



STATINE E RENE

Roberto Bigazzi^{1,2}, Daniela Grimaldi², Stefano Bianchi²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Specialistica, USL6, Livorno

²U.O. di Nefrologia e Dialisi, USL6, Livorno

Statins and kidney disease

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide. This clinical and social problem is mainly related to the ongoing epidemic of obesity and metabolic syndrome resulting in hypertension and diabetes mellitus. CKD is a well-recognized risk multiplier for the development of cardiovascular disease (CVD), and it is widely known that CVD is the leading cause of morbidity and mortality in patients with CKD. Lipid metabolism abnormalities are commonly associated with CKD. These consist of increased levels of low-density lipoproteins (LDL), triglycerides, very-low-density lipoproteins (VLDL) and lipoprotein(a), and reduced levels of HDL cholesterol. Lipid abnormalities contribute to cardiovascular morbidity and mortality in CKD patients. Some evidence also suggests that dyslipidemia may contribute to the progression of renal disease associated with type 1 and type 2 diabetic as well as non-diabetic renal disease. In the general population, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) reduce the cardiovascular risk and prevent CVD. Similar data from secondary analyses of CKD subgroups of larger prospective trials using statins suggest a beneficial effect on cardiovascular outcomes and – albeit with more conflicting evidence – the progression of renal disease. Statins reduce blood levels of LDL cholesterol but also have multiple effects above and beyond cholesterol lowering, including direct effects on vascular tissue, kidney, bone, and glucose metabolism. The evidence linking dyslipidemia management with statins to cardiovascular disease and the decline in renal function in CKD patients will be presented in this review.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Lipid abnormality,
Chronic
kidney disease,
Cardiovascular
risk,
Statins

PAROLE CHIAVE:

Alterazioni
lipidiche,
Insufficienza
renale cronica,
Rischio
cardiovascolare,
Statine

Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Bigazzi
Dipartimento di Medicina Clinica
e Specialistica
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
USL6 Livorno
Viale Alfieri 36
57100 Livorno
e-mail: r.bigazzi@usl6.toscana.it

INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease, CKD*), intesa come presenza di una riduzione della funzione renale e/o di segni di attività di malattia, rappresenta una condizione clinica in crescita esponenziale a livello mondiale. Le ragioni di questo incremento sono numerose; le più importanti sono il progressivo invecchiamento della popolazione e il rilievo che il danno renale emergente non è conseguenza di un aumento delle nefropatie primitive, ma delle complicanze a livello renale di malattie sistemiche ad elevata prevalenza nella popolazione generale (diabete mellito di tipo II, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, ecc.).

L'aumento dell'incidenza e prevalenza della CKD ha determinato rilevanti implicazioni cliniche. Infatti,

oltre a un aumento della prevalenza di forme avanzate di malattia renale, per le quali sono necessarie terapie conservative o sostitutive specifiche complesse, è ormai ampiamente dimostrato che la CKD, sin dalle sue fasi più precoci, espone a un maggior rischio di sviluppare eventi cerebrovascolari e cardiovascolari (CV) fatali e non.

Le recenti statistiche sulla mortalità indicano che la malattia renale è la nona causa di morte negli Stati Uniti (1) e la dodicesima nel mondo (2).

L'aumentata prevalenza della CKD e delle sue complicanze ha quindi rilevanti implicazioni sia per le organizzazioni sanitarie, costrette a fronteggiare i costi sempre crescenti legati all'erogazione delle prestazioni connesse alla terapia sostitutiva (dialisi e trapianto renale) e

TABELLA I - FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI MALATTIA CV NEI PAZIENTI CON CKD STADIO I-V

Comuni alla popolazione generale	Prevalenti nel nefropatico
Età avanzata	Attività del RAAS
Ipertensione	Albuminuria/proteinuria
Colesterolo LDL	Particelle di colesterolo LDL piccole e dense
Colesterolo HDL	Lipoproteina (a)
Diabete	Anemia
Sedentarietà	Calcificazioni vascolari
Menopausa	Stress ossidativo
Familiarità per malattia CV	Infiammazione
Ipertrofia ventricolare sinistra	Malnutrizione
	Fattori trombogenerici
	Disfunzione endoteliale
	Sovraccarico di liquidi
	Iperattività simpatica

alla terapia delle sue complicanze CV, sia sulla qualità di vita di un numero sempre crescente di pazienti.

L'alto rischio CV presente in ogni fase della CKD è giustificato dalla presenza nella malattia renale di molti fattori di rischio CV, alcuni peculiari di questa condizione clinica, altri comuni alla popolazione generale ma con una prevalenza notevolmente maggiore nei pazienti con CKD (Tab. I).

Fra i numerosi fattori di rischio CV della CKD, un ruolo rilevante è sicuramente svolto dalle alterazioni del metabolismo lipidico, caratteristiche di questa condizione in tutte le sue fasi evolutive. La dislipidemia nel paziente nefropatico è infatti uno dei più importanti fattori di rischio di mortalità e morbilità CV e di progressione della malattia renale ed un inquadramento ed un trattamento corretti di essa sono fondamentali per migliorare la prognosi globale di questi pazienti.

L'incremento del rischio CV inizia sin dalle prime fasi della CKD. Lo studio realizzato dal *Kaiser Permanente Renal Registry* di San Francisco su più di un milione di adulti ha dimostrato che alla riduzione del filtrato glomerulare si associava un aumento del rischio di morte e di ospedalizzazione per tutte le cause e di eventi CV. Rispetto ai pazienti con un valore di eGFR >60 mL/min/1.73 m², il rischio di morte aumentava del 17% se il eGFR era compreso tra 45 e 59 mL/min/1.73 m² e del 600% se il eGFR era <15 mL/min/1.73 m², mentre il rischio di eventi CV variava rispettivamente del 43% e del 343% rispettivamente (Fig. 1).

È inoltre ormai ben dimostrato come i vari fattori di rischio CV, tradizionali e non, maggiori o minori, siano responsabili del deterioramento, anche modesto, della funzione renale. In altri termini, il danno funzionale renale, anche quando espresso dalla sola comparsa di una modestissima proteinuria, non solo risente nella sua progressione dei medesimi fattori di rischio delle malat-

tie CV, ma assume a sua volta un peso apparentemente determinante nell'aggravare il livello di rischio globale, l'incidenza di eventi e il grado di morbilità e mortalità.

Questa rassegna ha come obiettivo quello di descrivere le alterazioni del metabolismo lipidico tipiche della malattia renale cronica e il loro rapporto con la patologia cardiovascolare (CV) e con la progressione del danno renale del paziente con CKD. Infine verranno illustrati gli studi a supporto di un intervento farmacologico come efficace mezzo di prevenzione del danno cardiovascolare e renale in questi pazienti.

LE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPIDICO NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

La CKD si accompagna a importanti alterazioni sia quantitative che qualitative a carico delle lipoproteine circolanti. Queste alterazioni variano a seconda dello stadio di malattia ma sono presenti durante tutta la storia naturale di questa, dai suoi stadi più precoci fino alla ESRD in terapia sostitutiva. È importante sottolineare che le alterazioni del profilo lipidico del paziente nefropatico cronico tradizionalmente riportate sono spesso quelle tipiche della forma più avanzata di malattia renale. Tuttavia nel recente passato abbiamo imparato a dividere, in base alla gravità, la malattia renale cronica in stadi successivi e nella pratica clinica abbiamo cercato di fare uno *screening* precoce della malattia renale con la conseguenza che sempre più numerosi sono i pazienti in stadio 2 e 3 che vengono arruolati nei nostri ambulatori di nefrologia. Così facendo abbiamo potuto constatare che il fenotipo del paziente nefropatico cronico soprattutto negli stadi precoci di malattia è sempre più simile, anche in termini di rischio aterogeno, a quello osservato nel paziente

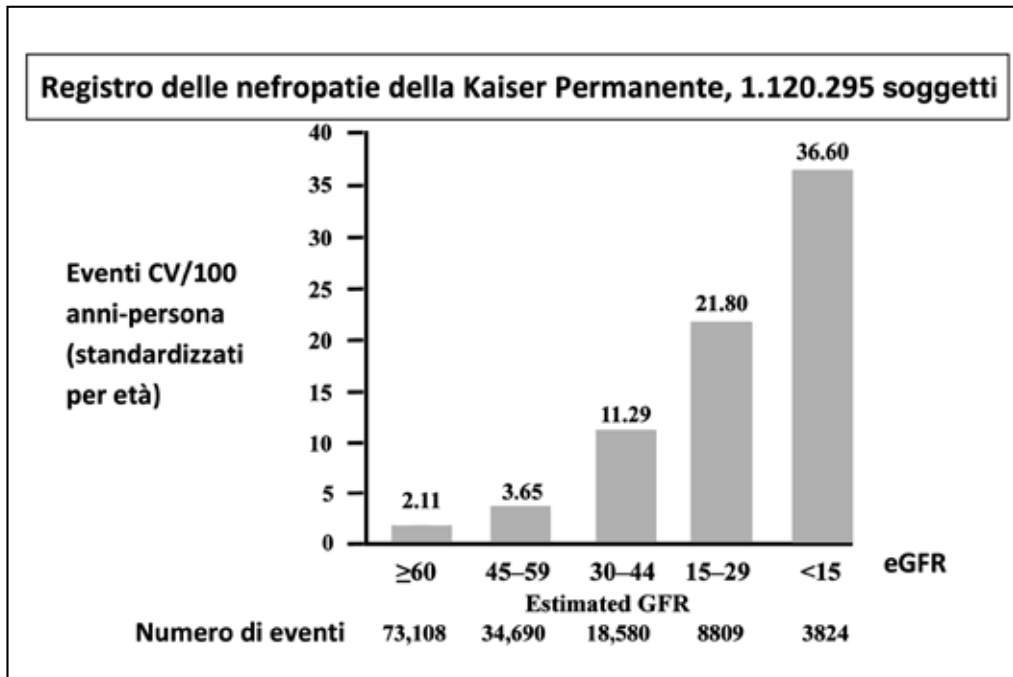


Fig. 1 - Percentuale di eventi cardiovascolari in rapporto alla progressiva diminuzione del eGFR (ref. 4).

sovrappeso od obeso, con diabete mellito di tipo II o sindrome metabolica (<http://www.usrds.org/2010/view/default.asp>).

Le anomalie quantitative caratteristiche, identificabili in misura differente nei diversi stadi della malattia, sono rappresentate da un aumento dei trigliceridi plasmatici, da una riduzione del colesterolo HDL (*High Density Lipoprotein*) e da valori di colesterolo totale e colesterolo LDL (*Low Density Lipoprotein*) che possono essere ridotti, nella norma o lievemente aumentati. Questi parametri sono quelli usualmente utilizzati nella pratica clinica per stratificare il rischio CV ma, nel paziente con CKD, con l'eccezione di quanto avviene nel paziente intensamente proteinurico o in modo ancora più accentuato nella sindrome nefrosica, non rendono immediatamente percepibile l'entità di tale rischio e pertanto possono far sottovalutare le reali modificazioni proaterogene del quadro dislipidemico di questi pazienti. Infatti, assieme ad alterazioni quantitative, nella CKD si associano importanti modificazioni della "qualità" delle lipoproteine.

Gli studi epidemiologici in nostro possesso indicano che circa il 40-50% dei pazienti con CKD presenta ipertrigliceridemia, mentre un aumento del colesterolo totale si riscontra solo nel 20-30% dei casi e in particolare l'aumento del colesterolo LDL è osservabile solo in una percentuale minore di pazienti. L'incremento dei trigliceridi è riconducibile sia a un'aumentata produzione che a una ridotta clearance di queste lipoproteine (3).

La prima condizione si verifica come conseguenza della ridotta tolleranza ai carboidrati caratteristica del-

la CKD e dell'aumentata sintesi di lipoproteine a densità molto bassa (*Very Low Density Lipoprotein, VLDL*) da parte del fegato (4).

Una ridotta clearance dei trigliceridi è essenzialmente dovuta a una minore attività della lipoproteinlipasi (LPL) e della lipasi epatica, riconducibile sia a una riduzione quantitativa e qualitativa del *pool* enzimatico, aggravata nel paziente in trattamento emodialitico dalla ciclica somministrazione di eparina (5), sia a un incremento nel plasma di fattori inibenti questi sistemi enzimatici (6, 7).

La ridotta attività lipasica nella CKD può anche essere causata, o almeno aggravata, da una ridotta sintesi di LPL indotta da elevati livelli di paratormone e dall'insulino-resistenza (8).

L'incompleto catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi fa sì che si accumulino particelle a elevato potere aterosclerotico, usualmente denominate *remnants* (9).

Gli elevati livelli di trigliceridi non sono sufficienti a spiegare il significativo aumento del rischio CV nel paziente con insufficienza renale cronica, meglio comprensibile quando si considerano globalmente le variazioni del profilo lipidico della CKD.

La riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo HDL, con conseguente aumento del rapporto LDL/HDL, è l'altra costante alterazione del profilo lipidico osservabile nella CKD. La sua prevalenza si aggira intorno al 45% negli stadi avanzati della CKD, valore significativamente superiore rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (28%).

Oltre che ridotto quantitativamente, l'HDL colesterolo appare anche significativamente disfunzionante nella CKD, condizione nella quale questa lipoproteina non svolge le funzioni protettive antiaterosclerotiche che le sono proprie ma sembra piuttosto comportarsi come marcatore di una fase infiammatoria cronica.

Come conseguenza di quanto detto, le alterazioni quantitative e qualitative del colesterolo HDL portano a una ridotta attività di queste lipoproteine, con conseguente azione pro-aterosclerotica.

Per quanto riguarda i livelli circolanti del colesterolo totale e del colesterolo LDL, usualmente poco modificati nella CKD, deve essere ricordato che queste lipoproteine vanno incontro a importanti modificazioni qualitative, strutturali e di funzione. È infatti caratteristico della CKD un aumento delle particelle di colesterolo LDL "piccole e dense" (sd LDL-c), delle particelle di colesterolo LDL ossidate e delle lipoproteine a densità intermedia (*Intermediate Density Lipoprotein*, IDL). Queste lipoproteine "modificate", grazie a una maggiore affinità per i macrofagi, penetrano nella parete vascolare e partecipano alla formazione delle cellule "schiumose" (*foam cells*), costituenti fondamentali nella formazione della placca aterosclerotica.

Di frequente riscontro nei pazienti con CKD è inoltre un aumento dei livelli circolanti della lipoproteina (a) [Lp(a)] (10-13), fattore di rischio indipendente di aterosclerosi e di eventi ischemici coronarici. La Lp(a) è definibile come una particella di colesterolo LDL aberrante che presenta una struttura simile al plasminogeno. La Lp(a) compete con il plasminogeno per il legame con la fibrina, inibendo di conseguenza la fibrinolisi e avendo, pertanto, un'azione protrombotica (14).

L'aumento della Lp(a) nell'insufficienza renale è dovuta a una ridotta *clearance* (15) e i valori più elevati si osservano nei pazienti in terapia dialitica peritoneale (12).

In conclusione, la CKD si associa a un quadro di dislipidemia proaterogena. Le alterazioni del profilo lipidico sono sia di tipo quantitativo che qualitativo e sicuramente contribuiscono, nelle varie fasi della malattia renale, alle elevate morbilità e mortalità CV che caratterizzano i pazienti nefropatici, oltre ad accelerare la progressione del danno renale verso stadi di maggiore compromissione funzionale.

LA DISLIPIDEMIA COME FATTORE PREDITTIVO DI MORBIDITÀ E MORTALITÀ CARDIOVASCOLARI E DI PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Nella popolazione generale, alti valori di colesterolo totale e di colesterolo LDL e ridotti valori di colesterolo HDL sono associati a un aumento del rischio CV su base aterosclerotica (15) con una relazione lineare tra

incidenza di eventi vascolari secondari ad aterosclerosi e livelli di colesterolemia.

Il rischio di mortalità e morbilità CV è notevolmente aumentato nei pazienti con CKD, i quali nella maggior parte dei casi muoiono per eventi CV prima di arrivare alla ESRD (16).

Sicuramente le alterazioni lipidiche giocano un ruolo importante nella prognosi CV e renale del paziente anche se i rapporti tra valori di colesterolemia ed eventi nei pazienti con CKD appaiono più complessi e meno noti. Una prima spiegazione di questo fatto è legata alla mancanza di evidenze epidemiologiche che abbiano indagato il rapporto tra dislipidemia ed eventi CV nel paziente con CKD. Inoltre questo rapporto, per esempio nei pazienti in emodialisi, differisce da quanto osservato nella popolazione generale (dove, per esempio, tanto più bassi sono i valori di colesterolo LDL circolanti tanto minore è l'incidenza di eventi CV e viceversa) ed è rappresentato da una curva a "U". In questi pazienti, contrariamente a quanto osservato nella popolazione generale, bassi valori della colesterolemia si associano a un aumento della mortalità CV e per tutte le cause (17-19). Si parla, pertanto, di "inversione" del significato clinico del fattore di rischio ipercolesterolemia nella CKD in terapia sostitutiva (20), fatto questo verosimilmente legato alla frequente associazione della presenza di bassi livelli di colesterolo circolante a uno stato di malnutrizione e di infiammazione presente in molti pazienti emodializzati e di per sé associato a una sfavorevole prognosi CV (19, 21-26).

Al di là di questa condizione, nel paziente con malattia renale cronica in stadio meno avanzato e in assenza di uno stato infiammatorio, i livelli della colesterolemia e in misura minore della trigliceridemia correlano con l'incidenza di coronaropatia ischemica acuta (27) (Fig. 2).

Il rapporto fra dislipidemia e comparsa o aggravamento di un danno renale preesistente è ancora più complesso. Nei soggetti con una funzione renale normale la dislipidemia anche severa, quale quella osservata nelle ipercolesterolemie familiari, generalmente non determina alcun danno renale, a differenza di quanto osservato in numerosi modelli sperimentali animali, probabilmente perché i glomeruli nell'uomo hanno dei meccanismi di protezione più efficienti che impediscono l'accumulo di lipoproteine e perché i pazienti affetti da gravi dislipidemie muoiono per malattie CV prima di sviluppare un danno renale. Alterazioni delle lipoproteine circolanti quali quelle osservate nella CKD, al contrario, sembrano favorire anche nell'uomo una più rapida progressione di un danno renale preesistente.

Schaeffner et al. hanno seguito per 14 anni 4483 pazienti arruolati nel *Physicians' Health Study*, appa-

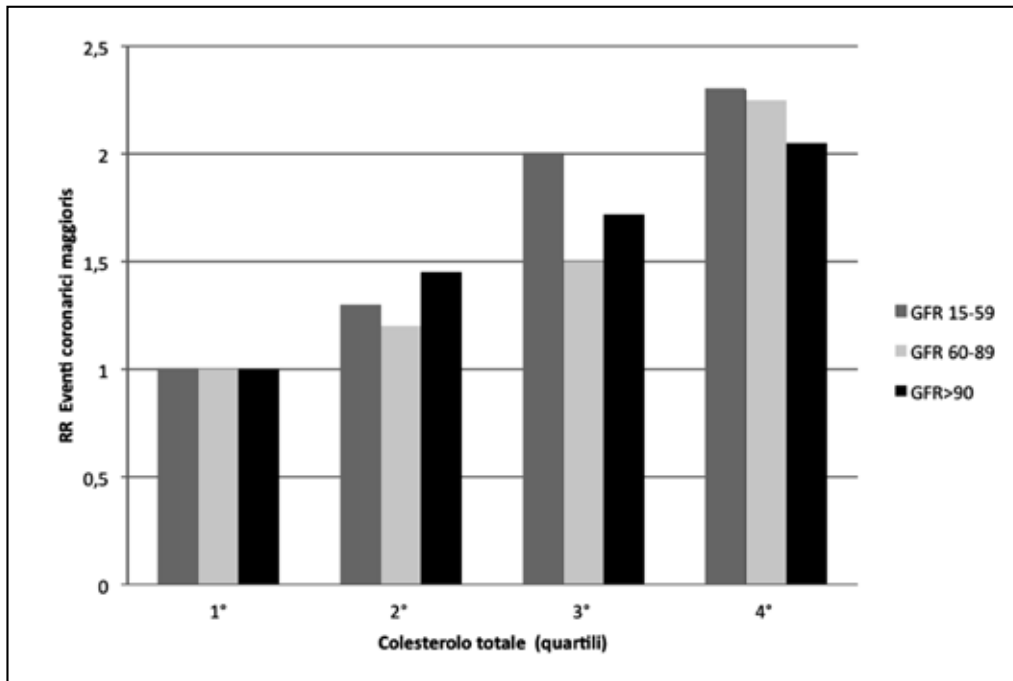


Fig. 2 - Rapporto tra valori di colesterolo totale ed eventi cardiovascolari maggiori in 17.898 pazienti con CKD seguiti per 10.5 anni.

rentemente sani e con una creatininemia <1.5 mg/dL, dimostrando una correlazione tra le anomalie del profilo lipidico, soprattutto una riduzione del colesterolo HDL, e lo sviluppo di disfunzione renale (28). Questo dato è confermato dallo studio di Hsu che evidenziava che il rischio di sviluppo di una CKD è aumentato in presenza di diabete e di elevati valori di emoglobina glicata e di colesterolo totale (29).

I meccanismi mediante i quali i lipidi possono contribuire a una maggiore progressione del danno renale non sono completamente noti. A livello glomerulare sono state osservate cellule schiumose, che sono il risultato di un uptake di lipoproteine modificate dai macrofagi (30). Anche per le LDL ossidate è stato riconosciuto un ruolo nel danno renale, perché esse stimolano la produzione di citochine infiammatorie e fibrogeniche che sono responsabili di apoptosi delle cellule mesangiali (31). Queste lipoproteine modificate aumentano la produzione di specie reattive dell'O₂, esse stesse in grado di indurre a livello glomerulare infiammazione e quindi fibrosi.

Ne derivano una maggiore produzione di proteine della matrice e di collagene e un'aumentata apoptosi delle cellule endoteliali (32). Inoltre le LDL ossidate aumentano la produzione di sostanze vasoattive come l'endotelina e il trombossano e aumentano il rilascio di renina dalle cellule iuxtaglomerulari.

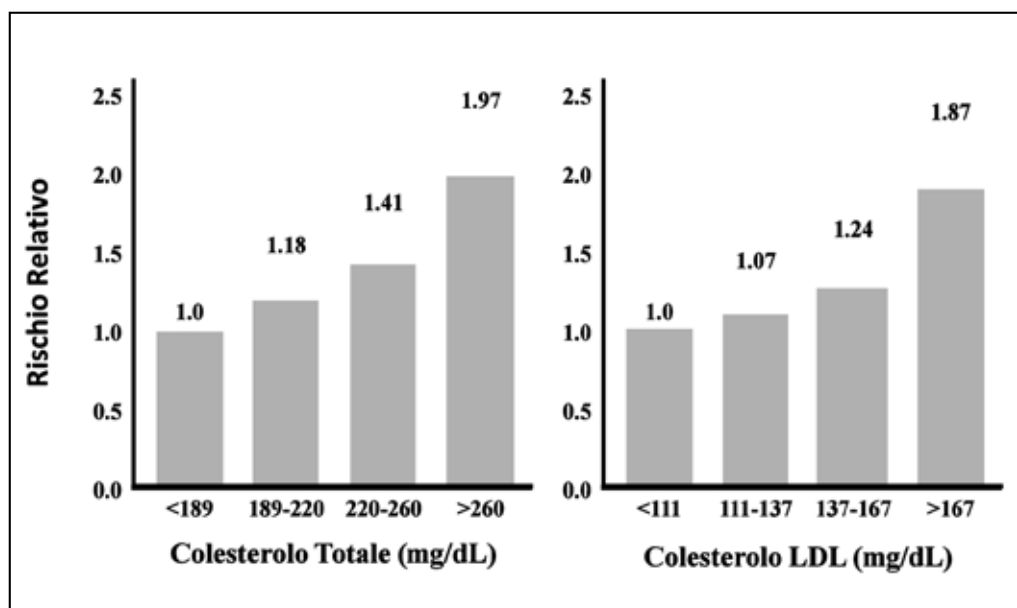
È stata riportata, in presenza di elevati valori di LDL ossidate circolanti, anche una ridotta produzione di ossido nitrico a livello glomerulare con conseguente di-

sfunzione endoteliale. Nel paziente con diabete mellito tipo II la glicazione delle LDL contribuisce alla maggiore ossidazione delle stesse aumentando i livelli circolanti. È opportuno ricordare che il paziente con CKD è particolarmente esposto al danno ossidativo in quanto presenta una minore efficacia dei sistemi antiossidanti circolanti e tissutali.

Nonostante non siano disponibili studi designati a valutare il rapporto tra dislipidemia e progressione del danno renale, l'analisi *post hoc* di studi, nei quali un *follow-up* sufficientemente prolungato ha permesso di osservare il comportamento della funzione renale nel paziente con CKD di varia eziologia, ha evidenziato che la presenza di dislipidemia correlava con una più rapida progressione del danno renale. In particolare, in pazienti con nefropatia diabetica conclamata che presentavano quindi proteinuria clinica e deficit di grado medio-avanzato della funzione renale, i livelli basali di colesterolo totale e di colesterolo LDL correlavano direttamente con il peggioramento funzionale renale (espresso come raddoppio della creatininemia) e con il raggiungimento della ESRD (Fig. 3).

In conclusione, pur in assenza di una forte evidenza proveniente da studi clinici disegnati specificamente per valutare il rapporto tra alterazioni lipidiche ed eventi CV e renali, è possibile concludere che anche nei pazienti con CKD la presenza di dislipidemia è un importante fattore che contribuisce a una sfavorevole prognosi CV e renale.

Fig. 3 - Colesterolo totale e colesterolo LDL quali predittori di rischio renale (sviluppo di insufficienza renale cronica terminale) nello studio RENAAL.



LA TERAPIA DELLA DISLIPIDEMIA NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Statine e protezione cardiovascolare

Considerando che le alterazioni del profilo lipidico della malattia renale cronica rappresentano un insieme di modificazioni quantitative e qualitative provviste di un forte significato proaterogeno e che è dimostrato un rapporto fra queste alterazioni e la prognosi CV e renale dei pazienti con CKD, risulta evidente il potenziale effetto positivo del trattamento della dislipidemia sulla prognosi di questi pazienti.

L'elevato rischio cardiovascolare del paziente con CKD non è inferiore a quello osservato in pazienti con pregressi eventi ischemici coronarici e quindi, da un punto di vista della stratificazione del rischio CV, la presenza di una riduzione della funzione renale associata o meno ai segni di attività di malattia renale è sufficiente per identificare una condizione ad altissimo rischio di sviluppare eventi (33-36).

La terapia della dislipidemia nel paziente nefropatico si avvale essenzialmente dell'uso delle statine e la maggior parte delle informazioni presenti in letteratura sulla terapia ipolipemizzante nel paziente con CKD si riferisce a studi che hanno utilizzato questi farmaci. I dati presenti in letteratura per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci in grado di intervenire sui valori dei trigliceridi e del colesterolo HDL, che peraltro costituiscono le alterazioni più caratteristiche della dislipidemia del paziente nefropatico, sono scarsi e non sono in grado di fornire indicazioni terapeutiche precise.

Le statine costituiscono un insieme di farmaci che agiscono come inibitori selettivi dell'enzima 3-idrossi-3metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi; questo enzima catalizza la tappa iniziale e limitante nella biosintesi del colesterolo intracellulare a livello epatico. La riduzione del colesterolo intracellulare, attraverso un meccanismo di "up-regulation" del sistema enzimatico, aumenta l'espressione dei recettori delle LDL a livello epatico e di vari altri tessuti. Ne consegue un aumento della clearance di queste sostanze che vengono allontanate più rapidamente dal plasma.

Inoltre, esiste ormai un'importante evidenza proveniente dalla letteratura scientifica che ha dimostrato come le statine non si limitano a ridurre i livelli circolanti del colesterolo LDL, effetto che temporalmente è osservabile a partire da 48-72 ore e che si rende evidente dopo circa 10 giorni dall'assunzione del farmaco, ma che esse esercitano un effetto terapeutico molto più complesso conseguente alla rapida riduzione del mevalonato in circolo, osservabile già dopo 2 ore dall'assunzione di questi farmaci. La rapida inibizione della sintesi del mevalonato e di conseguenza di tutte le proteine sintetizzate "a valle" di questa cascata enzimatica ha importanti effetti biologici non ancora del tutto definiti nella loro rilevanza clinica. Gli effetti "non lipidici" delle statine, usualmente definiti "pleiotropici", sono numerosi e probabilmente partecipano, assieme all'effetto "lipidico" tradizionale, a determinare i benefici effetti anti aterosclerotici osservati con questi farmaci (40) (Fig. 4).

Le statine hanno ampiamente dimostrato la propria



Fig. 4 - Effetti "non lipidici" delle statine, usualmente definiti "pleiotropici".

capacità di ridurre la mortalità e la morbilità CV nella popolazione generale, sia in prevenzione primaria che secondaria. Purtroppo la maggior parte degli studi di intervento farmacologico con statine non ha incluso, per motivi diversi, pazienti che presentavano una CKD, condizione che spesso, al contrario, ha rappresentato un vero e proprio criterio di esclusione. I dati in nostro possesso, derivanti da studi clinici randomizzati che includevano un sufficiente numero di pazienti con CKD, hanno prodotto risultati contrastanti anche se sostanzialmente positivi circa la possibilità che una riduzione dei valori di colesterolo LDL circolanti si associ a una riduzione della morbilità e mortalità CV nei pazienti nefropatici con benefici non diversi da quelli osservati in una popolazione senza CKD. I risultati dello studio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) (37, 38) indicano che la somministrazione di atorvastatina a basso dosaggio (10 mg/die) induce, nei pazienti con ridotta funzione renale (eGFR <60 mL/min/1.73 m²), un beneficio sugli *end points* CV maggiori che risultava addirittura superiore a quanto osservato in pazienti con normale funzione renale.

Un'analisi combinata degli studi CARE, LIPID e WO-S-COPS, tutti effettuati con pravastatina, su un ampissimo numero di pazienti (*Prospective Pravastatin Pooling*), ha confermato che la terapia con statine in pazienti con CKD induce un importante beneficio sugli *end points* CV maggiori (39).

Un simile effetto benefico sugli *end points* CV maggiori è stato anche osservato in prevenzione primaria in soggetti con valori di colesterolo LDL non elevati, valori di PCR >2 mg/dL ed eGFR <60 mg/dL/1.73 m² arruolati nello studio Jupiter (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). In questi pazienti il trattamento con rosuvastatina 20 mg/die ha infatti significativamente ridotto l'incidenza di MI non fatale, *stroke* non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, procedure di rivascolarizzazione e morte cardiovascolare rispetto a quanto osservato in coloro che assumevano placebo (40).

Lo studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (41), che ha arruolato 9.438 pazienti con CKD (creatinina sierica ≥1.7 mg/dL per gli uomini e ≥1.5 mg/dL nelle donne), di cui 3056 in dialisi, senza storia di infarto del miocardio o di rivascolarizzazioni coronariche, è il primo studio prospettico intenzionalmente disegnato per rispondere al quesito se nel paziente nefropatico cronico l'uso di una strategia terapeutica (in questo caso la combinazione di simvastatina ed ezetimibe) è in grado di ridurre l'elevato rischio CV. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere ezetimibe 10 mg/die più simvastatina 20 mg/die oppure placebo. L'*end point* primario, ossia il rischio di eventi aterosclerotici maggiori, definiti come infarto del miocardio, morte per cause coronariche, *ictus* ischemico o

rivascolarizzazioni, era ridotto del 16.5% in chi aveva assunto l'associazione ezetimibe più simvastatina rispetto al placebo ($p=0.0022$), senza che si riscontrasse un aumento di miopatia, epatotossicità o complicanze biliari.

Le recenti Linee Guida europee (39) stabiliscono che i soggetti con CKD sono pazienti a elevato rischio CV e per questo devono essere trattati con statine in monoterapia o in combinazione con altri farmaci allo scopo di raggiungere un *target* di colesterolo inferiore a 70 mg/dL.

L'indicazione a raggiungere valori *target* di LDL colesterolo così bassi nei pazienti con CKD viene da alcuni studi che recentemente hanno dimostrato come l'utilizzo in questi pazienti di dosi elevate di statine sia in grado di migliorare ulteriormente la loro prognosi cardiovascolare e renale.

Lo studio TNT (*Treating to New Targets*) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi di atorvastatina 80 mg/die e 10 mg/die. Lo studio ha arruolato circa 10.000 pazienti con malattia coronarica stabile e valori di colesterolo LDL <250 mg/dL con lo scopo di raggiungere un *target* di colesterolo LDL nei pazienti trattati con atorvastatina 80 mg inferiore rispetto a quello raccomandato dalle Linee Guida (100 mg/dL) e di verificare se questo si traducesse in un rischio cardiovascolare minore rispetto ai pazienti trattati secondo criteri *standard*.

Nei pazienti trattati con 10 mg/die di atorvastatina, i livelli di colesterolo LDL si riducevano a 101 mg/dL, mentre in quelli trattati con 80 mg a 77 mg/dL (42).

L'*end point* primario che comprendeva la morte cardiovascolare, l'infarto miocardico non fatale, la rianimazione dopo un arresto cardiaco e l'*ictus* (fatale o non fatale) era raggiunto nel 10.9% di pazienti trattati con 10 mg di atorvastatina e nell'8.7% di quelli trattati con 80 mg, con una riduzione del rischio del 22% in quest'ultimo gruppo.

La sottoanalisi di questo studio che ha compreso più di 3000 pazienti con CKD prevalentemente in stadio 3 e pochi in stadio 4 ha confermato, al pari dell'insieme dei pazienti arruolati, che il loro trattamento con alte dosi di atorvastatina (80 mg) è in grado di ridurre il rischio relativo di comparsa del primo evento CV rispetto alle basse dosi (10 mg). Inoltre, nei pazienti con CKD tale riduzione si è dimostrata del 32%, valore assai più elevato rispetto al 15% dei soggetti senza CKD (43).

Quindi l'elevato rischio CV associato alla condizione di CKD nello studio TNT si è fortemente ridotto, anche se non è stato del tutto eliminato, quando questi pazienti venivano trattati con alte dosi di atorvastatina, al punto che il rischio CV residuo era identico a quello osservato nei pazienti senza CKD trattati con basse dosi di statina.

Statine e protezione renale

Per quanto riguarda l'effetto di questi farmaci sulla progressione della malattia renale i dati in nostro possesso sono meno concordanti. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato che le statine sono in grado di determinare un rallentamento della progressione del danno renale, specie nei soggetti con insufficienza renale lieve-moderata, mentre altri non hanno dimostrato alcun effetto benefico (44-54).

La maggior parte delle informazioni disponibili circa l'uso delle statine nei pazienti con CKD deriva dall'analisi secondaria post hoc di grandi studi di intervento con statine in prevenzione primaria e secondaria, non specificamente disegnati per valutare end points di tipo CV in pazienti con CKD ma che comunque ne includevano un numero significativo.

Un'analisi post hoc dello studio CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*) (55), eseguita su circa 700 pazienti trattati con pravastatina, con lo scopo di verificare l'effetto cardioprotettivo, confermava l'efficacia di questa statina nel ridurre gli eventi CV del paziente con CKD e inoltre dimostrava che non vi era alcuna differenza nella riduzione del eGFR fra i soggetti trattati con pravastatina e quelli con placebo, durante il *follow-up* dello studio, se era presente un'insufficienza renale cronica moderata; al contrario, si osservava un significativo rallentamento nella progressione del danno renale nel gruppo trattato con pravastatina, se vi era un'insufficienza renale severa e se i pazienti presentavano proteinuria clinica. L'analisi del comportamento dello stato infiammatorio nei soggetti inclusi nello studio CARE, valutato con la determinazione della PCR hs (*c reactive protein high sensitivity*), evidenziava che l'effetto nefroprotettivo, osservato nei pazienti proteinurici, era, almeno in parte, giustificato da un maggiore effetto antinfiammatorio indotto dalla statina in questi pazienti rispetto a quanto osservato in coloro che assumevano placebo.

Risultati simili sono riportati dagli studi ALLIANCE (*Aggressive Lipid Lowering to Alleviate New Cardiovascular Endpoints*) (56) e GREACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) (57). In questi studi si è osservato un miglioramento della funzione renale con l'utilizzo di una statina, atorvastatina, rispetto a un "usual care" o nessun trattamento, in pazienti coronaropatici cronici. In particolare nello studio ALLIANCE si è osservata una stabilizzazione dei valori della clearance della creatinina utilizzando atorvastatina ai dosaggi di 10 mg/die o 80 mg/die. Al contrario nel gruppo trattato con "usual care" che non utilizzava una statina i valori della clearance della creatinina declinavano nel tempo. Nello studio GREACE è stato dimostrato che nei pazienti con alterata funzione renale (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) trattati con atorvastatina i valori del-

la *clearance* della creatinina dopo 3 anni di *follow-up* erano significativamente più elevati rispetto a quelli osservati nel gruppo di pazienti con CKD che non assumevano una statina.

Nello studio di Bianchi et al. è stato evidenziato che un anno di terapia effettuata con atorvastatina, alla dose massima utilizzata di 40 mg/die in pazienti con nefropatia cronica, proteinuria e insufficienza renale, determinava una riduzione significativa della proteinuria e una minore progressione del danno renale, rispetto a quanto osservato nei pazienti che non assumevano questa statina (58).

Un'ulteriore conferma dell'effetto positivo delle statine sulla funzione renale è data dalla sottoanalisi dello studio TNT. Dall'intera popolazione dello studio TNT (10.001 soggetti), sono stati valutati nel sottostudio renale 7965 pazienti di cui 3977 randomizzati ad atorvastatina 10 mg/die e 3988 ad atorvastatina 80 mg/die. La funzione renale era valutata mediante la formula MDRD, un modello statistico in grado di determinare i valori del GFR (espresso come valore stimato, mL/min/1.73 m²) utilizzando i valori della creatinina sierica, l'età, il sesso e la razza del paziente. In base ai valori del eGFR i pazienti venivano suddivisi in coloro che presentavano un eGFR >60 mL/min/1.73 m² definiti pazienti senza CKD o con una CKD (eGFR <60 mL/min/1.73 m²). Durante il *follow-up* dello studio si osservava un aumento dei valori del eGFR in entrambi i gruppi, ma tale incremento risultava significativamente maggiore nel gruppo di pazienti in trattamento con atorvastatina 80 mg/die (+8.4%) rispetto al gruppo trattato con 10 mg/die (+5.6%).

Questo sottostudio ha dimostrato che, analogamente al miglioramento del profilo lipidico e alla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori osservati nella popolazione inclusa nel TNT, l'utilizzo di atorvastatina, a elevato dosaggio, induce un benefico effetto nefroprotettivo senza determinare un aumento degli eventi avversi (54, 59).

Recentemente abbiamo confrontato in pazienti con CKD secondaria a patologie glomerulari primitive, proteinuria clinica e ipertensione arteriosa l'effetto di una terapia "intensiva" (comprendente Ace inibitori, sartani, statine ad alto dosaggio e inibitori dell'aldosterone) rispetto a una terapia "convenzionale" (comprendente Ace inibitori e statine a basso dosaggio) sulla proteinuria e sulla velocità di progressione del danno renale (60). I pazienti trattati con terapia "intensiva" (i quali raggiungevano valori di pressione arteriosa e di colesterolo LDL particolarmente bassi) mostravano, rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale, una significativa maggiore riduzione della proteinuria e una più lenta progressione del danno renale, in un *follow-up* di tre anni.

Sempre nel 2010 sono stati comunicati e in segui-

to riportati sul sito *Clinical trials clin. Gov.* (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=planet>) i risultati di due studi clinici randomizzati e controllati, PLANET I e II (*Prospective evaluation of proteinuria and renal function in diabetic and non-diabetic patients with progressive renal disease*), che hanno valutato rispettivamente gli effetti della somministrazione di due statine diverse (atorvastatina 80 mg/die, rosuvastatina 10 e 40 mg/die) sull'escrezione urinaria di proteine e sulla funzione renale in pazienti ipercolesterolemici e proteinurici, in terapia da almeno 3 mesi con dosi stabili di farmaci antagonisti del RAAS. Lo studio PLANET I ha coinvolto 325 pazienti con diabete tipo 1 e 2, mentre il PLANET II ha arruolato 220 pazienti non diabetici. L'utilizzo di atorvastatina ha ridotto significativamente la proteinuria senza avere effetti negativi sulla funzionalità renale; al contrario la somministrazione di rosuvastatina ha indotto un declino significativo della funzione renale senza avere nessun effetto sulla proteinuria. Nello studio PLANET I l'atorvastatina ha determinato una riduzione della proteinuria pari al 15% rispetto ai valori basali mentre rosuvastatina ai due dosaggi utilizzati non ha indotto alcuna modificazione della proteinuria. Nello studio PLANET II l'atorvastatina ha ridotto la proteinuria di oltre il 20% rispetto ai valori basali mentre, come nello studio effettuato in pazienti diabetici, non si evidenziava alcun effetto significativo sulla proteinuria nei pazienti trattati con rosuvastatina. In entrambi gli studi, quando è stato analizzato il comportamento del eGFR durante un *follow-up* di 52 mesi, il trattamento con atorvastatina ha determinato una riduzione del eGFR di circa 1-2 mL/min/1.73 m², mentre quello con rosuvastatina al dosaggio di 10 mg/die ha indotto una riduzione di circa 4 mL/min/1.73 m² e quello con rosuvastatina al dosaggio maggiore una riduzione di quasi 8 mL/min/1.73 m². Nei pazienti non diabetici, gli effetti dei diversi trattamenti sulla funzione renale sono stati simili a quelli osservati nei soggetti diabetici, anche se leggermente meno pronunciati.

Nel 2010 è stata pubblicata una sotto analisi renale dello studio "Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention" che aveva dimostrato che la somministrazione di 20 mg/die di lovastatina, rispetto al placebo, riduceva gli *end point* CV in una popolazione di militari americani che non avevano manifestato precedenti eventi CV. Questa analisi ha evidenziato che gli effetti benefici sugli *end points* CV erano presenti anche in pazienti con CKD, definiti dalla presenza di valori di eGFR <60 mL/min/1.73 m². Nessun effetto positivo sulla progressione del danno renale era osservabile in questo studio, non essendo documentabile alcuna differenza in termini di miglioramento della funzione renale tra coloro che assumevano lovastatina e quelli trattati con placebo (61).

La discordanza dei dati in nostro possesso sull'effetto favorevole della terapia con statine sulla progressione del danno renale non permette al momento di raccomandare tale terapia per la sola protezione renale, rimanendo la terapia con questi farmaci indicata soprattutto per la prevenzione in questi pazienti degli eventi CV.

Statine nel trapianto renale

I pazienti portatori di trapianto renale presentano un quadro di severa dislipidemia aterogena e un rischio molto elevato di presentare eventi CV fatali e non. Numerosi studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato che l'utilizzo di statine, in particolare di fluvastatina, utilizzata nello studio ALERT (*Assessment of Lescol in Renal Transplant*), il più importante per numero di pazienti e durata del *follow-up*, riduce significativamente in questa popolazione di pazienti l'incidenza dei più importanti *end points* CV. Risultati meno univoci sono invece quelli relativi alla possibilità che in pazienti portatori di trapianto renale l'utilizzo di statine possa esercitare un effetto benefico sul mantenimento della funzione renale del rene trapiantato (62, 63). Nei pazienti trapiantati renali quindi, in analogia con quanto avviene nei pazienti con CKD in terapia conservativa, la principale indicazione all'utilizzo delle statine risulta essere la protezione CV piuttosto che quella di esercitare un effetto nefroprotettivo.

Statine in emodialisi

L'utilizzo di statine nei pazienti in emodialisi ha dato risultati sostanzialmente deludenti. Infatti, sia nello studio 4D (*Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) (64) che AURORA (*A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events*) (65), non sono state rilevate differenze tra una terapia con statine e placebo relativamente a morte cardiaca, infarto miocardico non fatale e stroke, nonostante una riduzione significativa del colesterolo LDL. Tale risultato può essere almeno in parte spiegato con la differente patogenesi della malattia CV nei pazienti con CKD negli stadi iniziali rispetto a quelli che presentano ESRD. Nei pazienti con ESRD in emodialisi circa il 60-65% delle morti cardiache è dovuto a morte improvvisa e ad aritmie; inoltre in questi soggetti è aumentata la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzioni miocardiche. Meno importanti nei pazienti in emodialisi sono le lesioni aterosclerotiche a carico delle coronarie. In entrambi gli studi, le curve tendono a separarsi, a favore del trattamento con statine soltanto tardiva-

mente, dopo 3 anni, come se nel paziente dializzato, quindi con diffuse calcificazioni vascolari, tali farmaci agissero non tanto sulle lesioni preesistenti quanto sulla formazione di nuove lesioni vascolari. La sicurezza di entrambe le statine utilizzate (atorvastatina e rosuvastatina) è risultata del tutto soddisfacente non essendo stato osservato un numero di eventi avversi maggiori nei soggetti trattati con la statina rispetto a quelli che assumevano *placebo*.

Alla luce di questi studi gli Autori non raccomandano l'utilizzo routinario di una terapia con statine nei dializzati, nonostante questi soggetti siano a elevato rischio cardiovascolare. In questi studi non è stata affrontata la questione della sospensione della terapia con statine in chi la aveva iniziata in precedenza.

Nel 2010 è stata riferita una ricostruzione computerizzata dello studio 4D che include un gran numero di pazienti, con le stesse caratteristiche di quelli arruolati nello studio originale (dializzati e diabetici), valutando gli stessi *end points*. Il trattamento con atorvastatina offriva qualche beneficio, ma sempre minore rispetto ai soggetti diabetici in fase conservativa (66).

Nello stesso anno è stata comunicata un'analisi *post hoc* dello studio 4D per valutare la relazione tra i valori basali del colesterolo LDL e gli eventi cardiovascolari. Nello studio 4D erano stati trattati anche pazienti con valori di colesterolo LDL bassi, spesso conseguenza di uno stato di denutrizione, e questo ne ha probabilmente inficiato i risultati. Questa analisi ha dimostrato che elevati valori di colesterolo LDL predicono la comparsa di eventi CV nei pazienti diabetici in dialisi e che è utile trattare questi pazienti se i valori di colesterolo LDL sono >145 mg/dL (67).

L'efficacia della combinazione simvastatina-ezetimibe nel prevenire gli eventi cardiovascolari maggiori, in particolare *ictus* ischemico, procedure di rivascolarizzazione coronarica e, al limite della significatività statistica, infarto miocardico non fatale, si è mostrata in tutti i sottogruppi dello studio Sharp (45), indipendentemente dalla gravità dell'insufficienza renale con qualche dubbio nei pazienti in emodialisi. In questi pazienti, infatti, l'efficacia non è risultata significativa, ma i *test* statistici di eterogeneità non hanno dimostrato alcuna differenza tra dializzati e non, per cui si può ragionevolmente sostenere che l'azione preventiva si estenda su tutto lo spettro dei pazienti con malattia renale cronica. Il diverso risultato dello studio Sharp rispetto a quello di altre statine usate in AURORA (3) e 4D (4) che erano rispettivamente rosuvastatina 10 mg e atorvastatina 20 mg è difficilmente ascrivibile alla potenza ipocolesterolemizzante dell'associazione simvastatina-ezetimibe. Gli studi precedenti erano stati eseguiti esclusivamente su pazienti in emodialisi e que-

sto può avere influito sull'esito. Nello SHARP solo il 15% dei pazienti era in dialisi, ma molti sono andati incontro a dialisi proprio durante lo studio per un peggioramento naturale della funzione renale. È verosimile che la diversità dei risultati tra SHARP e studi precedenti sia da ascrivere più che alle differenze della popolazione studiata alla debole potenza statistica di AURORA e 4D che erano stati condotti su casistiche troppo piccole e in cui si sono verificati pochi eventi cardiovascolari.

Gli studi attualmente disponibili confermano il buon profilo di tollerabilità delle statine nei pazienti con CKD, nei dializzati e nei trapiantati (68-72). Come per tutti i farmaci, comunque, anche per quanto riguarda l'utilizzo delle statine, è sempre opportuno valutare con attenzione, al momento della decisione terapeutica, il bilancio tra potenziali benefici ed effetti collaterali.

CONCLUSIONI

I pazienti con malattia renale cronica hanno un elevato rischio cardiovascolare. L'interazione bidirezionale tra CKD e CVD è dimostrata dal fatto che la presenza della malattia CV accelera la progressione della CKD e viceversa. Analogamente tutte le opzioni terapeutiche che migliorano il decorso clinico della malattia cronica in un sistema migliorano la prognosi anche dell'altro. Per ottimizzare gli *outcomes* cardiovascolari sono fondamentali la correzione dei fattori di rischio comuni quali ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, albuminuria e fumo e l'appropriato blocco del sistema renina angiotensina aldosterone e dell'antiaggregazione piastrinica. La correzione del profilo lipidico è fondamentale in questi pazienti per la riduzione del rischio cardiovascolare e della progressione del danno renale.

Dai dati attualmente disponibili si evince che l'utilizzo delle statine è sicuro ed efficace negli stadi iniziali e intermedi della CKD, mentre ancora non conclusivi sono i dati riferiti ai pazienti in stadio 5 o in trattamento dialitico. Nel paziente trapiantato renale le statine esercitano un significativo effetto nefroprotettivo. Altri studi dimostrano che l'utilizzo di dosi più alte migliora gli *outcomes* CV e renali.

In conclusione la correzione del profilo lipidico con le statine dovrebbe diventare routinaria nella gestione del paziente nefropatico e in particolare è fondamentale, per il miglioramento degli *outcomes*, che la terapia cominci fin dagli stadi iniziali della storia naturale della malattia renale cronica.

TEST DI VERIFICA

1) Le anomalie quantitative del profilo lipidico caratteristiche, identificabili nei diversi stadi della malattia renale cronica, sono rappresentate da:

- Un aumento dei trigliceridi plasmatici
- Una riduzione del colesterolo HDL
- Valori di colesterolo totale e LDL che possono essere ridotti, nella norma o lievemente aumentati
- Tutte le precedenti.

2) Le recenti Linee Guida Europee della Dislipidemia identificano il paziente con CKD a rischio di sviluppare un evento cardiovascolare di grado:

- Non significativo
- Lieve
- Medio
- Elevato.

3) Le recenti Linee Guida Europee della Dislipidemia consigliano come *target* terapeutico di LDL colesterolo nei pazienti con CKD un valore:

- Inferiore a 70 mg/dL
- Compreso fra 70 e 100 mg/dL
- Compreso fra 100 e 130 mg/dL
- Di 130 mg/dL.

4) L'analisi combinata degli studi CARE, LIPID e WOSCOPS ha dimostrato che il trattamento con pravastatina rispetto al *placebo* nei soggetti con insufficienza renale di grado moderato (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²):

- Non ha ridotto gli eventi cardiovascolari
- Ha determinato un netto miglioramento della funzione renale
- Ha ridotto il rischio *assoluto* di eventi coronarici in proporzione al grado di insufficienza renale
- Ha aumentato significativamente il rischio di danno epatico e muscolare.

5) Dai dati a oggi disponibili in letteratura l'uso delle statine nei pazienti con insufficienza renale NON TERMINALE è indicata per:

- Ridurre gli eventi cardiovascolari a cui quei pazienti sono maggiormente esposti
- Rallentare la progressione dell'insufficienza renale
- Ambedue le ragioni ma primariamente per la prevenzione degli eventi cardiovascolari
- Non è indicata.

6. La sottoanalisi dello studio TNT che ha compreso più di 3000 pazienti con CKD prevalentemente in stadio 3 e pochi in 4 ha confermato, al pari dell'insieme dei pazienti arruolati, che il loro trattamento con alte dosi di atorvastatina (80 mg) è in grado di ridurre il rischio relativo di comparsa del primo evento cardiovascolare rispetto alle basse dosi (10 mg) del:

- a. 32%
- b. 15%
- c. 5%
- d. 20%.

7. Nello studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) i pazienti randomizzati ad assumere ezetimibe 10 mg/die più simvastatina 20 mg/die rispetto al placebo hanno mostrato una riduzione del rischio di eventi aterosclerotici maggiori, definiti come infarto del miocardio, morte per cause coronariche, ictus ischemico o rivascolarizzazioni, nella misura del:

- a. 16.5%
- b. 5%
- c. 25%
- d. 20%.

8. Nel paziente nefropatico cronico proteinurico l'atorvastatina è in grado di ridurre la proteinuria:

- a. Vero
- b. Vero, ma solo nei pazienti diabetici
- c. Vero, ma solo nei pazienti non diabetici
- d. Falso.

9. Secondo i dati dello studio RENAAL i valori di colesterolo totale e colesterolo LDL sono predittori di rischio renale:

- a. Vero
- b. Falso
- c. Vero ma solo nei pazienti non diabetici
- d. Vero ma solo per valori di LDL colesterolo superiori a 150 mg/dL.

RIASSUNTO

La malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) rappresenta una condizione clinica in crescita esponenziale a livello mondiale. Le ragioni di questo incremento sono numerose; le più importanti sono il progressivo invecchiamento della popolazione e il rilievo che il danno renale emergente è conseguenza di un aumento delle complicanze a livello renale di malattie sistemiche a elevata prevalenza nella popolazione generale quali il diabete mellito di tipo II, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa e così via. È ormai ampiamente dimostrato che la CKD, sin dalle sue fasi più precoci, espone a un maggiore rischio di sviluppare eventi cerebrovascolari e cardiovascolari (CV) fatali e non.

Fra i numerosi fattori di rischio CV della CKD, un ruolo rilevante è sicuramente svolto dalle alterazioni del metabolismo lipidico. La dislipidemia nel paziente nefropatico è infatti uno dei più importanti fattori di rischio di mortalità e morbilità CV ma anche di progressione della malattia renale e un inquadramento e un trattamento corretti di essa sono fondamentali per migliorare la prognosi globale di questi pazienti.

La terapia con statine ha dimostrato di garantire nella popolazione generale una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari. Similmente gli stessi benefici sul sistema cardiovascolare sono presenti in soggetti con CKD mentre sempre conflittuali ma comunque incoraggianti sembrano essere i dati a supporto di un loro favorevole effetto sulla prevenzione della progressione del danno renale.

La terapia con statine deve essere parte del trattamento standard del paziente con CKD.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis* 2006; 3: A57.
2. Dirks J, Remuzzi G, Horton S, et al. Diseases of the kidney and the urinary system. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Oxford University Press, New York, 2006; 695-706.
3. Batista MC, Welty FK, Diffenderfer MR, et al. Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2004; 53: 1255-61.
4. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-83.
5. Arnadottir M. Pathogenesis of dyslipoproteinemia in renal insufficiency: the role of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 1-11.
6. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 1394-9.
7. Cheng AK, Parker CJ, Ren K, et al. Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-Beta-HDL as a major inhibitor

- in normal and uremic plasma. *Kidney Int* 1996; 49: 1360-84.
8. Cryer A. Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int J Biochem* 1981; 13: 525-41.
 9. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 229-36.
 10. Levine DM, Gordon BR. Lipoprotein(a) levels in patients receiving renal replacement therapy: methodologic issues and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 162.
 11. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475.
 12. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, et al. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1794.
 13. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 1036.
 14. *Cardiolink Anno XIV n. 3 Lug-Sett 2010.*
 15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
 16. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arc Intern Med* 2004; 164: 659-63.
 17. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
 18. Lowrie EG, Lew NL. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Semin Nephrol* 1992; 12: 276-83.
 19. Degoulet P, Legrain M, Reach I, et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic haemodialysis. Report of the Diaphane Collaborative Study. *Nephron* 1982; 31: 103-10.
 20. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
 21. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451.
 22. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Fonarow GC, et al. A low rather a high serum LDL cholesterol is associated with increased mortality in hemodialysis patients even after controlling for inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 173A.
 23. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 304.
 24. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, et al. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887.
 25. Habib AN, Baird BC, Leyboldt JK, et al. The association of lipid levels with mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2881.
 26. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 293.
 27. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-38.
 28. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-91.
 29. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, et al. Diabetes, hemoglobin A(1c), cholesterol, and the risk of moderate chronic renal insufficiency in an ambulatory population. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 272-81.
 30. Magil AB. Interstitial foam cells and oxidized lipoprotein in human glomerular disease. *Mod Pathol* 1999; 12: 33-40.
 31. Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S51-3.
 32. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, et al. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl. 1): S14-9.
 33. European Society of Hypertension (ESH) - European Society of Cardiology (ESC) Linee Guida 2007 per il trattamento dell'Ipertensione Arteriosa.
 34. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
 35. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 766-85.
 36. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
 37. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001; 19: 1139-47.
 38. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
 39. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171.
 40. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 55: 1266-73.
 41. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181-92.
 42. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C; TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004; 93 (2): 154-8.
 43. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (15): 1448-54.
 44. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605.
 45. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 237.
 46. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin

- in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7.
47. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005.
 48. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mearns BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220.
 49. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004; 57: 728.
 50. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (6): 1131-9.
 51. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565.
 52. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006.
 53. Ozsoy RC, Van Der Steeg WA, Kastelein JJ, et al. Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1578.
 54. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 412.
 55. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001.
 56. Aggressive Lipid Lowering to Alleviate New Cardiovascular Endpoints: (ALLIANCE) trial. *Journal of the American Medical Association* November 2, 2004.
 57. Mikhailidis DP, Wierzbicki AS. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (4): 215-9.
 58. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3): 565-70.
 59. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C; TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004; 93 (2): 154-8.
 60. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Intensive versus conventional therapy to slow the progression of idiopathic glomerular diseases. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (4): 671-81.
 61. Kendrick J, Shlipak MG, Targher G, et al. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: a post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J of Kidney Dis* 2010; 55 (1): 42-9.
 62. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004; 66: 1549-55.
 63. Holdaas H, Fellström B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT "Assessment of Lescol in Renal Transplantation extension study". *Am J Transplant* 2005; 5 (12): 2929-36.
 64. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
 65. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395.
 66. Chan KE, Thadhani R, Lazarus JM, et al. Modeling the 4D Study: statins and cardiovascular outcomes in long-term hemodialysis patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 856-66.
 67. Prof. Winfried Maerz (Eppelheim, Germany) 4D High-LDL study. June 27, 2010; Munich, Germany.
 68. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98.
 69. Harris KP, Wheeler DC, Chong CC. Atorvastatin in CAPD Study Investigators. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 2002; 61: 1469.
 70. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl. 7): 13.
 71. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multi-centre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024.
 72. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473.