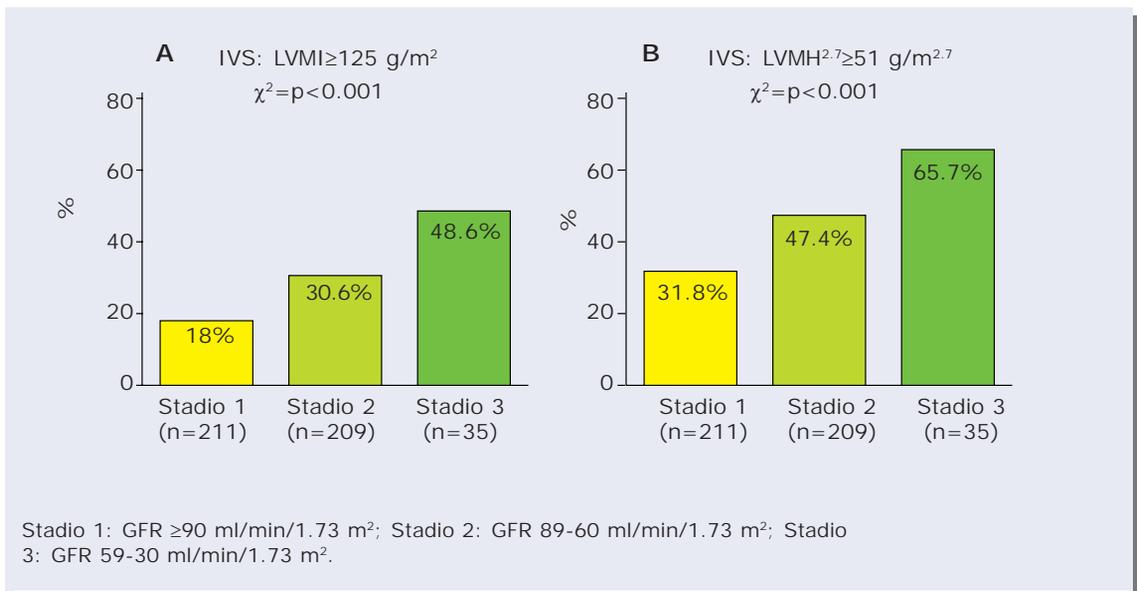


Figura 2. Prevalenza di ipertrofia del ventricolo sinistro (IVS) definita come $LVMl \geq 125 \text{ g/m}^2$ (A) o $LVMH^{2.7} \geq 51 \text{ g/m}^{2.7}$ (B) in 455 soggetti ipertesi con differenti gradi di disfunzione renale.



stiche cliniche dei pazienti stratificati secondo il grado di disfunzione renale. Il confronto tra i sottogruppi ha mostrato come i pazienti con maggiore compromissione della funzione renale fossero più anziani, avessero più elevati valori di pressione arteriosa, sia clinica che delle 24 ore, livelli più alti di uricemia e fossero più spesso già in terapia con farmaci anti-ipertensivi, al momento della valutazione, rispetto ai soggetti con normale funzione renale. I tre gruppi non differivano significativamente per quanto attiene ai livelli di glicemia, trigliceridemia, HDL colesterolemia, colesterolemia totale, percentuale di fumatori, indice di massa corporea, circonferenza vita, AER e durata dell'ipertensione.

La massa ventricolare sinistra indicizzata sia per la superficie corporea ($LVMl$) che per l'altezza elevata a 2,7 ($LVMH^{2.7}$), ha mostrato valori progressivamente crescenti confrontando i soggetti con diversi gradi di disfunzione renale, anche dopo correzione per fattori potenzialmente confondenti quali età, valori pressori sistolici e diastolici delle 24 ore ed uricemia ($p < 0.001$) (figura 1).

La prevalenza media di IVS, definita come $LVMl \geq 125 \text{ g/m}^2$ è stata del 26,2%, e definita come $LVMH^{2.7} \geq 51 \text{ g/m}^{2.7}$, è stata del 41,5%. Limitando l'analisi ai soggetti degli stadi 2 e 3, globalmente considerati, la prevalenza di IVS è stata del 33,2% valutando $LVMl$ e del 50%

valutando $LVMH^{2.7}$. Inoltre è stato dimostrato (figura 2) un progressivo incremento della prevalenza di IVS con il progredire della disfunzione renale (χ^2 : $p < 0.001$ in entrambi i casi). Infatti, per quanto concerne i pazienti in stadio 3 ($GFR 59-30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) la prevalenza di IVS è risultata particolarmente elevata: pari al 48,6% valutata come $LVMl$ e pari al 65,7% valutata come $LVMH^{2.7}$ (figura 2).

La tabella 3 mostra le correlazioni ottenute, all'analisi di regressione lineare semplice, tra il GFR , stimato con le diverse metodiche, e la massa del VS.

L'associazione indipendente tra il GFR e la massa del VS è stata confermata dall'analisi di regressione lineare multipla stepwise, condotta considerando $LVMl$ (o $LVMH^{2.7}$) come variabile dipendente ed includendo nel modello statistico età, sesso, l'indice di massa corporea (BMI), durata dell'ipertensione, precedente trattamento farmacologico anti-ipertensivo, PAS 24h, PAD 24h, AER, GFR , uricemia e fumo di sigaretta.

Il GFR (tabella 4), così come età, sesso, PAS 24h ed AER, è risultato indipendentemente associato con $LVMl$. I predittori indipendenti di $LVMH^{2.7}$ sono risultati GFR (tabella 4), l'età, il BMI, PAS 24h ed AER. L'inclusione nel modello statistico della circonferenza vita in luogo del BMI, o della PAS/PAD clinica in luogo della PAS/PAD 24h, non ha modifica-

Tabella 3. Correlazioni ottenute all'analisi di regressione semplice tra GFR stimato con 4 diverse metodiche^{11,13-15} e massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea (LVMI) o per l'altezza elevata a 2,7 (LVMH^{2,7}).

	LVMI r	LVMH ^{2,7} r
GFR stimato (con equazione dello studio MDRD)	-0.26*	-0.28*
GFR stimato (con la formula di Cockcroft-Gault)	-0.29*	-0.28*
GFR stimato (con equazione della Mayo clinic)	-0.24*	-0.30*
GFR stimato (con la clearance della creatinina)	-0.29*	-0.22*

*p<0.001

Tabella 4. Relazioni indipendenti tra GFR stimato con 4 diverse metodiche^{11,13-15} e massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea (LVMI) o per l'altezza elevata a 2,7 (LVMH^{2,7}) all'analisi di regressione multipla stepwise. Il modello di regressione multipla include inoltre: l'età, il sesso, l'indice di massa corporea (BMI), la durata dell'ipertensione, il precedente trattamento farmacologico anti-ipertensivo, la PAS e la PAD delle 24 ore, l'albuminuria, l'uricemia ed il fumo di sigaretta. Risultati simili si sono ottenuti quando il BMI e la PAS 24h ore sono stati sostituiti, rispettivamente, dalla circonferenza vita e della PAS clinica.

	LVMI β	LVMH ^{2,7} β
GFR stimato (con equazione dello studio MDRD)	-0.17 ^A	-0.12 ^A
GFR stimato (con la formula di Cockcroft-Gault)	-0.24 ^C	-0.17 ^A
GFR stimato (con equazione della Mayo clinic)	-0.30 ^C	-0.25 ^C
GFR stimato (con la clearance della creatinina)	-0.21 ^B	-0.18 ^B

β=coefficiente di regressione standardizzato
^Ap<0.05; ^Bp<0.005; ^Cp<0.001

to i risultati. Ad analoghe conclusioni siamo giunti stimando il GFR con le formule di Cockcroft-Gault¹⁴, la clearance della creatinina¹¹ o l'equazione quadratica della Mayo Clinic¹⁵, invece che con l'equazione MDRD¹³ (tabella 4).

Discussione

I risultati principali del nostro studio, che ha coinvolto 455 soggetti ipertesi non diabetici e senza complicanze cardiovascolari, con riduzione lieve-moderata della funzione renale, sono rappresentati dal progressivo incremento della massa del VS e della prevalenza di IVS parallelamente al decrescere della funzione renale, e dalla stretta associazione tra GFR e LVM, indipendentemente da potenziali fattori confondenti quali, in particolare, il carico pressorio delle 24 ore, risultato significativamente incrementato nei soggetti con disfun-

zione renale di grado più avanzato (tabella 2). E' noto come l'ipertrofia ventricolare sinistra, frequente manifestazione del danno d'organo sub-clinico correlato all'ipertensione, sia indipendentemente associata ad un incremento del rischio CV^{5,6}. In letteratura il riscontro di anomalie strutturali o funzionali del VS nei pazienti con CKD è decisamente frequente. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili si riferiscono prevalentemente a soggetti con disfunzione renale di grado avanzato. Infatti, per quanto concerne i pazienti in ESRD che iniziano il trattamento dialitico, risulta che circa il 15% abbia una disfunzione sistolica, circa il 40% sia affetto da insufficienza cardiaca, ed oltre il 70% abbia IVS^{7,9}.

Sebbene la patogenesi dell'IVS in corso di CKD sia da ritenersi multifattoriale, è verosimile che l'ipertensione arteriosa, le alterazioni del bilancio idrominerales e l'anemia siano da considerarsi i fattori maggiormente coinvolti nel-

l'aumento della massa del VS. Tuttavia altri fattori, quali l'inappropriata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'iperattivazione dei fattori di crescita del collagene e delle fibrocellule muscolari, possono svolgere un ruolo di rilievo.

Da un punto di vista emodinamico, l'IVS è il risultato di un processo di rimodellamento che si compie in risposta all'aumento del lavoro cardiaco, che può essere schematicamente attribuito ad un sovraccarico di pressione o di volume. Schematicamente, il sovraccarico di pressione, dovuto ad esempio all'ipertensione arteriosa o alla stenosi aortica, conduce allo sviluppo di ipertrofia concentrica, mentre il sovraccarico di volume, dovuto ad esempio all'anemia, all'espansione del volume idrominerale o, nei pazienti in emodialisi, alla presenza della fistola artero-venosa, conduce allo sviluppo di ipertrofia eccentrica²⁰.

Entrambi i pattern di IVS sono frequenti nei pazienti con CKD, e non è raro il riscontro di quadri misti, caratterizzati da un aumento sia degli spessori che dei diametri.

Mentre i dati riguardanti l'IVS nei pazienti con ESRD sono ben consolidati, l'associazione tra IVS e disfunzione renale lieve è stata invece meno studiata.

In uno studio del 1999 di Levin et al⁹ il 34% dei 318 soggetti con CKD arruolati presentava IVS, la cui prevalenza risultava crescente al decrescere della funzione renale, divenendo prossima al 70% nel sottogruppo con ESRD. I soggetti sono stati seguiti per 1 anno e, al termine del follow-up, i predittori indipendenti dell'incremento della massa del VS risultavano la pressione arteriosa sistolica e la riduzione della concentrazione di emoglobina. Dei soggetti studiati, il 39% presentava malattie CV al momento dell'arruolamento ed il 25,8% era diabetico, mentre gli Autori non riportano la prevalenza dell'ipertensione arteriosa. Il GFR medio (equazione di Cockcroft e Gault) era < 40 ml/min.

Nello studio Hoorn²¹ l'associazione tra IVS e disfunzione renale è stata valutata in 742 soggetti, dei quali circa il 70% erano ipertesi. Mentre nei soggetti di sesso femminile non veniva evidenziata una significativa associazione tra disfunzione renale e LVM, questa veniva riscontrata nei soggetti di sesso maschile. Tuttavia, l'associazione tra disfunzione renale e LVM perdeva significatività statistica dopo l'inclu-

sione di alcuni indici di rigidità (stiffness) arteriosa nell'analisi multivariata. Gli autori concludevano pertanto che la disfunzione renale, attraverso un incremento della stiffness arteriosa, conduce, nei soggetti di sesso maschile, ad un incremento della LVM (veniva riscontrato un aumento sia degli spessori che dei diametri del VS). Nell'interpretazione dei risultati di questo studio bisogna comunque tenere in conto alcune caratteristiche dei pazienti studiati, quali il GFR medio (circa 60 ml/min/1.73 m² stimato con l'equazione MDRD), l'età avanzata (età media 68 anni nei maschi e 69 nelle femmine), e la prevalenza > 50% di diabete o alterato metabolismo glucidico.

Uno studio del 2005 di Paoletti et al²² ha valutato la prevalenza di IVS in un gruppo di 244 pazienti non diabetici con CKD, giungendo a conclusioni compatibili con quelle dello studio Hoorn²¹, in quanto veniva dimostrata un'associazione indipendente tra pressione di polso e LVM. Anche in questo studio l'età media dei pazienti (63 anni) era più avanzata che nel nostro campione; la prevalenza dell'ipertensione era del 66%; il GFR medio (equazione di Cockcroft e Gault) era di 36 ml/min e, dei 244 pazienti, 104 (42,6%) avevano un GFR < 30 ml/min. Anche in questo studio la prevalenza di IVS risultava progressivamente più elevata con il progredire della disfunzione renale, con una prevalenza decisamente superiore a quanto riportato negli altri studi: ad esempio, dei pazienti con CKD stadio 3, il 71% presentava IVS.

Conclusioni

Il nostro studio, che ha valutato i rapporti tra IVS e CKD in un gruppo di soggetti ipertesi di età media, non diabetici ed esenti da malattie cardiovascolari, conferma l'elevata prevalenza di IVS nei pazienti con disfunzione renale lieve o moderata. Nei soggetti da noi studiati, tutti con GFR ≥ 30 ml/min/1.73 m², l'associazione tra LVM e GFR è risultata significativa ed indipendente da potenziali fattori confondenti quali età, sesso, carico pressorio delle 24 ore e durata dell'ipertensione.

Tenendo presenti l'elevato rischio CV dei pazienti con CKD e l'impatto prognostico negativo dell'IVS, sono certamente opportuni ulteriori studi finalizzati ad una più completa comprensione dei meccanismi determinanti lo sviluppo dell'IVS nei pazienti con CKD. Inol-

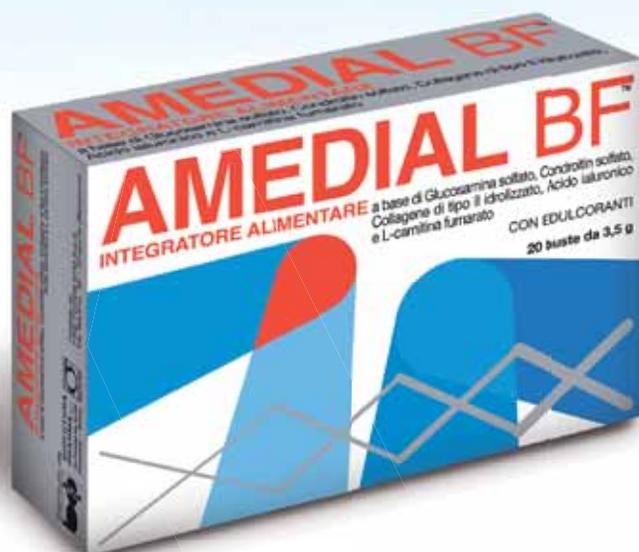
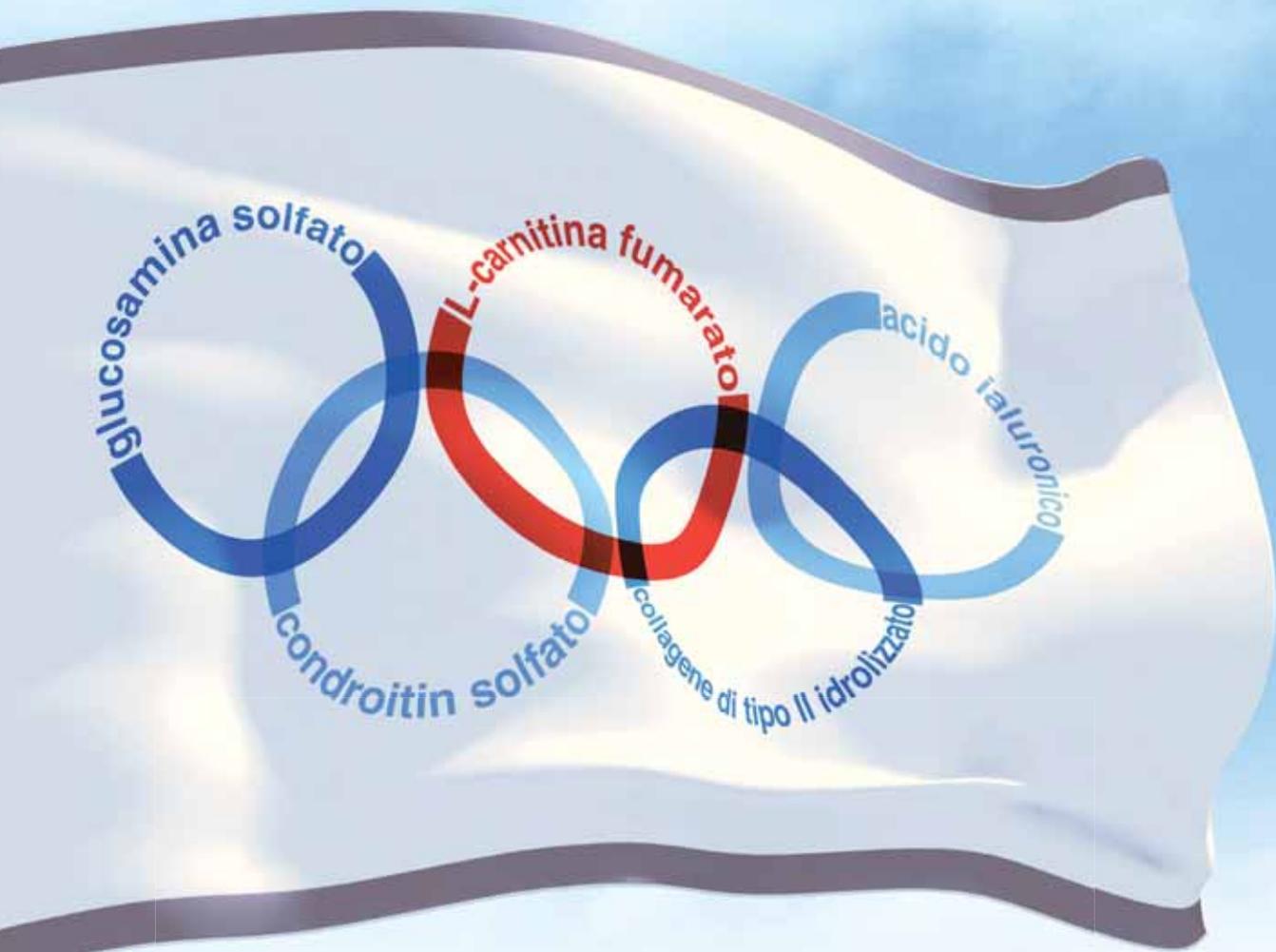
tre va richiamata l'attenzione sulla necessità di identificare la presenza di una disfunzione renale lieve o moderata nei soggetti con ipertensione arteriosa, poiché essa si associa con una più alta prevalenza di danno d'organo subcli-

nico, e quindi con più elevato rischio di eventi CV fatali e non fatali.

L'identificazione precoce di questi pazienti è necessaria per l'attuazione di un trattamento farmacologico precoce ed aggressivo. **TiM**

Bibliografia

1. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.** Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-S119.
2. **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:S180-S193.
3. **Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al.** Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcome in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55.
4. **Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al.** Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcome in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63:1121-1129.
5. **Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al.** Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566.
6. **Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, et al.** Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001; 103:2346-2351.
7. **Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al.** Clinical and ecocardiographic disease in patients starting end stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-192.
8. **Stack AG, Saran R.** Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1202-1210.
9. **Levin A, Thompson C, Ethier J, et al.** Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact in decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:125-134.
10. **Cerasola G, Mulè G, Cottone S, et al.** Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction. The REDHY (REnal Dysfunction in HYpertension) study. *J Nephrol*, in press.
11. **Rose BD.** **Clinical assesment of renal function. In:** **Rose BD (Ed).** **Pathophysiology of Renal Disease** (2th edn) New York (USA): McGraw-Hill 1987; 1-23
12. **The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).** 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
13. **Levey AS, Greene T, Kusek J, et al.** A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A.
14. **Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
15. **Rule AD, Larson TS, Bergstrahl EJ, et al.** Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:929-937.
16. **K/DOQI** clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1):S1-S266.
17. **Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al.** The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1978; 58:1072-1073.
18. **Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al.** Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
19. **Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, et al.** Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:641-647.
20. **Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN.** Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1079-1084.
21. **Henry RMA, Kamp O, Kostense PJ, et al.** Mild renal insufficiency is associated with increased left ventricular mass in men, but not in women: An arterial stiffness-related phenomenon - The Hoorn Study. *Kidney Int* 2005; 68:673-679.
22. **Paoletti E, Bellino D, Casottana P, et al.** Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:320-327.



proMUOVE il benessere articolare

AMEDIAL BF™

INTEGRATORE ALIMENTARE

a base di Glucosamina solfato, Condroitin solfato, Collagene di tipo II idrolizzato, Acido ialuronico e L-carnitina fumarato

CON EDULCORANTI

AMEDIAL BF™ è un integratore alimentare utile in tutti i casi di ridotto apporto con la dieta o di aumentato fabbisogno di Glucosamina solfato, Condroitin solfato, Collagene di tipo II idrolizzato, Acido ialuronico ed L-carnitina fumarato.

AMEDIAL BF™ favorisce la funzione articolare.

AMEDIAL BF™ favorisce il trofismo ed il funzionamento fisiologico delle cartilagini articolari.

La **Glucosamina solfato** è un amino-monosaccaride che i condrociti sintetizzano a partire da glucosio e che funge da precursore per i glicosaminoglicani, a loro volta componenti dei proteoglicani. La Glucosamina solfato è la più importante materia prima che consente ai condrociti di mantenere il giusto equilibrio tra degradazione e rinnovo della cartilagine.

Il **Condroitin solfato** è il glicosaminoglicano presente in maggior quantità all'interno delle cartilagini. La sua funzione fondamentale nella cartilagine è quella di formare i legami con le fibrille di collagene.

Il **Collagene di tipo II** è la proteina strutturale che garantisce coesione, elasticità e rigenerazione della cartilagine. La funzione naturale del collagene è quella di proteggere la struttura della cartilagine, favorirne la sintesi e migliorare la mobilità delle articolazioni. La forma di collagene di tipo II presente in **AMEDIAL BF™** è una miscela naturale in cui gli elementi coinvolti nel metabolismo delle cartilagini (collagene di tipo II, condroitin solfato, acido ialuronico) sono presenti in forma idrolizzata ed in proporzioni fisiologiche.

L'**Acido ialuronico** è il glicosaminoglicano a catena lineare formato da unità disaccaridiche di acido glucuronico e acetilglucosamina. La sua funzione fondamentale nella cartilagine è quella di mantenerne il grado di idratazione, la plasticità e la viscosità. La forma idrolizzata di acido ialuronico presente in **AMEDIAL BF™** è formata da macromolecole di dimensioni ridotte.

La **L-carnitina fumarato** favorisce la produzione di energia per la cellula veicolando gli acidi grassi nelle sedi deputate alla loro utilizzazione metabolica.

Modalità d'uso. La dose raccomandata è di 1 busta al giorno, sciolta in un bicchiere d'acqua.

Avvertenze. Non superare la dose indicata. Gli integratori non vanno intesi come sostituto di una dieta varia ed equilibrata e di uno stile di vita sano.

Attenzione. Il prodotto contiene polialcoli; un consumo eccessivo può avere effetti lassativi. Contiene derivati da crostacei e da pesce.

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI AL DI SOTTO DEI 3 ANNI.

Norme di conservazione. Conservare il prodotto in luogo fresco, asciutto e al riparo dalla luce.

Informazioni nutrizionali	Per busta (3,5 g)
Valore energetico	6 kcal - 25 kj
Proteine (Nx6,25)	0,19 g
Carboidrati	1,57 g
Grassi	0,01 g
Glucosamina solfato 2 KCl	500 mg
Condroitin solfato	400 mg
Collagene di tipo II idrolizzato	300 mg
di cui: Condroitin solfato	60 mg
Acido ialuronico	30 mg
L-carnitina fumarato pari a L-carnitina 200 mg	345 mg

Distribuito da



**BIOFUTURA
PHARMA** s.p.a.
Via Pontina km 30,400
Pomezia - Roma



Prodotto da

FINE FOODS NTM S.p.A.
Via Berlino, 39 - Zingonia (Bergamo)

AMEDIAL BF™ è un marchio di proprietà BIOFUTURA PHARMA S.p.A.
Brevetto Europeo EP0951909