

# Prevenzione della progressione dell'insufficienza renale cronica

F. Locatelli, F. Tentori, D. Marcelli, M.C. Bigi, P. Marai

*Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Provinciale di Circolo - Lecco*

**I** meccanismi coinvolti nel danno renale sono stati ampiamente studiati e si è trovato che numerosi adattamenti fisiologici e metabolici che avvengono nel corso della progressione delle malattie renali possono contribuire alla distruzione glomerulare. La velocità di progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC) non solo è in relazione alla nefropatia di base ma anche ad altri fattori che possono essi stessi contribuire al danno renale (Tab. I). Prenderemo in considerazione i

vari fattori coinvolti nel deterioramento della funzione renale.

## *Nefropatia di base*

Maschio et al (1) hanno chiaramente riportato che la nefropatia di base gioca un ruolo chiave nella progressione dell'IRC. Nel loro studio i pazienti con funzione renale stabile erano l'80% dei pazienti affetti da nefroangiosclerosi, il 58% di quelli affetti da nefrite intersti-

ziale, il 53% di quelli affetti da glomerulonefrite e il 45% di quelli affetti da reni policistici. Questi risultati sono totalmente in accordo con i nostri (2); noi abbiamo infatti evidenziato che i pazienti con reni policistici sono più progressivi rispetto ai pazienti con glomerulonefrite, nefrite interstiziale e nefroangiosclerosi, in ordine decrescente, indipendentemente dai livelli basali di creatinemia (Fig. 1). Anche altri Autori (3-6) hanno dato molta importanza alla nefropatia di base come fattore di pro-

**TAB. I - PROGRESSIONE INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

### DETERMINANTE:

- Nefropatia di base

### MODIFICATORI DI EFFETTO:

- Creatinemia iniziale
- Ipertensione arteriosa:
  - Sistemica
  - Glomerulare
- Proteinuria
- Dislipidemia
- Calcio-fosforo
- Iperuricemia
- Iperglicemia
- Anemia?

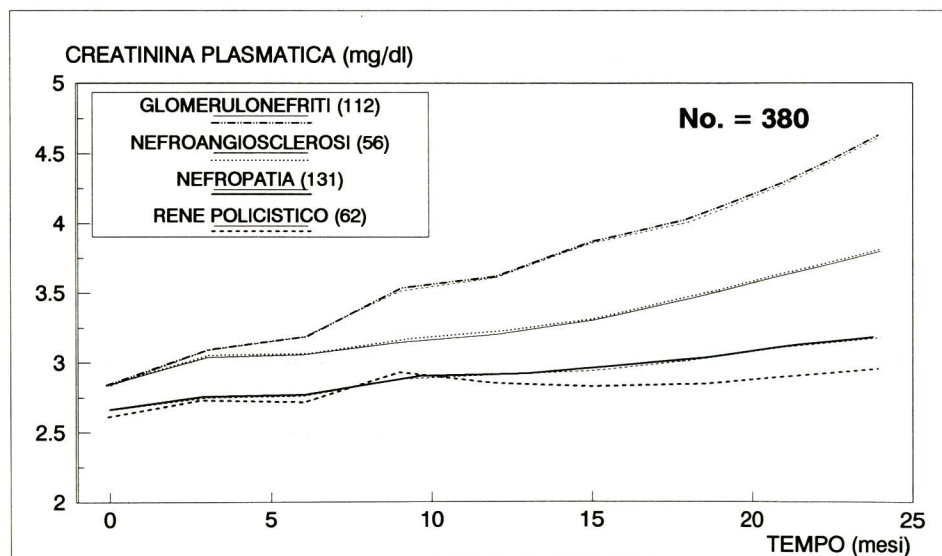


Fig. 1 - Progressione IRC e nefropatia (2).

gressione, anche se non vi è un accordo tra loro su quale sia la nefropatia più progressiva.

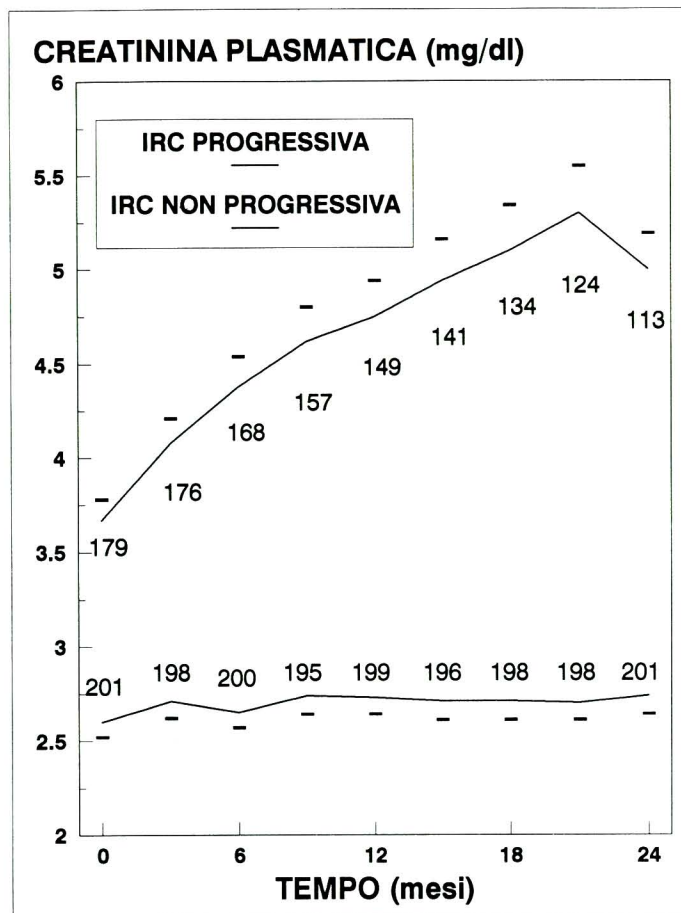
### Creatininemia iniziale

Noi abbiamo sottolineato (2) l'importanza di elevati livelli di creatininemia, come fattore associato alla progressione dell'IRC, analizzando il comportamento di 456 pazienti nel nostro trial multicentrico, formale, prospettico randomizzato disegnato allo scopo di chiarire il ruolo della dieta ipoproteica nel possibile rallentamento della progressione dell'IRC. I pazienti che hanno raggiunto un end point o che hanno completato i 24 mesi di follow-up sono stati classificati in pazienti con insufficienza renale progressiva e pazienti con insufficienza renale non progressiva (7). I criteri di progressione sono stati così considerati: una significativa relazione fra il reciproco della creatininemia verso il tempo, con un valore negativo di  $b$ , o il raggiungimento di uno degli end point previsti (raddoppio della creatininemia basale o necessità di dialisi). I pazienti senza queste caratteristiche sono stati considerati come affetti da IRC non progressiva. Seguendo questo criterio abbiamo trovato che 201 pazienti su 380 (53%) non hanno evidenziato una progressione e 179 (47%) hanno evidenziato un andamento progressivo. Come evidenziato nella Figura 2, i pazienti non progressivi avevano valori di creatininemia basale di 2.5 mg/dl mentre i pazienti progressivi di 3.5 mg/dl. Questa percentuale non è molto diversa dalla percentuale trovata da Maschio et al (1), anche se il loro criterio per valutare la progressione è un po' diverso. Gli Autori hanno infatti analizzato la progressione dell'IRC in 349 pazienti con iniziale riduzione funzionale di diversa eziologia, seguiti per 35.4 mesi; definendo non progressiva una nefropatia con incremento della creatininemia uguale o inferiore a 0.01 mg/dl/mese, hanno trovato 213 pazienti (61%) non progressivi e 136 pazienti (39%) progressivi.

### Ipertensione arteriosa

L'ipertensione sistolica può essere considerata contemporaneamente causa e

Fig. 2 - Progressione IRC e creatininemia basale (media, DS)



conseguenza di malattia renale cronica. I risultati di studi clinici sull'influenza della pressione arteriosa sulla progressione dell'IRC non sono univoci. Lindeman et al (8) hanno evidenziato una correlazione tra elevati livelli di pressione arteriosa (PA) e declino della funzione renale. Vi era una velocità di progressione maggiore con valori di PA uguali o maggiori di 140/90 mmHg rispetto a pazienti normotesi o con valori pressori controllati.

Stenvinkel et al (5) hanno trovato che il declino della funzione renale durante l'anno di terapia con nifedipina e captopril, era significativamente minore rispetto all'anno precedente in cui i pazienti erano in terapia antiipertensiva standard.

I dati preliminari del "Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) feasibility study" (9) hanno mostrato che la pressione arteriosa è un fattore importante nella progressione dell'IRC in un periodo di 12.6 mesi; in questo studio i pazienti con valori pressori superiori a

100 mmHg hanno mostrato un declino funzionale più rapido rispetto ai pazienti con valori pressori inferiori. Tuttavia Rosman et al (10) hanno trovato che solo i pazienti con reni policistici mostrano una relazione tra progressione e valori pressori.

Nel nostro trial (7) i livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica non erano correlati con la progressione dell'IRC, anche se i pazienti che raggiungevano un end point mostravano valori pressori più elevati.

### Ipertensione arteriosa glomerulare

L'ipertensione glomerulare e l'iperperfusion sarebbero responsabili, secondo Brenner et al (11) del progressivo danno glomerulare; infatti, un aumento locale di pressione e flusso comporta modificazioni morfologiche glomerulari non solo in animali con parziale riduzione della massa renale ma anche in quelli alimentati con dieta iperproteica. In base a tale



ipotesi, sono stati condotti numerosi studi clinici atti a valutare l'effetto della dieta ipoproteica sulla progressione dell'IRC.

In letteratura sono stati pubblicati molti studi sull'effetto della dieta ipoproteica sulla progressione dell'IRC, ma solo tre sono gli studi controllati (Tab. II).

Rosman et al (3) hanno studiato 228 pazienti, 118 a dieta ipoproteica e 110 a dieta libera. I pazienti venivano divisi in base ai livelli di funzione renale e veniva loro prescritta una dieta a diverso apporto proteico. Questo studio, dopo 18 mesi di osservazione, consentiva di affermare che la dieta ipoproteica era in grado di rallentare la progressione dell'IRC. Tuttavia, un'analisi dei dati cinque anni dopo (10), non ha mostrato differenza fra le diete (salvo che nel piccolo numero di pazienti con glomerulonefrite e nei maschi). Un effetto favorevole si aveva con una dieta ipoproteica con 0.4 g/kg/die nel gruppo di pazienti con funzione renale più compromessa.

Con la stessa dieta Ihle et al (12) hanno ottenuto effetti positivi sulla progressione in 31 pazienti con insufficienza renale severa rispetto a 33 pazienti del gruppo di controllo a dieta libera.

Nel nostro trial multicentrico, rando-

mizzato e controllato (13) sono stati arruolati 456 pazienti con creatininemia tra 1.5 e 7.0 mg/dl e con creatinina clearance inferiore a 60 ml/min. Tra questi 226 seguivano una dieta ipoproteica (0.6 g/kg/die) mentre 230 una dieta ad apporto proteico controllato (1.0 g/kg/die). La fine del follow-up era programmata dopo un periodo di osservazione di 24 mesi o dopo il raggiungimento del raddoppio dei valori basali della creatininemia o della necessità di dialisi. L'effetto favorevole della dieta è stato notato solo per un piccolo numero di pazienti con insufficienza renale rapidamente progressiva. Le conclusioni più rilevanti sono che un attento "medical care" e un apporto proteico controllato sono in grado di ottenere una lenta progressione dell'IRC precoce.

Per quanto riguarda la nefropatia diabetica è da ricordare il lavoro di Walker et al (14) che hanno rilevato come la restrizione proteica e fosforica ritardava il declino del filtrato glomerulare indipendentemente dalle variazioni pressorie e dal controllo glicemico. Anche Zeller et al (15) hanno riscontrato che la progressione dell'IRC, valutata come clearance dello iotalamato, era quattro volte più lenta nei pazienti diabetici trattati con

dieta ipoproteica rispetto ai pazienti a dieta libera.

Oltre all'approccio dietetico, sono stati condotti e sono ancora in corso studi atti a valutare l'approccio farmacologico nel rallentare la progressione dell'IRC. Sono stati utilizzati a tal fine sia ACE inibitori che calcio antagonisti i cui effetti sull'emodinamica renale vengono riportati in Tabella III.

Tra gli studi clinici è da ricordare il lavoro di Zucchelli et al (16) i quali in uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato hanno confrontato due gruppi di pazienti l'uno trattato con nifedipina e l'altro con captopril. Ambedue i gruppi presentavano un rallentamento della progressione dell'IRC rispetto all'anno precedente durante il quale i pazienti erano trattati con terapia standard, ma senza evidenziare significativi vantaggi di una terapia rispetto all'altra. Bianchi et al (17) hanno studiato l'effetto della terapia antiipertensiva con ACE inibitore (enalapril) e calcio antagonista (nicardipina) sulla proteinuria e sulla progressione dell'IRC. Dopo un anno di terapia, non vi è differenza fra i due farmaci nella riduzione dei valori pressori e della funzione renale; solo l'enalapril tuttavia, determi-

**TAB. II - STUDI CONTROLLATI SULL'EFFETTO DELLA DIETA IPOPROTEICA SULLA PROGRESSIONE DELL'IRC**

	Pazienti valutati	Creatinina creat. clear.	Presc. proteica g/kg/die	PCR <sup>1</sup> g/kg/die	ID <sup>2</sup> g/kg/die	ΔPCR	ΔID	Effetto
F. Locatelli (13)	226	1.5-7.0 mg/dl < 60 ml/min	0.6	0.86	0.73	0.16	0.30	—
	456		1	1.02	1.03			
	48	31-60 ml/min	0.6	0.73	—	0.22	—	—
	48		libera	0.95	—			
J.B. Rosman (10)	151	10-30 ml/min	0.4	0.57	—	0.15	—	+
	29		libera	0.72	—			
	26		libera	0.75	—			
B.U. Ihle (12)	64	3.9-11.3 mg/dl	0.4	0.75	—	0.15	—	+
	31		libera	0.90	—			
	33							

<sup>1</sup> protein catabolic rate

<sup>2</sup> intervista dietetica-stima introito proteico ricavato da intervista dietista



na una riduzione della proteinuria.

### Proteinuria

La proteinuria è un altro importante fattore di progressione dell'IRC (1, 4, 5). Maschio et al (1) hanno trovato una proteinuria più marcata nei pazienti con più rapida progressione ad eccezione dei pazienti affetti da reni policistici.

Stenvinkel et al (5) hanno evidenziato una correlazione positiva tra grado di proteinuria e progressione dell'IRC, statisticamente significativa in tutti i 108 pazienti studiati, con più alta correlazione nei pazienti con pielonefrite. Questi risultati sono in accordo con quanto riportato da altri Autori (9, 18).

### Metabolismo fosfo-calcico

Molta importanza è stata attribuita alle alterazioni del metabolismo fosfo-calcico nel corso dell'IRC.

Nel nostro studio (2) il prodotto  $Ca \times P$  correlava solo con il reciproco della creatininemia; nella nostra opinione tale prodotto semplicemente riflette il progressivo decadimento della funzione renale con un accumulo di fosforo che non è controllato sufficientemente dalla dieta e dai chelanti del fosforo. In altre parole un elevato prodotto fosfo-calcico è conseguenza dell'IRC più che un fattore di progressione.

### Altri fattori

Per quanto riguarda il trattamento dell'anemia con eritropoietina, vi sarebbe un ipotetico effetto negativo di questa terapia. In realtà occorre tener presente che i pazienti che necessitano di questa terapia sono quelli con anemia più grave associata a insufficienza renale probabilmente più progressiva.

Tra gli studi clinici finora effettuati non emergerebbe alcun effetto negativo dell'eritropoietina sulla progressione dell'insufficienza renale. Infatti Kleinman et al (19) hanno condotto uno studio randomizzato, controllato verso placebo, in 14 pazienti con IRC in fase predialitica; la correzione dell'anemia con somministrazione di eritropoietina sottocute, non ha comportato un'accelerazione nella progressione dell'insufficienza renale (reciproco della creatinina verso tempo). Anche Eschbach et al (20) in 17 pazienti hanno riscontrato un effetto positivo della terapia con eritropoietina che era in grado di correggere l'anemia cronica senza peraltro accelerare il deterioramento della funzione renale.

Infine si ritiene che i lipidi possano avere importanza nella progressione dell'IRC ma non sono state trovate significative correlazioni con il peggioramento della funzione renale negli studi sinora effettuati.

Oltre ai possibili fattori correlati al declino funzionale renale sopra citati, vi sono attualmente altri fattori di rischio emergenti (Tab. IV).

**TAB. IV - PROGRESSIONE INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI**

- Attivazione mediatori polipeptidici (tissue necrosis factor, interleuchine)
- Alterata produzione prostaglandine
- Produzione intrarenale radicali liberi ossigeno e ioni ammonio
- Aumento viscosità ematica
- Attivazione coagulazione in microcircolo renale
- Fattori endoteliali

### Conclusioni

Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica non è stato significativamente modificato dai fermenti intellettuali causati dall'ipotesi dell'iperfiltrazione glomerulare. I nostri sforzi debbono indirizzarsi all'individuazione dei pazienti con fattori prognostici di progressione cercando di influenzare positivamente la storia naturale della nefropatia di base.

Un efficace controllo pressorio è essenziale ma è ancora da dimostrare che gli ACE inibitori e i calcio antagonisti siano più efficaci nel controllare la progressione della nefropatia rispetto ai vecchi antiipertensivi anche se i risultati preliminari sembrano incoraggianti. La dieta ipoproteica diminuisce l'importanza di molti sintomi dell'uremia e potrebbe rallentarne la progressione o comunque allontanare la necessità di dialisi. La fosforemia deve essere controllata per prevenire lo sviluppo dell'iperparatiroidismo secondario e probabilmente per rallentare la stessa progressione dell'insufficienza renale.

Identificare i fattori che abbiano una relazione statisticamente significativa con la progressione dell'IRC è un punto cruciale della ricerca nefrologica.

Vi è da augurarsi che gli studi in corso possano dare una risposta affermativa

**TAB. III - STUDI CONTROLLATI SULL'EFFETTO DELLA DIETA IPOPROTEICA SULLA PROGRESSIONE DELL'IRC**

	CALCIO ANTAGONISTI	ACE INIBITORI
ART AFFERENTE: RESISTENZE	↓ ↓	↓ =
ART EFFERENTE: RESISTENZE	=	↓ ↓
COEFFICIENTE ULTRAFILTRAZIONE	↑ ?	↑
FLUSSO RENALE EFFETTIVO	↑ ↑	↑ =
FILTRAZIONE GLOMERULARE	↑ ↑	↑ ↓ =
FRAZIONE FILTRAZIONE	↓	↓



alla domanda se la combinazione degli interventi dietetici e farmacologici possa avere un effetto additivo sulla prevenzione della progressione dell'IRC.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C, et al. Factors affecting progression of renal failure in patients on long-term dietary restriction. *Kidney Int* 1987; 32 (suppl 22): 49-52.
- 2 Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al. The Northern Italian Cooperative Study Group Italy: Factors affecting chronic renal failure progression: results from a multicentre trial. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 295-302.
- 3 Rosman JB, Ter Wee PM, Meijer S, Piers-Becht TM, Sluiter WJ, Donker JM. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; ii: 1291-6.
- 4 Williams PS, Fass G, Bone JM. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med* 1988; 67: 343-54.
- 5 Stenvinkel P, Alvestrand A, Bergstrom J. Factors influencing progression in patients with chronic renal failure. *J Intern Med* 1989; 226: 183-8.
- 6 El Nahas AM, Master-Thomas A, Brady SA, et al. Selective effect of low protein diets in chronic renal disease. *Br Med J* 1984; 289: 1337-41.
- 7 Locatelli F, Alberti D, Graziani G et al. The Northern Italian Cooperative Study Group - Italy: Blood pressure and chronic renal failure (CRF) progression: results from a multicenter trial. Abstracts XXIXth Congress of EDTA-ERA 1992; 64.
- 8 Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861-8.
- 9 Luke RG. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992; 1: 18-30.
- 10 Rosman JB, Langer K, Blandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow up shows limited indications. *Kidney Int* 1989; 36 (suppl 27): 96-102.
- 11 Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9.
- 12 Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *New Engl J Med* 1989; 321: 1773.
- 13 Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Giangrande A and the Northern Italian Cooperative Study Group. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337: 1299-304.
- 14 Walker ID, Dodds RA, Hurrels TJ. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; ii: 1411-4.
- 15 Zeller K, Whittaker MDE, Sullivan L, Raskin P, Jagonson R. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1991; 2: 78-84.
- 16 Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M, et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42: 452-8.
- 17 Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Campese VW. Long term effects of Enapril and Nifedipine on urinary albumin excretion in patients with chronic renal insufficiency: a 1-year follow-up. *Am J Nephrol* 1991; 11: 131-7.
- 18 Arze RS, Ramos JM, Owen JL. The natural history of chronic pyelonephritis in the adults. *Q J Med* 1982; 204: 396-410.
- 19 Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 1989; 6: 486-95.
- 20 Eschbach J, Kelly M, Haley M. Treatment of anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158-63.